



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Efecto del Tratamiento con Vitamina D sobre los Niveles Séricos de 25 Hidroxivitamina D en Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y su Influencia sobre la Actividad de la Enfermedad y la Calidad de Vida

D.^a Cristina Martínez Pascual

2022



**Efecto del tratamiento con vitamina D sobre los niveles
séricos de 25 hidroxivitamina D en pacientes con
enfermedad inflamatoria intestinal y su influencia sobre
la actividad de la enfermedad y la calidad de vida**

Tesis para optar al grado de doctor en Medicina

Presentada por

Dña. Cristina Martínez Pascual

Dirigida por

Dr. Enrique Bernal Morell

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2022



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Enrique Bernal Morell , Profesor contratado doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Efecto del tratamiento con vitamina D sobre los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su influencia sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida ", realizada por D^a. Cristina Martínez Pascual, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 1 de abril de 2022

**ENRIQUE
|BERNAL|
MORELL** Firmado
digitalmente por
ENRIQUE|BERNAL|
MORELL
Fecha: 2022.04.01
06:08:15 +02'00'

Mod:T-20

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La hipovitaminosis D es muy frecuente entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Cada vez se conocen más acciones de la vitamina D no relacionadas con la homeostasis del calcio. El déficit de 25(OH)D se ha implicado en varias patologías como la EII. Diferentes estudios lo asocian con una peor evolución de la enfermedad. Los suplementos de vitamina D se han postulado como un tratamiento esperanzador, aunque la evidencia es escasa y se desconoce la dosis óptima.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal con pacientes ambulatorios de EII de dos hospitales de Murcia para analizar la prevalencia del déficit (<20 ng/ml) y niveles subóptimos de 25(OH)D (<30 ng/ml), así como los factores asociados a éstos.

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio ambispectivo durante 6 meses en aquellos pacientes con 25(OH)D <30 ng/ml que iniciaban tratamiento con vitamina D. El objetivo principal fue evaluar los cambios en la concentración de 25(OH)D a los 3 y 6 meses según el régimen de tratamiento empleado: continuado vs. en pulsos. Para ello se utilizó una ANOVA Mixta. Se analizó si el aumento en los niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml se asociaba a una mejoría en los índices de actividad clínica, de los parámetros analíticos de actividad (PCR y CPF) y en los cuestionarios de calidad de vida (IBDQ-9), severidad de la fatiga (FSS) y distrés psicológico (GHQ-12).

RESULTADOS

En el estudio transversal participaron 94 pacientes. La prevalencia de niveles subóptimos de 25(OH)D fue del 70,2%. Las cifras de CPF > 250 mcg/g se asociaron a niveles subóptimos de vitamina D (OR 4,04 (IC95% 1,06-15,31); p=0,04) y el menor número de horas de exposición solar se asoció al déficit de vitamina D (OR 0,922 (IC95% 0,85-0,99); p=0,047).

En el estudio ambispectivo participaron 89 pacientes que recibieron 4 regímenes distintos de calcifediol: 1 y 3 donde se administraba la totalidad de la dosis en el primer trimestre; 2 y 4, repartidos en 2 trimestres.

Se comparó el régimen 1 (Ampolla calcifediol 3 mg, 0-2 meses, n=20) con el 3 (2 cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses, n=16). Aunque presentaron

similares cambios en las concentraciones de 25(OH)D, la proporción de pacientes con niveles óptimos de 25(OH)D a los 6 meses fue mayor con el régimen 3 (30% vs.62,5%, $p=0,016$).

Se comparó el régimen 2 (Ampolla calcifediol 3 mg, 0-3 meses, $n=24$) con el 4 (1 cápsula calcifediol 0,266 mg semanal durante 3 meses y luego 1 cápsula cada 15 días, $n=28$). Este último consiguió a los 3 meses una proporción mayor de pacientes con concentraciones óptimas (96% vs. 53%) y una media mayor en los niveles de 25(OH)D (63,91 vs. 31,45 ng/ml) ($p<0,001$). No hubo diferencias a los 6 meses.

Las variables que se asociaron a niveles subóptimos de vitamina D a los 3 meses fueron: el IMC elevado (OR 1,3 (IC95% 1,03-1,63); $p=0,023$), la puntuación baja en la escala IBDQ-9 (OR 0,73 (IC95% 0,57-0,93); $p=0,01$) y el régimen de tratamiento 2 (OR 66,9 (IC95% 2,17-2062); $p=0,016$). A los 6 meses fueron las cifras de CPF > 250 mcg/g (OR 4,01 (IC95% 1,19-13,54); $p=0,025$) y el régimen de tratamiento 1 (OR 12,03 (IC95% 2,39- 60,57); $p=0,003$).

CONCLUSIONES

La prevalencia de niveles subóptimos de 25(OH)D entre los pacientes con EII fue elevada y se asoció a mayor actividad de la enfermedad (CPF). El tratamiento con calcifediol fue seguro y con los regímenes empleados se consiguieron adecuados aumentos en la concentración de 25(OH)D, presentando el régimen continuado de 1 cápsula calcifediol 0,266 mg semanal durante 3 meses y luego 1 cada 15 días el mejor perfil de efectividad y seguridad.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, Vitamina D, calcifediol, índices de actividad clínica, calidad de vida

ABSTRACT

INTRODUCTION

Hypovitaminosis D is very common among patients with inflammatory bowel disease (IBD). More and more actions of vitamin D not related to calcium homeostasis are known. Vitamin D deficiency has been implicated in several pathologies, such as IBD and different studies associate it with a worse evolution of the disease. Vitamin D supplements have been postulated as a hopeful treatment, however, the evidence is scarce and the optimal dose is unknown.

METHOD

A cross-sectional study was conducted with IBD outpatients from two hospitals in Murcia to analyze the prevalence of deficiency (<20 ng/ml) and suboptimal levels of 25(OH)D (<30 ng/ml), as well as the factors associated.

Subsequently, an ambispective follow-up study was conducted for 6 months in those patients with 25(OH)D <30 ng/ml who started treatment with vitamin D. The main objective was to evaluate changes in the concentration of 25(OH)D at 3 and 6 months according to the treatment regimen used: continuous vs. pulse-shaped. A Mixed ANOVA was used. We studied whether the increase in levels of 25(OH)D >30 ng/ml was associated with an improvement in clinical activity index, in analytical activity parameters (CRP and FCP) and in quality of life questionnaires (IBDQ-9), fatigue severity (FSS) and psychological distress (GHQ-12).

RESULTS

Ninety-four patients participated in the cross-sectional study. The prevalence of suboptimal levels of 25(OH)D was 70.2%. FCP levels > 250 mcg/g were associated with suboptimal vitamin D levels (OR 4,04 (CI95%1,06-15,31); p=0,04) while fewer hours of sun exposure were associated with vitamin D deficiency (OR 0,922 (CI95% 0,85-0,99); p=0,047).

The ambispective study involved 89 patients who received 4 different regimens of calcifediol: 1 and 3 where the entire dose was administered in the first three months; 2 and 4, spread over 6 months.

Regimen 1 (Ampoule of calcifediol 3 mg, 0-2 months, n=20) was compared with regimen 3 (2 capsules of calcifediol 0.266 mg weekly for 3 months, n=16). Although similar

changes in 25(OH)D concentrations occurred, the proportion of patients with optimal 25(OH)D levels at 6 months was higher with regimen 3 (30% vs.62,5%, $p=0,016$).

Regimen 2 (Ampoule of calcifediol 3 mg, 0-3 months, $n=24$) was compared with regimen 4 (1 capsule of calcifediol 0.266 mg weekly for 3 months and then 1 capsule every 15 days, $n=28$). The latter achieved at 3 months a higher proportion of patients with optimal concentrations (96% vs. 53%) and a higher mean at 25(OH)D levels (63,91 vs. 31,45 ng/ml) ($p<0,001$). There was no difference at 6 months.

The variables that were associated with suboptimal levels of vitamin D at 3 months were: elevated BMI (OR 1,3 (CI95% 1,03-1,63); $p=0,023$), the low score on the IBDQ-9 scale (OR 0,73 (CI95% 0,57-0,93); $p=0,01$) and treatment regimen 2 (OR 66,9 (CI95% 2,17-2062); $p=0,016$). At 6 months it was the FCP > 250 mcg/g (OR 4,01 (CI95% 1,19-13,54); $p = 0,025$) and treatment regimen 1 (OR 12,03 (CI95% 2,39- 60,57); $p=0,003$).

CONCLUSIONS

The prevalence of suboptimal levels of 25(OH)D among IBD patients was elevated and associated with increased disease activity (FCP).

Treatment with calcifediol was safe. The regimens used achieved adequate increases in the concentration of 25(OH)D. The continued regimen of 1 capsule calcifediol 0.266 mg weekly for 3 months and then 1 every 15 days achieved the best profile of effectiveness and safety.

Keywords: inflammatory bowel disease, Vitamin D, calcifediol, clinical activity index, quality of life

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Enrique Bernal, por su gran labor investigadora, y especialmente por su enorme paciencia y ayuda en el transcurso de esta tesis, guiando los pasos de la misma desde su origen hasta su culminación.

A los servicios y secciones que han colaborado en este proyecto, especialmente la sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. Formamos un gran equipo y sin la inestimable ayuda de todos ellos (auxiliares, enfermeros y compañeros médicos) este trabajo no habría sido posible. Al servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y a los departamentos de laboratorio de ambos hospitales. He de destacar a Carmen Martínez Bonil y Jose Manuel Castillo por su tan importante labor en la recogida de datos y sobre todo por ser tan buenos compañeros y amigos.

Por supuesto, a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, porque gracias a ellos la investigación en el ámbito de la salud es posible.

A toda mi familia, por apoyarme siempre. En especial a mis padres, por el cariño y educación que he recibido de ellos. Ellos han sabido inculcarnos la capacidad de esfuerzo. A Ángela, por el tiempo invertido en las ilustraciones de este trabajo.

A Marisol, por estar siempre ahí, a pesar de cualquier dificultad. Por saber escucharme y animarme una y otra vez. Por ser mi gran amiga y psicóloga.

A Mimi, por cuidar tan bien de mis hijos siempre y sobre todo durante tantas mañanas y tardes para poder terminar esta tesis.

A Gonzalo, por todo. Por dejarse involucrar en este proyecto y mostrarme su confianza en los momentos de debilidad. Pero, sobre todo, por la gran familia que hemos formado.

A mis hijos, Julia y Álvaro, por lo felices que nos hacen.

ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios
AF	Antecedentes familiares
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
BNSQ	<i>Basic Nordic Sleep Questionnaire</i>
CCR	Cáncer colorrectal
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CDEIS	<i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CI	Colitis indeterminada
CPF	Calprotectina fecal
CR	Coefficiente de regresión
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CU	Colitis ulcerosa
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
CYP24	24-hidroxilasa
CYP27A1	25-hidroxilasa
CYP27B1	1 α hidroxilasa
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i> (proteína de unión a la vitamina D)
DM	Diabetes mellitus
EC	Enfermedad de Crohn
ECaC	<i>Epithelial calcium channel</i> (canal epitelial del calcio)
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EDIF	Escala del Impacto Diario de la Fatiga
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)
EPA-SP	Estudio postautorización de seguimiento prospectivo

ERC	Enfermedad renal crónica
ERVDs	Elementos de respuesta a la vitamina D
FA	Fosfatasa alcalina
FGF-23	<i>Fibroblast growth factor 23</i> (factor de crecimiento fibroblástico 23)
FIS	<i>Fatigue Impact Scale</i> (escala del impacto de la fatiga)
FQ	<i>Fatigue Questionnaire</i>
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i> (escala de gravedad de la fatiga)
GI	Gastrointestinal
GHQ-12	<i>General Health Questionnaire 12</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i> (índice de Harvey-Bradshaw)
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i> (cromatografía líquida de alto rendimiento)
HR	Hazard ratio
HULAMM	Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor
IBDQ-9	<i>Inflammatory bowel disease questionnaire-9</i>
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
ID	Intestino delgado
IMC	Índice de masa corporal
LC/MS	<i>Liquid chromatography mass spectrometry</i> (cromatografía líquida por espectrometría de masas)
LC-MS/MS	<i>Liquid chromatography tandem mass spectrometry</i> (cromatografía líquida-tandem por espectrometría de masas)
MED	<i>Minimal erythema dose</i> (mínima dosis de eritema)
MEI	Manifestaciones extraintestinales
MMES	<i>Modified Mayo Endoscopic Score</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i> (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas)
NIH	<i>Health National Institute</i> (Instituto nacional de Salud de EEUU)

NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NOD2	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2</i>
ODS	Oficina de Suplementos Dietéticos
OR	Odds Ratio
PABA	<i>Para aminobenzoic acid</i> (ácido paraaminobenzoico)
PCR	Proteína C reactiva
<i>PDAI</i>	<i>Perianal Disease Activity Index</i>
PHEX	<i>Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked</i>
PROs	<i>Patient Reported Outcomes</i> (resultados percibidos por el paciente)
PTH	Paratohormona u hormona paratiroidea
RANKL	<i>Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand</i> (ligando del receptor activador del factor nuclear- κ B)
RXR	Receptor X retinoide
SCCAI	<i>Simple Clinical Colitis Activity Score</i>
SEIOMM	Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
sIBDQ	<i>The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (polimorfismo de nucléotido único)
SXR	<i>Steroid and xenobiotic receptor</i> (receptor esteroideo y xenobiótico)
Th1, Th2	<i>T helper 1, T helper 2</i> (tipos de linfocitos)
TLR	<i>Toll-like receptor</i> (receptor tipo toll)
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UCCIS	<i>Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity</i>
UCEIS	<i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>
UI	Unidad internacional
UVB	Ultravioleta de tipo B
VDR	<i>Vitamin D receptor</i> (receptor de la vitamina D)
VDSP	<i>Vitamin D Standardization Program</i> (Programa de Estandarización de la vitamina D)
VSG	Velocidad de sedimentación globular

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D o calcitriol

$24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 24,25-dihidroxitamina D

$25(\text{OH})\text{D}$ 25-hidroxitamina D o calcifediol o calcidiol

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	29
I.1. GENERALIDADES DE LA VITAMINA D.....	29
I.1.1. <i>Metabolismo de la vitamina D.....</i>	29
I.1.2. <i>Mecanismo de acción de la vitamina D.....</i>	31
I.1.3. <i>Acciones biológicas del sistema endocrino de la vitamina D.....</i>	31
I.1.4. <i>Medición de la vitamina D.....</i>	35
I.1.5. <i>Patologías causantes de déficit de vitamina D.....</i>	40
I.1.6. <i>Prevalencia del déficit de vitamina D.....</i>	42
I.1.7. <i>Déficit de vitamina D: consecuencias y/o asociaciones y posibles beneficios de la suplementación.....</i>	43
I.1.8. <i>Recomendaciones de la ingesta y/o suplementación de vitamina D.....</i>	46
I.1.9. <i>Potenciales efectos secundarios de la vitamina D.....</i>	48
I.2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y VITAMINA D.....	49
I.2.1. <i>Prevalencia del déficit de vitamina D.....</i>	49
I.2.2. <i>Implicación de la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal.....</i>	52
I.2.3. <i>Causas y factores asociados al déficit de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal.....</i>	53
I.2.4. <i>Actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.....</i>	59
I.2.5. <i>Calidad de vida en la enfermedad inflamatoria intestinal.....</i>	77
I.2.6. <i>Fatiga en la enfermedad inflamatoria intestinal.....</i>	81
I.2.7. <i>Alteraciones psicológicas: ansiedad y depresión en la enfermedad inflamatoria intestinal.....</i>	86
II. JUSTIFICACIÓN.....	93
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	97
IV. OBJETIVOS.....	101
IV.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	101
IV.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	101
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	105
V.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	106
V.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	107
V.4. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	107

V.5. PERÍODO DE OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO	111
V.6. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	112
V.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	113
V.8. ASPECTOS ÉTICOS	115
VI. RESULTADOS	121
VI.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL	121
<i>VI.1.1. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio</i>	<i>122</i>
<i>VI.1.2. Prevalencia de déficit y niveles subóptimos de vitamina D.....</i>	<i>126</i>
<i>VI.1.3. Asociaciones entre 25-hidroxivitamina D y variables sociodemográficas, clínico-biológicas y resultados de salud.</i>	<i>128</i>
VI.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO CON TRATAMIENTO	164
<i>VI.2.1. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio</i>	<i>164</i>
<i>VI.2.2. Prevalencia de déficit severo, déficit e insuficiencia de vitamina D</i>	<i>174</i>
<i>VI.2.3. Diferentes regímenes de tratamiento con vitamina D: descripción y número de pacientes</i>	<i>174</i>
<i>VI.2.4. Resultado del objetivo principal.....</i>	<i>176</i>
<i>VI.2.5. Comparación de la proporción de pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D \geq 30 ng/ml a los 3 y 6 meses</i>	<i>183</i>
<i>VI.2.6. Evaluación de la adherencia al tratamiento con vitamina D</i>	<i>189</i>
<i>VI.2.7. Efectos secundarios relacionados con el tratamiento con vitamina D....</i>	<i>190</i>
<i>VI.2.8. Análisis comparativo de las características sociodemográficas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según niveles óptimos o no de vitamina D a los 3 y 6 meses.....</i>	<i>193</i>
<i>VI.2.9. Análisis comparativo de las características clínico-biológicas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según niveles óptimos o no de vitamina D a los 3 y 6 meses.....</i>	<i>198</i>
<i>VI.2.10. Análisis comparativo de los resultados de salud en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según niveles óptimos o no de vitamina D a los 3 y 6 meses.....</i>	<i>206</i>
<i>VI.2.11. Análisis comparativo de los índices clínicos y parámetros biológicos de actividad inflamatoria en los pacientes que recibieron tratamiento con vitamina D a nivel basal, a los 3 y 6 meses.....</i>	<i>210</i>
<i>VI.2.12. Análisis comparativo de los resultados de salud en los pacientes que recibieron tratamiento con vitamina D a nivel basal, a los 3 y 6 meses.</i>	<i>212</i>

VII. DISCUSIÓN	217
VII.1. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO TRANSVERSAL.....	217
VII.2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO CON TRATAMIENTO.....	224
VIII. CONCLUSIONES	235
IX. BIBLIOGRAFÍA	239
X. ANEXOS.....	261

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Generalidades de la vitamina D

I.1.1. Metabolismo de la vitamina D

La principal fuente de vitamina D procede de la síntesis endógena en la piel por acción de los rayos ultravioleta solares (entre un 60 y 85 %), que convierten la 7-dehidrocolesterol a provitamina D3 que rápidamente se convierte en colecalciferol (vitamina D3). Sin embargo, sólo una pequeña proporción (entre un 15-40%) deriva de la ingesta alimentaria. Los principales alimentos ricos en vitamina D3 son el aceite de hígado de bacalao (90-250µg /100g), los pescados azules como el salmón (6-10 µg /100g) y la caballa salvaje (5-8 µg /100g), el hígado de ternera, la yema de huevo y los lácteos (sobre todo si están enriquecidos artificialmente) (1).

La dieta también puede aportar vitamina D2 o ergocalciferol. Ésta procede de la levadura, de las plantas, del pescado y se utiliza en compuestos polivitamínicos o alimentos fortificados. No obstante parece tener una menor acción biológica que la vitamina D3 y una menor afinidad por la principal proteína transportadora: *vitamin D binding protein* (DBP), aunque existe controversia (2).

La síntesis cutánea de vitamina D3 puede verse disminuida por múltiples factores (3), condicionando la principal causa de deficiencia de vitamina D. Entre estos factores se encuentran los geográficos (latitudes nórdicas, por encima de 40°), estacionales (invierno), climáticos (nubosidad o contaminación que hacen de filtro impidiendo el paso de rayos de luz solar), hábitos culturales que dificultan la exposición solar, el empleo estricto de fotoprotección, el envejecimiento (4) y factores raciales (pigmentación de la piel) (5).

La vitamina D de la dieta se absorbe en el intestino delgado con la fracción de quilomicrones, por lo que para su absorción precisa de la acción de las sales biliares y la secreción exocrina pancreática (3).

Tanto la vitamina D como sus metabolitos son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en el agua por lo que en la circulación sanguínea deben transportarse mediante proteínas transportadoras, siendo la más importante la DBP, que transporta un 80-90% de la misma. Sólo un 10-20 % va unida a la albúmina. La DBP se eleva en el tratamiento con estrógenos o en embarazo y disminuye en hepatopatías graves y en el síndrome nefrótico. La vitamina D ligada a la DBP tiene una accesibilidad limitada a las células

diana, actuando como tampón de una posible intoxicación con vitamina D (3). La forma libre es la activa y capaz de unirse al receptor de la vitamina D (VDR).

La vitamina D circulante se almacena a nivel muscular y/o adiposo o se transporta al hígado donde la enzima 25-hidroxilasa mitocondrial (CYP27A1) la transforma en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o también llamada calcifediol o calcidiol. También puede hidroxilarse en otros tejidos y mediante otras enzimas, pero en mucha menor medida. El calcifediol es el metabolito más abundante en el suero y con una vida media larga, de 2-3 semanas (3)(6). Sin embargo esta forma es inactiva, y precisa de otra hidroxilación mediante la enzima 1α -hidroxilasa del sistema citocromo P450 (CYP27B1) expresada principalmente en el riñón, para convertirse en $1\alpha,25$ -dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), o también llamado calcitriol, que es el metabolito activo y responsable de sus verdaderas funciones (7), o en otros metabolitos de menor repercusión fisiológica, como la $24,25$ -dihidroxivitamina D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), la cual ejerce retrocontrol del calcitriol.

La actividad renal de la CYP27B1, y por lo tanto la formación de calcitriol, está estrechamente regulada a través de los niveles de paratohormona (PTH), calcio y fósforo sérico. Los niveles bajos de calcio y fósforo la estimulan. La hipocalcemia estimula directamente a dicha enzima o también a través de la PTH, mientras que la hipofosfatemia inhibe factores fosfatúricos denominados fosfatinas, como el factor de crecimiento fibroblástico 23 D (FGF-23). FGF-23 es la principal hormona fosfatúrica y contra-reguladora de la vitamina D ya que disminuye la reabsorción tubular de fósforo e incrementa su eliminación y reduce la formación renal de calcitriol (8), al disminuir la expresión de 1α -hidroxilasa y aumentar la de 24 -hidroxilasa favoreciendo su degradación. FGF-23 también inhibe a la PTH. A su vez los niveles de calcitriol y de PTH regulan la producción de FGF-23 por el osteoblasto, de manera que ante niveles elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o de PTH se estimula la producción de FGF-23 para mantener la fosfatemia en márgenes estrechos.

Además del riñón, otros tejidos y células disponen de la enzima CYP27B1, como los queratinocitos, linfocitos activados, macrófagos, células paratidoideas, cerebro, próstata, mama, etc, incluso algunos tejidos neoplásicos (9). Sin embargo, la síntesis extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sólo es significativa en ciertas situaciones patológicas, como la sarcoidosis, tuberculosis y otras granulomatosis, algunos linfomas y neoplasias, y es estimulada sobre todo por citocinas y no por el metabolismo calciofósforo (3).

(ver figura 1)

I.1.2. Mecanismo de acción de la vitamina D

El calcitriol ejerce su acción mediante la unión con su receptor nuclear VDR (9) que pertenece a la clase II de la familia de receptores esteroideos. El calcitriol al unirse al VDR se homodimeriza y heterodimeriza con el receptor X retinoide (RXR) (10). Este complejo (1,25-hidroxivitamina D-VDR-RXR) se une a regiones génicas promotoras, conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (ERVDs). Estas regiones son críticas para iniciar la transcripción de genes regulados por la vitamina D, con la consecuente síntesis proteica (11).

Se han descrito mutaciones, polimorfismos y variantes alélicas en el gen del VDR que pueden actuar modulando la respuesta a la vitamina D en los diferentes órganos diana (12).

El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también puede realizar algunas acciones biológicas de forma rápida en algunas células sin requerir regulación génica y con independencia del receptor nuclear VDR actuando a través de un receptor proteico de membrana (VDRm), poco conocido (3).

I.1.3. Acciones biológicas del sistema endocrino de la vitamina D

La principal y más conocida es la regulación de la homeostasis del calcio siendo un componente esencial de las interacciones entre riñón, hueso, glándulas paratiroides e intestino.

La vitamina D a nivel de la célula intestinal aumenta la eficiencia de la absorción de calcio y fósforo dietético mediante distintas vías. Por la vía genómica (unión de la vitamina D al VDR) promueve la entrada de calcio induciendo el canal epitelial del calcio (ECaC) y sintetizando proteínas específicas, como la calbindina, fosfatasa alcalina (FA), osteocalcina, etc que facilitan el movimiento de calcio a través del citoplasma y lo transfieren a través de la membrana basal a la circulación (3). Además, se lleva a cabo el proceso de proliferación y diferenciación celular mediante el aumento del número y perfeccionamiento de las funciones de las células de las vellosidades. Por la vía no genómica se une el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ al VDRm iniciándose un transporte rápido de calcio llamado transcaltaquia, que involucra la apertura de los ECaC operados por el voltaje a través de la membrana (13) y el transporte vesicular de calcio.

El calcitriol también estimula el transportador sodio-fosfato semejante al renal que permite el transporte de fósforo en el borde basolateral y borde en cepillo (3).

En caso de déficit de vitamina D no se absorbe más del 10-15 % del calcio y un 60% del fósforo de la dieta (3). Con ingestas bajas y medias de calcio la absorción es muy dependiente de la vitamina D, sin embargo su efecto es menos importante en personas con ingestas elevadas de este mineral (14).

A nivel de tejido óseo la acción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es fundamental para la maduración correcta de los osteoblastos, ya que induce una acción anabólica promoviendo su diferenciación y regula la producción de proteínas como colágeno, fosfatasa alcalina y osteocalcina, fundamentales en la formación de hueso nuevo (15). Además es esencial en el remodelado óseo puesto que el calcitriol al unirse al VDR induce la expresión del RANKL (Ligando del receptor activador del factor nuclear- κB) en la membrana celular de los osteoblastos (16). El RANKL es una proteína que capacita a los osteoblastos para estimular la diferenciación de los osteoclastos. Los osteoclastos maduros eliminan calcio y fósforo del hueso, manteniendo concentraciones adecuadas de calcio y fósforo séricos.

Además, la enzima 1α hidroxilasa también se expresa en células óseas humanas permitiendo de una manera autocrina la síntesis de calcitriol en la propia célula ósea.

El papel del riñón es fundamental, dado que es la fuente principal de producción de calcitriol según la homeostasis del calcio-fósforo. El calcitriol a través de sus acciones sobre la PTH puede modificar indirectamente la reabsorción tubular de calcio o fósforo y parece que también directamente a través de los VDR de las células tubulares renales (3)(17).

La vitamina D constituye un potente modulador de la función paratiroidea de manera que el calcitriol inhibe la expresión del gen de la PTH y frena su secreción. Y por el contrario su déficit produce hiperplasia paratiroidea e incrementa la síntesis y secreción de PTH. No obstante, el principal regulador de la secreción de PTH es la concentración plasmática de calcio mediante retroalimentación negativa: disminuciones de calcio aumentan la secreción de PTH y concentraciones elevadas de calcio la frenan.

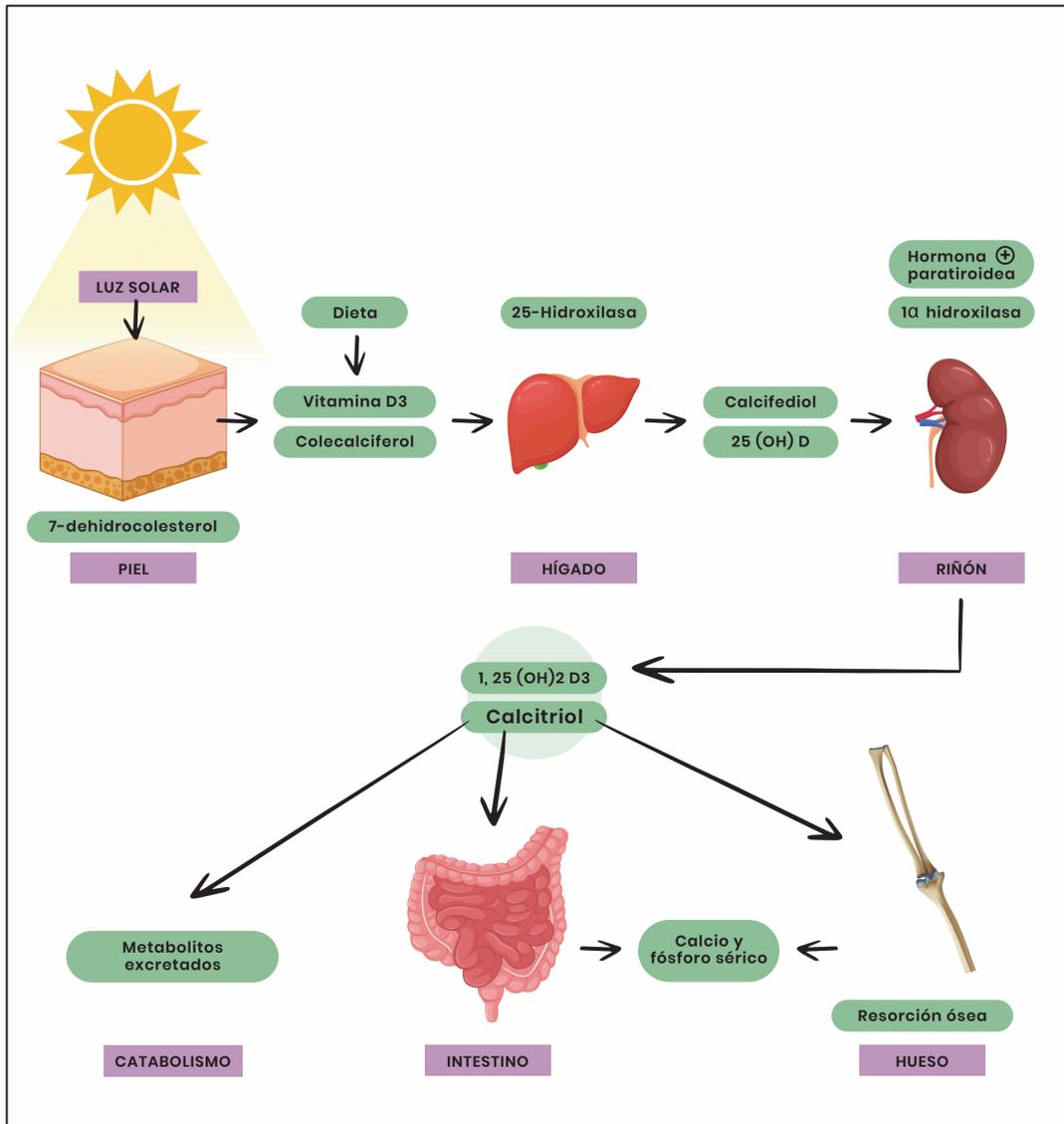
El efecto de la PTH es aumentar las concentraciones plasmáticas de calcio aumentando la resorción ósea y la reabsorción tubular renal y disminuir los fosfatos al inhibir su reabsorción tubular renal. Además indirectamente la PTH estimula la síntesis renal de calcitriol al inducir a la CYP27B1 para incrementar la absorción intestinal de calcio (3).

El calcitriol también presenta un mecanismo de retrocontrol para mantener unos niveles dentro de la normalidad (3). Induce la expresión renal de la 24-hidroxilasa (CYP24) que

metaboliza la 25(OH)D y la 1,25(OH)₂D₃ a sus formas biológicamente inactivas, favoreciendo por tanto su catabolismo.

A modo de resumen, en el metabolismo mineral la principal función del sistema endocrino de la vitamina D es mantener las concentraciones séricas de calcio y fósforo dentro de la normalidad para posibilitar una adecuada mineralización del hueso.

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



Por otra parte, cada vez se conocen más acciones de la vitamina D no relacionadas con la homeostasis del calcio, gracias a la amplia distribución del receptor VDR en multitud de células y tejidos (mama, próstata, gónadas, músculo, corazón, cerebro, piel, intestino delgado, colon, páncreas, células del sistema inmune como linfocitos T, macrófagos,

células presentadoras de antígenos e incluso en muchas células tumorales). Son los llamados **efectos pleiotrópicos de la vitamina D** (figura 2). Por tanto, biológicamente existe un fundamento para el papel etiopatogénico en diversas enfermedades extraesqueléticas.

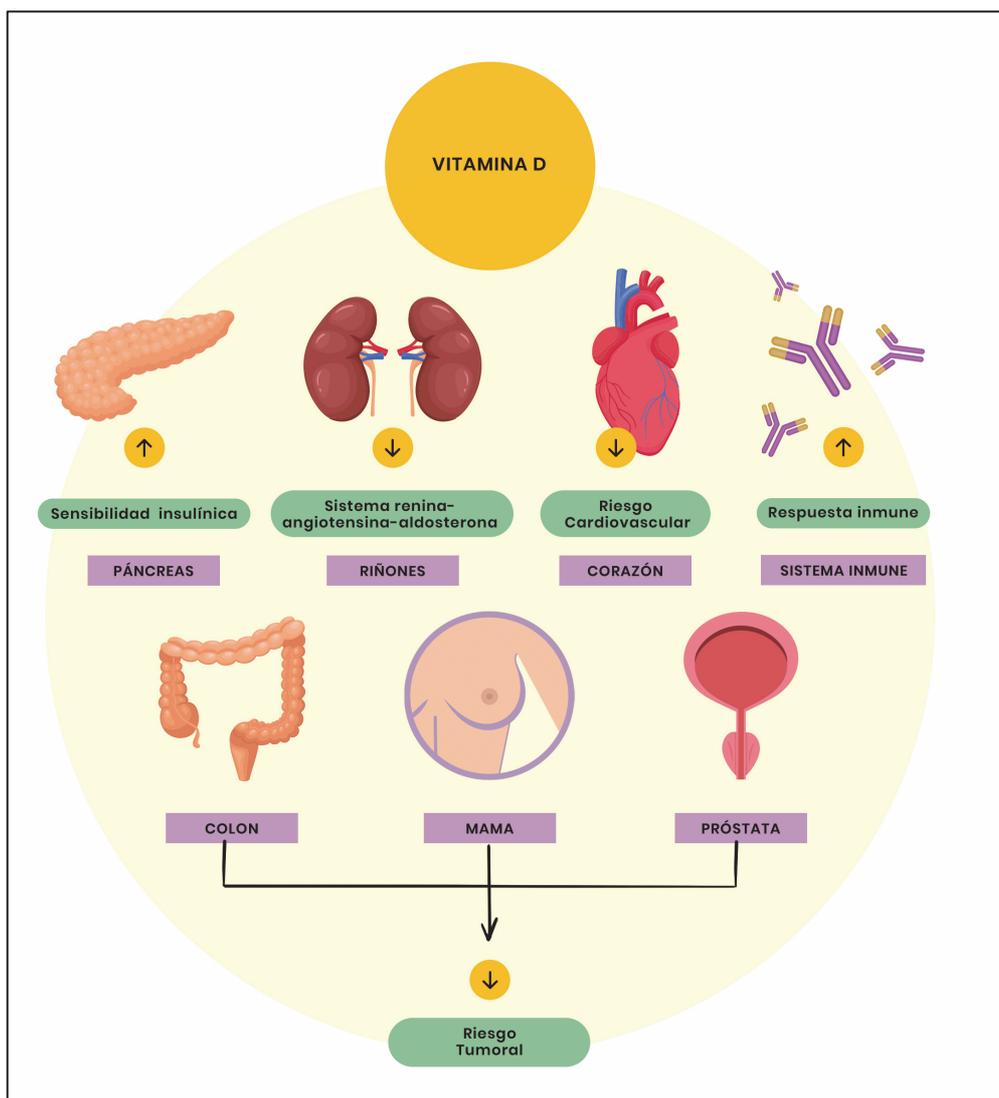
La unión de la vitamina D a su receptor específico regula la transcripción de unos 200 genes implicados en procesos de diferenciación y proliferación celular, en actividades autocrinas y paracrinas, en la inhibición de la angiogénesis, en el control de la respuesta inmune innata y adquirida, en la regulación de la apoptosis, así como en la secreción de diversas hormonas (1)(9)(18)(19).

Uno de los más estudiados es el efecto inmunomodulador de la vitamina D. La vitamina D es capaz de inhibir la proliferación de inmunoglobulinas, retardar la diferenciación de los precursores de las células beta e inhibir la proliferación de las células T-helper (Th-1) capaces de producir citoquinas y activar los macrófagos (11). También regula a los linfocitos T reguladores encargados del mantenimiento de la tolerancia a los autoantígenos (7). Por lo tanto parece disminuir el riesgo de enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus (DM), la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple entre otras (20). También modula la inmunidad innata frente a infecciones (21). En este sentido, cuando un agente infeccioso provoca la estimulación de un macrófago o linfocito a través de su receptor toll-like 2/1 (TLR 2/1) la señal es regulada por el VDR y la 1α hidroxilasa. La forma activa de la vitamina D en el núcleo celular induce la expresión de genes para producir catelicidina, un péptido capaz de procurar inmunidad innata e inducir la destrucción de agentes infecciosos. La vitamina D también actúa sinérgicamente con NF- κ B para inducir la expresión del gen β -defensina 4 (7)(21).

A nivel intestinal la unión del calcitriol al receptor VDR regula la expresión de numerosos genes que controlan además de la absorción de calcio y fósforo, la barrera epitelial intestinal de defensa frente a patógenos y la respuesta inflamatoria (17).

También se ha implicado a la vitamina D en la disminución del riesgo de diversos cánceres (22)(23), del riesgo cardiovascular (24), del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como en el aumento de secreción y sensibilidad a la insulina (25).

Figura 2. Acciones de la vitamina D (adaptado de (1)).



I.1.4. Medición de la vitamina D

Por todo lo comentado anteriormente es importante mantener unos niveles adecuados de vitamina D. Esto ha llevado a la necesidad de su correcta medición e intentar definir unos niveles óptimos.

La 25(OH)D es el principal metabolito circulante, acumula la producción endógena por la piel y el aporte dietético (ingesta tanto de vitamina D2 y D3), tiene una vida media larga, de 2-3 semanas, no depende de la PTH y refleja la reserva corporal de vitamina D, por lo que es el metabolito que se emplea para la determinación de los niveles globales de vitamina D. De manera que cuando a lo largo del trabajo hablemos de niveles de vitamina D nos estaremos refiriendo a concentraciones séricas de 25(OH)D.

Sin embargo, a diferencia de otras vitaminas, la peculiaridad de la concentración plasmática de 25(OH)D es que varía a lo largo del año en función de factores genéticos y ambientales, especialmente la exposición solar. Y además existen diferentes métodos analíticos con variabilidad intra e interlaboratorio sobre todo cuando los niveles de 25(OH)D son bajos (26).

Los **principales factores que influyen en la concentración de 25(OH)D** en la población sana son los siguientes:

Ambientales (efecto estacional, latitud, dieta y estilo de vida): la concentración de 25(OH)D es altamente dependiente de la dosis de radiación ultravioleta tipo B (UVB) y ésta varía en función de la estación del año en latitudes alejadas del ecuador. A mayores latitudes más meses del año con menor radiación UVB (27). Sin embargo la menor radiación UVB relacionada con la latitud no siempre conlleva un mayor prevalencia de déficit de vitamina D (28). Por ejemplo, en países del Norte de Europa como Noruega e Islandia tienen menos casos (2-9%) de deficiencia de vitamina D durante el invierno en comparación con sus homólogos de países de Europa media como Irlanda (23%). Esto probablemente es debido al uso frecuente de suplementos de vitamina D y a las ingestas elevadas de alimentos ricos en esta vitamina (como el pescado graso y aceite de hígado de bacalao). Sin embargo en latitudes bajas el uso de suplementos es infrecuente además de que cada vez se realiza mayor actividad física, laboral y recreativa en áreas de interior y se emplean más cremas de protección solar condicionando mayor déficit de vitamina D del esperado (26)(29)(30). Por otra parte, determinadas dietas como la vegetariana o vegana suponen especial riesgo de deficiencia nutricional (31).

Mención especial merece la fotoprotección pues existe controversia en cuanto a si se relaciona con la hipovitaminosis D. Además, son pocos los estudios de calidad que lo analizan. Uno de los primeros trabajos que afirmaba esta relación y que es referenciado en múltiples artículos es de 1987 (32) y consistía en analizar la diferencia en las concentraciones de 25(OH)D en únicamente 8 individuos desnudos expuestos a la mínima dosis de eritema (MED) con radiación UVB durante 21 días, cuatro de ellos protegidos con crema solar con ácido paraaminobenzoico (PABA) de factor 8 y los otros cuatro sin dicha protección. Concluían que el aumento en los niveles de 25(OH)D era significativamente mayor en estos últimos. Sin embargo en una revisión reciente (33) un panel internacional de 13 expertos en endocrinología, dermatología, fotobiología, epidemiología y antropología concluyó que el uso juicioso diario de cremas solares de amplio espectro con alta protección ultravioleta no comprometía los niveles de vitamina

D en gente sana. Sin embargo estrategias de fotoprotección severas en pacientes con patologías de fotosensibilidad, como ropa de protección, cremas solares específicas y permanecer a la sombra el máximo tiempo posible sí podían favorecer la deficiencia de vitamina D. Similares conclusiones se extrajeron de una encuesta realizada a 5920 adultos de Estados Unidos (34) sobre comportamientos de fotoprotección donde apreciaron que el uso de ropa de manga larga y estar el mayor tiempo posible en la sombra sí se relacionaba con deficiencia de vitamina D en sujetos de raza blanca (no en hispanos ni negros) y sin embargo el uso de cremas solares y de sombrero no se asoció a la misma. De nuevo, Pereira y cols. (35) obtuvieron las mismas conclusiones en un estudio quasi-experimental realizado en Brasil en invierno en 95 individuos sanos expuestos al sol durante un tiempo acordado en 24 h (exposición solar suberitematosa). Los participantes fueron randomizados al uso de crema solar con factor de protección 30 en cara, cuello y pecho (n=64), al no uso de dicha crema solar (n=10) y al confinamiento de exposición solar durante 24 h (n=21). No hubo diferencias en los niveles de 25(OH)D entre el grupo sometido a protección solar y el grupo que no usó crema solar. Sin embargo, sí hubo diferencias con respecto al grupo que no se expuso a la luz solar.

Genética: Se han estudiado polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes de la secuencia metabólica de la vitamina D que influyen en las concentraciones de ésta. No obstante, parece que estos factores suponen únicamente un 5% de la variabilidad de la 25(OH)D (36). Los SNPs más estudiados son rs10741657 G>A en el gen CYP2R1 y el rs12785878 G>T en el gen DHCR7, que se han asociado con elevadas y bajas concentraciones de 25(OH)D respectivamente (36). También mutaciones en genes que codifican la DBP se han asociado a alteraciones en las cifras de 25(OH)D. No obstante parece que esto es sólo significativo en pacientes con niveles bajos de 25(OH)D, donde concentraciones elevadas de esta proteína podrían disminuir los niveles de 25(OH)D libre y aumentar el riesgo de cáncer colorrectal (37).

Edad y género: No conllevan alteraciones significativas en adultos sanos. Sin embargo el envejecimiento se ha relacionado con hipovitaminosis D, probablemente por un compromiso en la capacidad de la epidermis en sintetizar vitamina D por un descenso en el precursor 7-dehidrocolesterol y en la expresión de la DBP (38). Otros grupos vulnerables son los niños, las embarazadas y las personas con patologías crónicas (26).

Índice de masa corporal (IMC): se correlaciona inversamente con las concentraciones de 25(OH)D. Principalmente se debe al descenso en la realización de actividades al aire libre, una dieta inadecuada y al secuestro de la vitamina D en la grasa subcutánea (39).

Pigmentación de la piel: la melanina compite con el 7-dehidrocolesterol por los fotones por lo que las personas con pieles muy oscuras precisan más exposición solar para alcanzar los mismos niveles de vitamina D (5). No obstante estudios recientes son inconsistentes, y parece que la inhibición en la producción de vitamina D por la melanina es modesta (40). También se han observado variantes genéticas en la DBP (41).

Alteraciones en los métodos de medición: existen variaciones importantes entre las diferentes metodologías de medición. Estas variaciones dependen de varios factores: distintos métodos de extracción de la vitamina D, reactividad cruzada de los anticuerpos con los epímeros y/o los metabolitos de la vitamina D, la presencia de compuestos isobáricos o interferencias en la matriz (42). A continuación, se detallan los aspectos más relevantes.

Los métodos de análisis se pueden dividir en dos principales categorías (26):

- Métodos físicos de detección basados en la separación cromatográfica donde los más populares son la cromatografía líquida por espectrometría de masas (LC/MS) o la cromatografía líquida-tándem por espectrometría de masas (LC-MS/MS) y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Incorporan una columna de separación seguida de un sistema de detección. Si se utiliza un detector UV o electroquímico se llama HPLC, pero si está vinculado a detectores de masas se denomina LC/MS. Antes de inyectar la muestra en la columna de separación, requiere una etapa inicial de purificación de sustancias que pueden interferir como lípidos y proteínas. La técnica de purificación más sencilla es la extracción líquido/líquido, la cual usa diferentes disolventes orgánicos. Estos métodos cromatográficos son más consistentes y precisos, de hecho, para muchos autores son considerados los métodos de referencia. Sin embargo, son complejos y caros y no suelen utilizarse de forma rutinaria. Permiten la cuantificación por separado de D₂ y D₃ con alta sensibilidad. No obstante, salvo que el paciente esté recibiendo suplementos de 25(OH)D₂ ésta supone menos del 5% del total de la 25(OH)D (43).
- Métodos basados en anticuerpos o en proteínas de unión, como los inmunoensayos. Utilizan anticuerpos que se unen a la 25(OH)D produciendo una señal quimioluminiscente que permite cuantificar dicha vitamina. Estos anticuerpos reconocen con la misma afinidad la 25(OH)D₂ y la 25(OH)D₃ por lo que sólo tienen capacidad para la medición total de 25(OH)D. El problema principal de esta técnica es la reacción cruzada de algunos ensayos, total o parcial, con metabolitos de la vitamina D como el 24,25 (OH)₂ D₃. Además, la

25(OH)D está unida en gran medida a la DBP por lo que puede ocurrir que cuando la 25(OH)D y su proteína ligadora no estén completamente separadas esta unión compita con los anticuerpos. Para evitar esto se puede recurrir a la extracción manual de la DBP pero esto aumenta la imprecisión (43). Los diferentes ensayos difieren en la manera de separar dicha proteína, en el porcentaje de reacciones cruzadas con otros metabolitos, así como en la especificidad del anticuerpo realizado (44). La principal ventaja es que son más baratos y están completamente automatizados.

En Estados Unidos en 2011 la Oficina de Suplementos Dietéticos (ODS) del Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) en colaboración con el *National Institute of Standards and Technology (NIST)* organizaron el Programa de Estandarización de la vitamina D (VDSP) para intentar minimizar la variabilidad en la medición de la vitamina D (45). No obstante a pesar de este esfuerzo dos estudios recientes siguen destacando la variabilidad intra e intermétodo (43)(46). Comparaban resultados de LC-MS con 5 inmunoensayos automatizados de quimioluminiscencia de diferentes fabricantes y encontraron que el método de espectrometría de masas era el más preciso con un margen de error < 10%, incluso con concentraciones muy bajas de 25(OH)D. Sin embargo, la mayoría de los inmunoensayos tenían un margen de error \pm 15%, salvo el instrumento Liaison de Diasorin que era inferior al 6,4%. Además, los márgenes de error de los inmunoensayos aumentaban dramáticamente con concentraciones bajas de 25(OH)D (< 21 nmol/L).

En general se considera suficiencia de vitamina D cuando los niveles de 25(OH)D están por encima de 30ng/mL (75nmol/L). Sin embargo, no existe consenso en cuanto a la definición de déficit. La guía de práctica clínica de la Endocrine Society (47) y la mayoría de sociedades, incluida la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) (48), definen el déficit de vitamina D cuando los niveles de 25(OH)D son \leq 20 ng/ml (50nmol/L) e insuficiencia cuando están entre 21 y 29 ng/ml (52.5-72.5 nmol/L). Según las mismas, para la regulación del metabolismo óseo concentraciones superiores a 20 ng/ml son suficientes, pero para que la vitamina D ejerza sus funciones no esqueléticas los niveles deben estar por encima de 30 ng/ml. Además, inciden en que con estas cifras se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y al mismo tiempo unos niveles bajos de PTH evitando el hiperparatirodismo secundario. Tampoco tienen claro la importancia patológica que pueda tener la fluctuación estacional en los valores de 25(OH)D. Y respecto a valores altos proponen un umbral mínimo de toxicidad por encima de 150 ng/ml (375 nmol/L).

En la actualidad la mayoría de sociedades científicas recomiendan un rango fijo de concentración de 25(OH)D a lo largo del año, sólo Australia utiliza un rango que tiene en cuenta variaciones estacionales (49).

Ferrari y cols. (26) consideran que recomendar un rango fijo de niveles de vitamina D es inapropiado, debido a los factores individuales y ambientales que pueden influir. En su revisión concluyen que aproximadamente el 50% de la variabilidad en la vitamina D depende de relativamente pocos factores (edad, género, dieta, estación del año, IMC, latitud y genotipo) y el resto se debe a la suplementación con vitamina D (50)(51). Por lo tanto, consideran que el rango de vitamina D deseable debería ser calculado usando una ecuación validada que tenga en cuenta el componente de radiación UVB, la raza, el IMC, la edad, sexo y eventualmente la suplementación con vitamina D. Uno de los modelos predictivos lo propusieron Vuistiner y cols. (52) y tenía en cuenta el género, la edad, el IMC y la variación estacional. Para ello recogieron datos de 7000 personas caucásicas y crearon un modelo que predecía los percentiles de distribución de 25(OH)D en función de estos factores de manera que permitía predecir valores futuros de un individuo a lo largo del año con una medición en un solo día. No obstante, hacen hincapié que estos modelos son más precisos en personas sanas y pueden no ser apropiados en determinadas patologías o en condiciones como el embarazo donde lo que parece más adecuado es realizar varias mediciones.

I.1.5. Patologías causantes de déficit de vitamina D

Como ya se ha explicado en detalle, los principales factores que afectan al déficit de vitamina D en sujetos sanos son los que alteran la síntesis cutánea de vitamina D₃ y, en segundo lugar, la dieta. Sin embargo, también existen enfermedades o condiciones no relacionadas con la síntesis cutánea que pueden conllevar un déficit de 25(OH)D en mayor o menor medida. En este apartado nos centraremos en estas patologías. En términos generales, podemos agruparlas en enfermedades que afectan a la absorción intestinal de vitamina D y a su metabolismo (tanto hereditarias como adquiridas).

Dentro de las **enfermedades que afectan a la absorción intestinal** se encuentran las enfermedades intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, en la que profundizaremos posteriormente, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Whipple así como patologías que provocan malabsorción grasa como la insuficiencia pancreática, fibrosis quística, síndromes colestásicos crónicos y fármacos como fibratos, quelantes, inhibidores de la lipasa y resinas (53). En estos casos se reduce la biodisponibilidad de la 25(OH)D.

En el hígado y en el riñón se producen las dos hidroxilaciones esenciales para la síntesis de la vitamina D, por lo tanto, las **enfermedades renales y hepáticas crónicas avanzadas pueden alterar el metabolismo de la vitamina D**. Habitualmente hace falta una disfunción hepática de un 90 % o más para una producción insuficiente de 25(OH)D. Sin embargo, una disfunción hepática no tan severa puede también conducir a una alteración en la absorción de la vitamina D debido a una producción alterada de ácidos biliares o al edema intestinal asociado a la hipertensión portal (1). En el síndrome nefrótico se produce una pérdida sustancial en la orina de la 25(OH)D unida a su proteína ligadora (54). En la enfermedad renal crónica (ERC) se disminuye la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ ya que con el descenso del filtrado glomerular aumentan los niveles de FGF-23 en un intento de incrementar la fosfaturia disminuida en el fracaso renal, disminuyendo la actividad de la 1 α hidroxilasa (1)(8)(54). En la ERC el FGF-23 y la alteración en el metabolismo de la vitamina D juegan un papel central en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.

Algunos **fármacos** como anticomiciales (fenobarbital, fenitoína y carbamezepina), rifampicina, antirretrovirales, corticoides y fármacos antirrechazo se han asociado a niveles bajos de 25(OH)D porque **aceleran su catabolismo**. El modo en que favorecen su catabolismo no está del todo esclarecido. Algunos autores encontraron que estos fármacos al unirse al receptor esteroideo y xenobiótico (SXR) inducen la expresión de la CYP24 implicada en el catabolismo de la 1,25(OH)₂D₃ (55). Sin embargo, otros investigadores (56) demostraron que la inducción de la CYP3A4 era la responsable del catabolismo de la vitamina D.

La fisiopatología del déficit de vitamina D en paciente expuestos a corticoides es multifactorial. Esto se debe a que además de su efecto en el metabolismo de la vitamina D puede haber una disminución en la expresión del VDR cuando el consumo de glucocorticoides es excesivo y a lo que hay que añadir que la enfermedad subyacente que precisa tratamiento con estos fármacos suele estar asociada a déficit de vitamina D. Por este motivo, se aconseja suplementar con calcio y vitamina D a los pacientes en tratamiento crónico con estas drogas (40)(57).

También son factores de riesgo añadido, niños alimentados exclusivamente con **lactancia materna** dado el bajo contenido en vitamina D que tiene la leche humana (58).

Por otro lado, hay un grupo **enfermedades hereditarias** que causan **raquitismo**. Entre éstas se encuentran los raquitismos vitamina D-dependiente y los raquitismos

hipofosfatémicos. Los primeros suelen tener PTH y FA mucho más elevadas que los segundos:

- Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1 en la que se produce una mutación en el gen de la CYP27B1 provocando una reducción o ausencia en la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (59).
- Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2A en la que se produce una mutación en el gen del VDR. Esta mutación causa una resistencia parcial o completa de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ resultando en niveles elevados de la misma (60).
- Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2B. El problema radica en la sobreexpresión de unas ribonucleoproteínas que impiden la unión del complejo $1,25$ hidroxivitamina D-RVD-RXR a la zona ERVD, con lo que se produce una resistencia celular a la vitamina D (61).
- Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. En esta patología se produce una mutación en el gen del FGF-23 impidiendo su desintegración. Causa por tanto fosfaturia, hipofosfatemia y disminución en la actividad de la 1α hidroxilasa renal (8).
- Raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Está causado por una mutación inactivadora del PHEX (*Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked*), endopeptidasa expresada en osteoblastos, osteocitos y odontoblastos y que juega un papel crucial en la regulación negativa de la expresión de FGF23 (61).

Otras enfermedades adquiridas que conllevan déficit de vitamina D son los tumores productores de FGF-23 (62), enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, tuberculosis y otras condiciones como linfomas donde los macrófagos convierten a la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El hiperparatiroidismo primario y el hipertiroidismo también aumentan el metabolismo de $25(\text{OH})\text{D}$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1).

I.1.6. Prevalencia del déficit de vitamina D

Recientemente se habla de la deficiencia de la vitamina D como la epidemia silenciosa ya que la mayoría de estudios epidemiológicos europeos y americanos en población general encuentran una alta prevalencia de la misma, afectando a más de la mitad de la población (63)(64). No obstante, se producen muchos sesgos dada la variabilidad estacional de la misma, los diferentes métodos de medición, incluso la diferente definición de déficit. Todo esto hace muy difícil la comparación rigurosa de estudios.

Una revisión sistémica de 165 trabajos disponibles en todo el mundo con 168.000 participantes que pretendía analizar los patrones en los niveles de 25(OH)D encontró que el 37,3% de los estudios tenía una media inferior a 20 ng/ml (65).

En España, a pesar de una teórica facilidad climatológica para la síntesis de vitamina D los niveles son semejantes e incluso inferiores a los descritos en Europa central o Escandinavia (66). Un estudio de dos cohortes españolas, de Málaga y Asturias con 1262 personas encontró que el 50 % de las personas tenía niveles de 25(OH)D inferiores a 22 ng/mL (67). Esta deficiencia ocurre en todas las edades, en ambos sexos e incluso en regiones muy soleadas (66) y es aún mayor en ámbitos de pobreza (68), obesos, ancianos y mujeres postmenopáusicas, especialmente si presentan osteoporosis, donde el 76 % tiene niveles inferiores a 30 ng/ml (69).

Otro grupo vulnerable son las embarazadas, donde el estudio de Pérez-Ferre realizado en verano con más de 200 embarazadas encontró que el 59% de las mismas tenía niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL (70).

I.1.7. Déficit de vitamina D: consecuencias y/o asociaciones y posibles beneficios de la suplementación

Las consecuencias más conocidas de la deficiencia de vitamina D son las relacionadas con la pérdida de masa ósea. Conduce a una disminución en los niveles de calcio plasmático con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario, que aumenta la resorción ósea con el objeto de mantener los niveles séricos de calcio dentro de la normalidad. Por lo tanto, un déficit crónico puede conducir a pérdida de masa ósea y osteoporosis. No obstante, ésta es una enfermedad compleja en la que intervienen muchos factores locales y sistémicos (3). Hay múltiples estudios que evalúan el beneficio de los suplementos en la prevención de las fracturas osteoporóticas y los resultados son dispares. En general sí encuentran disminución del riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales cuando se emplean dosis diarias de más de 800 UI de vitamina D al día, como en el metaanálisis de Bischoff-Ferrari y cols. (71) donde este tratamiento redujo el riesgo de fractura de cadera un 30 %, y el riesgo de fractura no vertebral un 14 %.

Numerosos estudios en los últimos años confirman que la deficiencia de vitamina D se asocia también a debilidad muscular, de predominio proximal, con pérdida de masa muscular, siendo muy relevante en la población anciana (1)(3). Un metaanálisis encontró que el aumento en los niveles de 25(OH)D con suplementos de vitamina D₃ de

800 UI al día redujo un 22 % el riesgo de caídas, mientras que menos dosis no obtuvieron tal beneficio (72). No obstante, la evidencia es limitada.

Múltiples trabajos han encontrado asociaciones epidemiológicas entre déficit de vitamina D y determinadas neoplasias (1)(34), especialmente el cáncer colorrectal (CCR) (73). Hay una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la incidencia y mortalidad por CCR, como se aprecia en dos grandes estudios de cohortes de Harvard, que incluían el *Nurses' Health Study* (NHS), y el *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS) (73) y en el reciente metaanálisis de Zhang (74) (75). Experimentos in vitro e in vivo sugieren diversos mecanismos implicados en el efecto antitumoral de la vitamina D como la anti-proliferación, pro-diferenciación, pro-apoptosis, anti-angiogénesis, modulación inmune y regulación microRNA (76). Sin embargo, el efecto protector del consumo de vitamina D en la prevención del CCR no ha sido confirmado. Es difícil su demostración por tres razones principalmente: el lento desarrollo del CCR, la presencia en los estudios observacionales de factores de riesgo confusores como el IMC, la exposición solar, la actividad física al aire libre, el consumo de calcio, etc y las dosis bajas de vitamina D que suelen emplear los ensayos clínicos (76).

En el caso del cáncer de mama los datos son más controvertidos. En el reciente metaanálisis de Estébanez y cols. (77) se halló un efecto protector de los niveles de 25(OH)D pero sólo en mujeres premenopáusicas y no apreciaron beneficio en la toma de suplementos.

Otros tumores que también parecen relacionarse con déficit de vitamina D aunque de los que disponemos de menor información son el cáncer de próstata, páncreas, el linfoma no Hodgkin y el melanoma (1)(73).

También se ha implicado el déficit de vitamina D en la mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades inmunomediadas, como la psoriasis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus, la tuberculosis, la sepsis, infecciones respiratorias, incluidas la COVID-19 y la enfermedad inflamatoria intestinal (78). Sin embargo, de nuevo, el beneficio de la suplementación con vitamina D se ha estudiado en varios ensayos clínicos con resultados heterogéneos. La evidencia reciente sugiere que el beneficio es diferente entre distintas personas debido a una diferencia interindividual en la expresión génica en las células mononucleares de la sangre periférica humana en respuesta a la suplementación con vitamina D (78).

En el caso de la psoriasis se han realizado múltiples ensayos clínicos con distintas formas de vitamina D, aunque con muestras pequeñas, con resultados variables. En general sí obtuvieron beneficios en los índices de severidad de psoriasis (79)(80).

La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades inmunomediadas en la que existe mayor evidencia del efector protector de niveles altos de 25(OH)D. Entre los mecanismos que explican este efecto está el hecho de que las células β pancreáticas expresan 1 α hidroxilasa y que la 1,25(OH)₂D₃ promueve la secreción de insulina directamente por su unión al receptor VDR en las células β y también mediante la activación de la transcripción del gen de la insulina (81). Varios trabajos concluyen que la suplementación con vitamina D durante la infancia protege frente al desarrollo de DM tipo 1. Esto fue revelado en el estudio caso-control multicéntrico EURODIAB con 825 pacientes con DM tipo 1 y 2335 controles donde cualquier dosis de vitamina D durante la infancia se asoció a una reducción del riesgo de DM tipo 1 (OR 0,67, IC 95% 0.53-0.86) (81). La cohorte finlandesa de 10.366 niños también mostró que aquellos niños suplementados con 2000 UI de vitamina D₃ durante el primer año de vida tenían un 88% de reducción en el riesgo de desarrollar DM tipo 1 (82). Además diferentes ensayos clínicos sugieren que los suplementos con vitamina D₃ ayudan al mejor control glucémico conllevando una reducción en las necesidades de insulina tanto en la DM tipo 1 (83)(84), como en la tipo 2 (85), así como una menor progresión a diabetes en ancianos con prediabetes (86).

En la esclerosis múltiple niveles adecuados de 25(OH)D reducen su incidencia y aunque con escasa evidencia se ha visto que dosis altas de vitamina D (de hasta 14.000 UI al día) resultan beneficiosas en el control de esta enfermedad, en forma de menores recidivas, mejoría en parámetros inflamatorios y mejoría radiológica (87).

En la artritis reumatoide múltiples estudios han mostrado que niveles bajos de 25(OH)D conllevan un aumento en el riesgo de desarrollar dicha enfermedad (88). Algunos trabajos también asocian la hipovitaminosis D con una mayor actividad clínica (89). Sin embargo los ensayos clínicos con suplementos de vitamina D arrojan resultados muy heterogéneos por lo que no hay evidencia de que mejoren la evolución de esta enfermedad (78).

Por otra parte, parece ser que el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, mortalidad cardiovascular, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, aumenta con niveles más bajos de 25(OH)D (90).

I.1.8. Recomendaciones de la ingesta y/o suplementación de vitamina D

Durante muchos años se han recomendado ingestas diarias de unos 400-600 UI al día de vitamina D, sin embargo hoy se sabe que para alcanzar niveles séricos de 25(OH)D de 20-30 ng/ml se necesitan cantidades mucho más altas de aproximadamente 1.500 UI/día (47) (tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de la ingesta de Vitamina D según la Endocrine Society (adaptado de (47)).

Edad (años)	Ingesta diaria recomendada	Para conseguir 25(OH)D > 30 ng/ml
0-1	400 UI	1.000 UI
1-18	600 UI	1.500-2.000 UI
19-50	600 UI	1.500-2.000 UI
51-70	600 UI	1.500-2.000 UI
>70 años	800 UI	1.500-2.000 UI
Embarazadas y mujeres con lactancia materna	600 UI	1.500-2.000 UI

Sin embargo, estas cantidades son difíciles de obtener a través de la dieta y de una exposición solar habitual y, por lo tanto, no se suelen conseguir niveles óptimos de 25(OH)D. Es por ello que la Endocrine Society recomienda al menos medir la concentración de 25(OH)D en los grupos de riesgo de déficit de vitamina D (47):

- Osteoporosis o raquitismo
- Enfermedad renal crónica
- Insuficiencia hepática
- Malabsorción: Enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística...
- Hiperparatiroidismo
- Tratamiento con anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirales, colestiramina
- Embarazadas y mujeres con lactancia materna
- Ancianos con antecedente de fracturas no traumáticas o de caídas
- Obesidad

- Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, etc.
- Algunos linfomas

En estos grupos de riesgo con déficit de vitamina D está claramente recomendada la suplementación con vitamina D, no obstante, no está claro el compuesto exacto ni la dosis óptima. La Endocrine Society da las siguientes recomendaciones (47):

- 0-1 años: 2.000 UI/día o 50.000 UI/semanales durante 6 semanas seguidos de 400-1000 UI/día.
- 1-18 años: 2.000 UI/día o 50.000 UI/semanales durante 6 semanas seguidos de 600-1000 UI/día.
- Adultos: 6.000 UI/día o 50.000 UI/semanales durante 8 semanas seguidos de 1.500-2.000 UI/día.
- Obesidad, síndromes de malabsorción o pacientes en tratamiento con fármacos que alteran el metabolismo de la vitamina D deben recibir 2-3 veces la dosis de vitamina D que le correspondería a su grupo de edad: al menos 6.000-10.000 UI/día seguido de mantenimiento con 3.000-6000 UI/día.

Muchos autores también recomiendan la suplementación sistemática en niños durante la lactancia materna, niños de piel oscura que viven en regiones de escasa irradiación solar, embarazadas y ancianos con escasa exposición solar (1).

Como ya hemos comentado no es posible recomendar de forma generalizada la suplementación en otras patologías como el cáncer y las enfermedades autoinmunes dada la insuficiente evidencia.

El colecalfiferol (vitamina D3) y el ergocalciferol (vitamina D2) son los compuestos más ampliamente utilizados. En general se recomienda como primera línea de tratamiento la vitamina D3 indicándose sólo el ergocalciferol en veganos o personas que se opongan al uso de colecalfiferol (40). También existen los suplementos orales de calcifediol (25(OH)D) que comparado con su compuesto parental, el colecalfiferol, es más hidrofílico y causa una elevación de la 25(OH)D más rápida y sostenida, mientras que la cinética del colecalfiferol intermitente es más compleja y puede dar lugar a concentraciones séricas de 25(OH)D más variables (91).

Existen múltiples compuestos que llevan vitamina D3 junto a otras vitaminas o calcio o agentes antirresortivos, así como fármacos compuestos únicamente de vitamina D3 con diferentes dosis y presentaciones (comprimidos, soluciones orales, etc). La posología también puede ser variable: diaria, semanal, mensual o incluso cada varios meses.

Suele recomendarse vía oral, aunque a veces se prefiere vía intramuscular sobre todo en caso de mala adherencia, en patologías con absorción muy comprometida o en áreas donde el tratamiento oral no esté disponible (38).

Algunos de los fármacos que sólo llevan vitamina D3 son:

- Colecalciferol:
 - o Vitamina D3 kern pharma 2.000 UI/ml, solución oral.
 - o Deltius 10.000 UI/ml, solución oral.
- Calcifediol:
 - o Hidroferol 0,266 mg (15.960 UI), solución oral o cápsulas blandas.
 - o Hidroferol choque 3 mg (180.000 UI), solución oral.

I.1.9. Potenciales efectos secundarios de la vitamina D

Hay escasa evidencia respecto al mecanismo exacto por el que la vitamina D causa toxicidad (40).

La intoxicación por vitamina D es extremadamente rara, aunque puede ocurrir por ingesta de dosis excesivamente altas. Niveles de 25(OH)D superiores a 150 ng/ml se han asociado a hipercalcemia e hiperfosfatemia (1)(92). En concreto los pacientes con enfermedades granulomatosas crónicas son más vulnerables a niveles altos y a toxicidad secundaria debido a la producción por los macrófagos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1).

Las dosis intermitentes altas también se han relacionado con un ligero mayor riesgo de caídas y fracturas. Esta relación se ha demostrado en varios ensayos clínicos. El primero de todos comparaba un bolo intramuscular anual de 300.000 UI de vitamina D2 durante 3 años frente a placebo en 9440 sujetos mayores de 75 años (93) encontrando un mayor riesgo únicamente de fractura de cadera (OR 1.49, IC 95 % 1.02-2.18, $p=0,04$). El estudio de Sanders y cols., con 500.000 UI anuales de vitamina D3 durante 3 a 5 años apreció un aumento en la prevalencia de caídas y fracturas en mujeres mayores de 70 años (94). El ensayo de Bischoff-Ferrari y cols. también halló mayor riesgo de caídas con 60.000 UI mensuales de vitamina D3 durante un año frente a 24.000 UI (95).

El uso durante largos periodos de tiempo de vitamina D en combinación con dosis sustanciales de calcio (de 1000 a 1500 mg por día) aumenta el riesgo de cálculos renales en sujetos con alta ingesta de calcio. Esto se apreció en un ensayo clínico durante 7 años con 36.282 mujeres postmenopáusicas que se aleatorizaron a recibir

400 UI de vitamina D3 más 1000 mg de calcio diario frente a placebo, presentando el grupo de tratamiento un 17% más de cálculos renales. Este riesgo no aumentó hasta el 5º año de tratamiento. Se les permitía seguir tomando sus suplementos habituales de calcio además del aportado por el estudio (96). Sin embargo, otros estudios no han obtenido resultados similares, probablemente porque eran de menor duración y no se permitía continuar con el uso previo de suplementos de calcio o vitamina D (40).

Como curiosidad se han publicado algunos casos anecdóticos o series pequeñas de casos de buena eficacia con dosis de vitamina D extremadamente altas en algunas enfermedades autoinmunes como la psoriasis, el vitíligo y la esclerosis múltiple (78). Las dosis llegaban a ser de 50.000 UI/día o 1000 UI/kg/día para elevar los niveles de 25(OH)D a 200-300 ng/ml. Debían seguir una dieta estricta sin calcio para minimizar el riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria. No presentaron hipercalciuria, cálculos renales ni nefrocalcinosis y los niveles de PTH se normalizaron (79).

I.2. Enfermedad inflamatoria intestinal y vitamina D

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias crónicas mediadas inmunológicamente, que se engloban dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La etiología exacta no es completamente bien conocida pero se piensa que resulta de una respuesta inmune aberrante a antígenos intraluminales en individuos predispuestos genéticamente (97). En los últimos años hay una evidencia epidemiológica cada vez mayor que sugiere el rol del déficit de vitamina D en el desarrollo de la EII y en su influencia con la severidad de la enfermedad (7). Parece que la relación entre el status de la vitamina D y la EII podría ser bidireccional sin conseguir esclarecer por completo si el déficit de vitamina D es causa o efecto de la EII (78).

I.2.1. Prevalencia del déficit de vitamina D

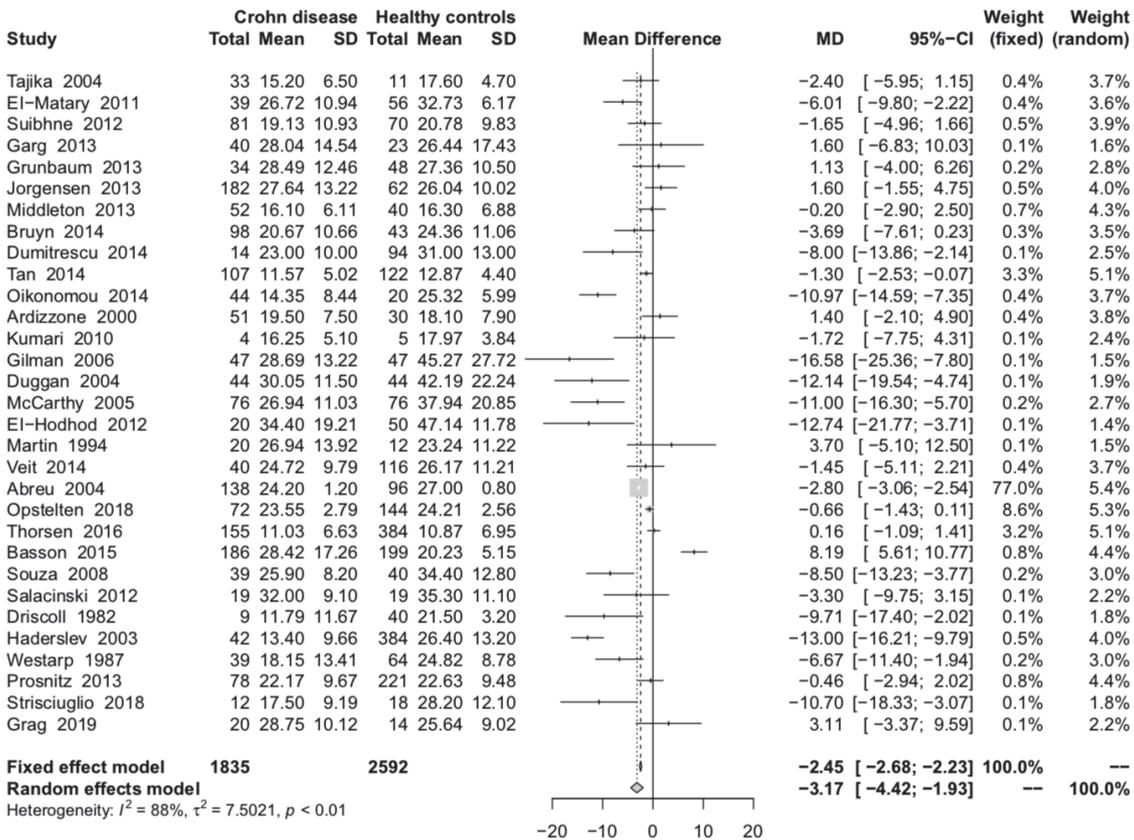
Aunque los estudios que evalúan los niveles de 25(OH)D en pacientes con EII tienen variaciones metodológicas considerables, todos están de acuerdo en que los niveles subóptimos son frecuentes. Se ha descrito una prevalencia del déficit muy variable que oscila de 16 al 95% (7). Los trabajos que definen el déficit en menor de 20 ng/ml encuentran una prevalencia en torno al 30-50% y los que lo definen por debajo de 10 ng/ml en 20% aproximadamente (98) (99). Sin embargo, no se ha establecido si esta tasa es mayor que en otras enfermedades crónicas o incluso que en individuos sanos de la misma región (7)(98)(100)(101).

No obstante, un metaanálisis reciente (102) de 14 estudios observacionales con 1891 participantes (938 con EII y 953 controles) encontró que los enfermos con EII tenían un riesgo 64% mayor de deficiencia de 25(OH)D (≤ 20 ng/ml) que los controles sanos (OR = 1.64; IC 95%: 1.30, 2.08; $p < 0.0001$). La prevalencia de déficit aún era mayor en el subgrupo de pacientes con CU (OR= 2.28). Por otra parte, en la población pediátrica, no se encontró asociación entre niveles bajos de vitamina D y EII. Esto último puede ser explicado por la corta duración de la enfermedad, la mayor frecuencia de actividades al aire libre con la consecuente mayor exposición solar y el mayor uso de alimentos enriquecidos con vitamina D en comparación con adultos.

En esta revisión (102) la latitud no influía en la asociación entre la EII y la deficiencia de vitamina D. No obstante, el efecto de la latitud podría estar suprimido por el hecho de que los diferentes estudios fueron realizados en distintos momentos del año.

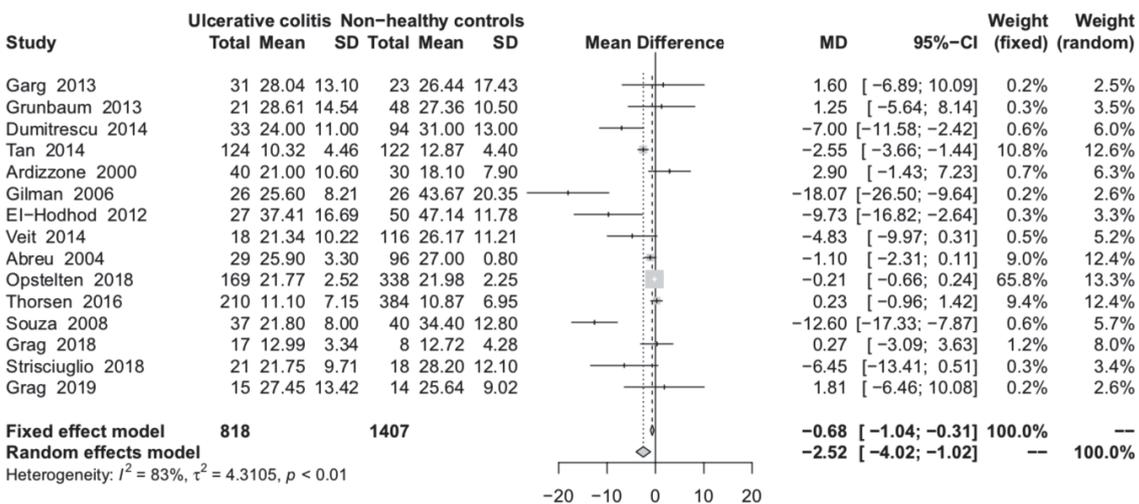
En 2019 se ha publicado otro metaanálisis similar (103) de 55 estudios observacionales (19 cohortes, 22 casos y controles y 14 transversales) con 5123 pacientes con EII y 3033 controles pero que incluía trabajos con diferentes definiciones de déficit de 25(OH)D (≤ 30 ng/ml, ≤ 20 ng/ml, ≤ 15 ng/ml y ≤ 10 ng/ml) y con heterogeneidad significativa. En la mayoría de los casos apareaban los casos y los controles por edad y sexo, aunque algunos también por IMC, raza, peso y hábito tabáquico. De nuevo se halló que la media en los niveles de 25(OH)D era significativamente menor en los pacientes con EII que en los controles sanos, tanto en la EC (figura 3: diferencia de media -3,17ng/ml; IC 95% -4,42 a -1,9), como en la CU (figura 4: diferencia de media -2,52; IC 95% -4,02 a -1,02). Además, más de la mitad de los pacientes con EII tenía niveles insuficientes de 25(OH)D. En este caso la población pediátrica con EII también presentó niveles menores de 25(OH)D que los controles sanos. Por otro lado, los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ resultaron mayores en los pacientes con EII tanto en los 13 estudios de esta revisión que analizaban su concentración como en trabajos de otros autores como Abreu y cols. (104) y se ha sugerido que esta elevación puede ser causa directa de la pérdida ósea o que actúe como marcador de inflamación intestinal condicionando osteoporosis.

Figura 3. Diferencia de media de niveles séricos de 25(OH)D entre pacientes con EC comparado con controles sanos (extraído de (103)).



MD: mean difference (diferencia de media). SD: standard deviation (desviación típica)

Figura 4. Diferencia de media de niveles séricos de 25(OH)D entre pacientes con CU comparado con controles sanos (extraído de (103)).



MD: mean difference (diferencia de media). SD: standard deviation (desviación típica)

En España los datos sobre la frecuencia de este déficit vitamínico son escasos. En el estudio transversal unicéntrico de Olmedo y cols. con 224 pacientes ambulatorios con EII de un hospital de tercer nivel del sur de España (105) la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) fue de 29 % mientras que la de insuficiencia (20- 29,9 ng/ml) fue de 34,4 %. Además, la mediana de 25(OH)D fue menor en la EC que en la CU.

Por otro lado, observaron un efecto estacional con una media de 25(OH)D menor en invierno (noviembre-abril) que en verano (mayo-octubre) tanto en la EC (21,53 ± 9,22 ng/ml vs 29,11 ± 11,93 ng/ml, p<0,0001) como en la CU (26,51 ± 11,11 vs 34,76 ± 9,6, p<0,001). Además, la proporción de pacientes con déficit de vitamina D en el periodo invernal fue superior a la registrada en verano tanto en la EC (48,5% vs 21,4%, p<0,001) como en la CU (35,2 % vs 6%, p=0,002). Sin embargo, esta diferencia en la estacionalidad no ha sido observada por otros autores en diferentes latitudes (106)(107).

En resumen, 2/3 de los pacientes con EII tiene niveles subóptimos de 25(OH)D, de los que 1/3 tienen déficit y otro 1/3 insuficiencia por lo que la mayoría de revisiones recomiendan el screening de la deficiencia de vitamina D y tratar con dosis altas para conseguir niveles de al menos 30 ng/ml. No obstante, en la actualidad no hay acuerdo en las recomendaciones elaboradas por las principales sociedades científicas.

I.2.2. Implicación de la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal

Varios aspectos apoyan el papel de la vitamina D en la patogénesis de la EII, como son algunas alteraciones genéticas encontradas (36), el conocido gradiente norte-sur en la incidencia de la EII (108) y algunos estudios de cohortes (109) que asocian directamente el déficit de vitamina D con casos incidentes de EII. El estudio de cohortes prospectivo realizado en 72.719 mujeres procedente del *Nurses' Health Study* mostró que el mayor cuartil en los niveles de 25(OH)D se asociaba con una reducción de riesgo de 46% de desarrollar EC y de 35% de CU (109).

Diferentes estudios han mostrado que SNPs de varios componentes del sistema de la vitamina D pueden contribuir aunque mínimamente (un 3%) a variaciones en los niveles de 25(OH)D en pacientes con EII (110): polimorfismos en la región del gen VDR en el cromosoma 12 (111)(112), y en el gen que codifica la proteína DBP (113). Por otro lado, los subsecuentes análisis de aleatorización Mendeliana no han mostrado ninguna relación entre determinantes genéticos del sistema de la vitamina D y el riesgo de EII (114).

En la patógenesis de la EII están implicados, entre otros factores, una disfunción en la inmunidad innata y adaptativa, una barrera epitelial intestinal defectuosa y una alteración en la microbiota intestinal (115). Múltiples estudios en modelos in vitro e in vivo demuestran que el calcitriol actúa sobre éstos gracias a la expresión del VDR y del gen de la enzima 1 α hidroxilasa en células epiteliales colónicas, en células presentadoras de antígenos y en linfocitos T. Los posibles mecanismos de la actuación del calcitriol son (7)(116)(117)(118)(119):

- Modulación de la actividad de las células T favoreciendo los linfocitos T reguladores (encargados del mantenimiento de la tolerancia a los autoantígenos) y Th2, la inhibición de la respuesta Th1 y Th17, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias y favoreciendo la de las citoquinas antinflamatorias como la IL10.
- Regulación de la autofagia y mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa intestinal al mejorar la expresión de las proteínas de unión de la membrana epitelial.
- Interfaz con la microbiota mediante la inducción de sustancias antibacterianas como la catelicidina, defensina o proteínas de reconocimiento de patógenos como NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*)

Por lo tanto, en este sentido la vitamina D podría tener un papel potencial en la prevención del desarrollo de la EII a través de su efecto en la barrera mucosa intestinal y en la homeostasis de la microbiota y también en la atenuación en la progresión de la enfermedad mediante la respuesta antiinflamatoria inmune (119)(120)(121)(122)(123).

I.2.3. Causas y factores asociados al déficit de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal

Entre las razones por las que los pacientes con EII presentan riesgo aumentado de deficiencia de vitamina D se encuentran las mismas que la población general más las relacionadas con la propia enfermedad.

De nuevo uno de los motivos principales es la escasa **exposición solar**, sobre todo en invierno y primavera y en periodos de enfermedad activa con menor actividad al aire libre. Múltiples estudios encuentran una clara asociación entre invierno y déficit de vitamina D en estos pacientes (98) (100)(124) (125) (126). Además muchos de estos enfermos están en tratamiento con inmunosupresores como la azatioprina que conlleva

un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma por lo que se les aconseja extremar aún más las medidas de protección solar (127).

La **ingesta** de alimentos ricos en vitamina D puede estar incluso más disminuida que en población general puesto que en varios trabajos se ha visto que los pacientes restringen alimentos por miedo a empeoramiento de sus síntomas, muchas veces en contra de la opinión de sus médicos e incluso en épocas de remisión clínica. Esto ocurre en mayor medida con los lácteos y las carnes procesadas (119). No obstante, esta hipótesis ni está bien documentada ni se ha podido relacionar fehacientemente con niveles más bajos de 25(OH)D (125).

La **absorción intestinal** reducida teóricamente también podría contribuir al déficit de vitamina D, especialmente en pacientes con EC con afectación de intestino delgado proximal ya que es en este tramo donde se absorbe dicha vitamina, sin embargo, hay discordancia en la bibliografía. Los estudios que analizan con test específicos la absorción de vitamina D, aunque tienen pequeño tamaño muestral, encuentran que ésta es muy variable en los pacientes con EII (53) (128). En el trabajo de Vogelsang y cols. sólo el 10 % de pacientes con EC tenía reducida la absorción de la vitamina D en comparación con el 50 % de pacientes con insuficiencia pancreática (129). Por otra parte, otro estudio con 10 controles y 37 pacientes con EC quiescente apreció un descenso del 30 % en la capacidad de absorber vitamina D₂ en pacientes con EC pero con una gran variación entre los mismos independientemente del tramo afecto y de la presencia de resección intestinal (128). En el estudio de Lo y cols. con 7 pacientes sanos y 7 pacientes con síndromes de malabsorción grasa, cinco de estos últimos 7 pacientes consiguieron sólo un mínimo ascenso en los niveles de vitamina D tras 50.000 UI orales de vitamina D₂, sin embargo dos pacientes con EII severa tuvieron un patrón de absorción normal (53).

La interrupción de la **circulación enterohepática** que ocurre, por ejemplo, en caso de una resección ileal y/o inflamación severa ileal podría también favorecer el déficit de vitamina D ya que las grasas y las vitaminas liposolubles se absorben tras la emulsificación por los ácidos biliares, sin embargo la literatura también es controvertida. Varios estudios sí asocian la resección de íleon terminal con deficiencia de vitamina D, incluso correlacionan el descenso en la absorción con la longitud del segmento resecado (98)(130), sin embargo otros trabajos no identifican este efecto de la resección ileal (99)(100)(101).

Como ya hemos comentado anteriormente, varios estudios también han sugerido que **variantes genéticas** contribuyen al desarrollo de la deficiencia de vitamina D y a la respuesta al tratamiento (7). En un estudio de 30.000 individuos europeos, variantes en tres loci cercanos a los genes implicados en la síntesis de colesterol, hidroxilación y transporte de la vitamina D se asociaron con la insuficiencia a la vitamina D (36). Pero la contribución de las tales variantes genéticas al status de vitamina D en pacientes con EII no ha sido estudiado.

Además de estas posibles causas de deficiencia de vitamina D en los pacientes con EII diversos estudios observacionales, la mayoría transversales y de casos y controles, han encontrado diferentes factores (variables clínico-demográficas) asociados a niveles bajos de 25(OH)D, pero sin poder establecer si son causa o efecto. No obstante, la calidad de la mayoría de los trabajos es cuestionable y con frecuencia las asociaciones no son constantes.

Entre estas variables se encuentran:

- La mayor **duración de la enfermedad** (98)(100), aunque otros trabajos discrepan (99)(105)(131)(132)(133).
- El **tipo de enfermedad** no parece relacionarse con los niveles de 25(OH)D (131)(134). Sólo en el estudio con población pediátrica de Pappa y cols. la deficiencia de vitamina D fue más prevalente en la CU que en la EC (126).
- En cuanto a la **localización de la enfermedad** también hay discrepancias. En la EC la afectación intestinal alta, proximal a ileon terminal se asoció de forma significativa con niveles bajos de 25(OH)D en el trabajo de Sentongo (125) y en el de Schaffler (135). Por otro lado, en el reciente estudio español de Olmedo (105) la mediana de concentración de 25(OH)D fue significativamente inferior en la EC ileal aislada en comparación con la EC exclusivamente colónica (22,26 [14,56] ng/ml vs. 27,45 [12,57] ng/ml; $p = 0,002$). Resultados similares se hallaron en el estudio croata de Domislovic (133). No obstante, otros trabajos no relacionaron la localización de la EC con la hipovitaminosis D (98)(99)(100)(101)(126)(132). La extensión de la CU tampoco influyó en las concentraciones de 25(OH)D (105)(133).
- Son pocos los trabajos que estudian el **fenotipo de la EC** y la enfermedad perianal. Ulitsky no encontró diferencias entre los distintos fenotipos (99) sin embargo Olmedo y cols. sí observaron medianas significativamente inferiores de 25(OH)D en el patrón fistulizante con respecto al inflamatorio y al estenosante (105), sin hallar asociación con la presencia de enfermedad perianal.

- El antecedente de **resección quirúrgica** en los pacientes con EC también se ha asociado en algunos estudios con menores niveles de 25(OH)D, como en el trabajo de Olmedo y cols. (105) donde los pacientes con EC e intervenciones quirúrgicas previas presentaron una mediana de concentración de 25(OH)D inferior a la de los pacientes no operados (23,31 [13,47] ng/ml vs. 25,47 [15,27] ng/ml; p = 0,022). Schaffler (135) encontró esta asociación en concreto cuando la resección era de intestino delgado proximal a ileon terminal y Domlosvic cuando la cirugía era ileal o ileocólica (133). En el estudio de Tajika (98) el 100 % de los pacientes con resección ileal tuvo déficit de vitamina D comparado con el 38% de los enfermos no intervenidos (p 0,01). Sin embargo en otros artículos no se evidenció esta asociación (99)(100)(101).
- El mayor **índice de masa corporal** también se ha asociado a déficit de vitamina D en múltiples estudios (101)(126)(131)(133)(134), aunque de nuevo no en otros (98)(100)(105)(125)(132).
- El **hábito tabáquico** en la EII no parece tener una clara relación con la hipovitaminosis D (99)(101)(105)(133) sin embargo el trabajo irlandés de Suibhne (100) y una cohorte europea con 238 pacientes con EII sí relacionaron el tabaquismo con niveles bajos de 25(OH)D (136).
- La **edad** y el **sexo** son independientes de las cifras de 25(OH)D en la mayoría de los estudios (100)(101)(125)(126)(131)(132)(133)(134), sin embargo hubo una mayor proporción de mujeres con CU y déficit de vitamina D en el estudio de Olmedo y cols. (105), así como una asociación entre mayor edad e hipovitaminosis D en el trabajo de Ulitsky (99).
- La mayoría de los estudios que analizan la **raza** encontraron que la no caucásica, especialmente lo etnia afroamericana se asociaba significativamente con niveles bajos de 25(OH)D (101)(125)(126)(134)(135). En el estudio japonés de cohorte prospectivo de Fu y cols. (137) los enfermos surasiáticos también tenían más deficiencia de vitamina D que los caucásicos.

En la tabla 2 se indican las principales características de los estudios arriba referidos.

Tabla 2. Principales características de estudios observacionales sobre factores asociados a niveles bajos de 25(OH)D.

Autores, Año, Origen, Tipo estudio, Número pacientes	Definición del estatus de vitamina D	Factores asociados de forma significativa a niveles bajos de 25(OH)D					
		Edad	Sexo	Hábito tabáquico	IMC	Duración	Localización y fenotipo
Olmedo (105) 2018 España Transversal Unicéntrico n= 224, 74 CU y 150 EC	Déficit <20 ng/ml Insuficiencia 20-29,9 ng/ml Suficiencia ≥ 30 ng/ml	No	Mujeres con CU	No	No	No	EC: Ileal y fistulizante CU: No diferencias
Tajika (98) 2004 Japón Caso-control n= 33 EC y 15 controles	Déficit ≤ 10 ng/ml	-	-	-	No	Sí	No
Suibhne (100) 2012 Irlanda Caso-control n= 81 EC y 70 controles	Déficit < 20 ng/ml	No	No	Sí	No	Sí	No
Sentongo (125) 2002 USA Transversal n= 112 EC (5-22 años)	Déficit < 15 ng/ml	No	No	-	No	-	Afectación exclusiva de tracto intestinal alto
Levin (132) 2011 Australia Retrospectivo n= 78 (<16 años), 70 EC, 5 CU, 3 CI	Déficit severo <12 ng/ml Déficit moderado <20 ng/ml Insuficiencia 20-30 ng/ml	No	No	-	No	No	No
Bruyn (101) 2014 Holanda Caso-control n= 101 EC y 41 controles	Déficit <20 ng/ml Insuficiencia 20-30 ng/ml	No	No	No	Sí	-	No

Autores, Año, Origen, Tipo estudio, Número pacientes	Definición del estatus de vitamina D	Factores asociados de forma significativa a niveles bajos de 25(OH)D (continuación)					
		Edad	Sexo	Hábito tabáquico	IMC	Duración	Localización y fenotipo
Pappa (126) 2011 USA Retrospectivo n= 448 EII (8- 22 años), 288 EC, 143 CU, 17 CI	Déficit ≤15 ng/ml Insuficiencia ≤20 ng/ml Subóptima ≤32 ng/ml	No	No	-	Sí	-	CU
Ulitsky (99) 2011 USA Cohorte retrospectiva n= 504, 403 EC, 101 CU	Déficit severo <10 ng/ml Déficit <20 ng/ml Insuficiencia 20-30 ng/ml	Sí > edad	No	No	-	No	No
Bours (131) 2011 Holanda Cohorte prospectivo n= 316, 130 EC 186 CU	Déficit <20 ng/ml	No	No	Protector	Sí	No	- No diferencias entre EC o CU.
Pallav (134) 2017 USA Cohorte retrospectiva caso-control n= 211 EII (129 EC, 82 CU), 98 controles	Déficit < 20 ng/ml Insuficiencia 21-29 ng/ml	No	No	-	Sí	-	- No diferencias entre EC o CU.
Schaffler (135) 2018 Alemania Cohorte retrospectivo n= 208, 123 EC, 85 CU	Déficit severo <11 ng/ml Déficit < 20 ng/ml Insuficiencia 21-29 ng/ml	-	-	-	-	-	EC: Afectación de intestino delgado proximal a ileon terminal
Domislovic (133) 2020 Croacia Transversal n= 185, 126 EC, 59 CU	Déficit <20 ng/ml Insuficiencia <30 ng/ml	No	No	No	No	No	EC: Afectación ileal

CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, IMC: índice de masa corporal. -: no analizado.

Algunos de estos trabajos también analizaban, mediante distintos cuestionarios, si la mayor ingesta de alimentos ricos en vitamina D, el empleo de suplementos de vitamina D o determinados comportamientos dirigidos a la exposición solar se relacionaban con unos mejores niveles de vitamina D.

En cuanto a la **exposición solar** los trabajos de Bruyn (101) y Bours (131) son los que aportan más datos y coinciden en que comportamientos como pasar tiempo en el exterior en áreas soleadas (y no a la sombra), visitas frecuentes a solárium y vacaciones en zonas de sol en los meses previos conllevan un estado adecuado de vitamina D.

El empleo de **suplementos de vitamina D** también fue analizado en varios estudios (100) (126) (131) (133) (135) y en general, aunque se asociaba con mejores niveles de 25(OH)D, un porcentaje importante de pacientes con déficit o insuficiencia también los tomaba. Esto era atribuido a las dosis bajas utilizadas, en torno a 400-800 UI al día.

I.2.4. Actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La EII es una enfermedad crónica que cursa en la mayoría de los casos con periodos de actividad que alternan con periodos de remisión o quiescencia. Por este motivo es imprescindible el empleo de marcadores de evolución de la enfermedad con el objetivo de aplicar la estrategia terapéutica óptima lo más precoz posible. Para ello nos basamos en la combinación de datos clínicos, biológicos, endoscópicos e histológicos. Además, para cuantificar el grado de afectación se utilizan los llamados índices de actividad que son escalas relativamente objetivas (138). Hay una gran variedad de índices, los cuales son diferentes para la EC y para la CU. Su aplicación es variable en la práctica clínica pero son especialmente útiles como herramienta de medida en ensayos clínicos para valorar la eficacia terapéutica (139).

Existen índices de actividad clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. Algunos de los mismos son mixtos. No obstante, dado el carácter invasivo de la endoscopia (e histología) para evaluar de forma regular la actividad inflamatoria de cada paciente empleamos fundamentalmente datos clínicos y marcadores biológicos de actividad o biomarcadores. Estos últimos pueden ser serológicos o fecales.

De la aplicación de los índices de actividad se obtienen objetivos terapéuticos específicos, utilizados en las estrategias de tratamiento por objetivos, como la curación mucosa. Otras medidas se basan en la evaluación subjetiva del propio paciente, por lo que se han denominado resultados percibidos por el paciente o PROs según el acrónimo de *Patient Reported Outcomes*. Éstos incluyen cualquier evaluación hecha por el propio

paciente y que se base en su percepción de la enfermedad y/o tratamiento. Incluye varios aspectos, siendo uno de los principales la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), pero también otros como la satisfacción con el tratamiento, la adherencia, etc. (138)

I.2.4.1. índices de actividad clínica

A pesar de su amplio uso, no están validados en la práctica clínica (140). No obstante, cuentan con puntos de corte que distinguen entre remisión y actividad de la enfermedad.

Índices clínicos para la colitis ulcerosa

En la CU habitualmente las manifestaciones clínicas tienen una buena correlación con la intensidad de la inflamación, especialmente en las formas extensas de la enfermedad. Sin embargo, en la proctitis o en la colitis izquierda puede existir afectación clínica importante sin expresión analítica.

Aunque existe un gran número de índices clínicos, los más utilizados son el índice de Truelove-Witts, el *Mayo Clinic Score* y el *Simple Clinical Colitis Activity Score* (SCCAI o índice de Wamsley).

El índice de Truelove-Witts fue diseñado en 1955 (141) para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. Los ítems que evalúa son el número de deposiciones al día, la presencia de sangre en las heces, la temperatura, la frecuencia cardíaca, la hemoglobina y la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR). Diferencia entre enfermedad inactiva (≤ 6 puntos), brote leve (7-10 puntos), moderado (11-14 puntos) o grave (15-18 puntos) (tabla 3).

Tabla 3. Índice Truelove-Witts (adaptado de (139))			
Descripción	1 punto	2 puntos	3 puntos
Nº deposiciones/día	< 4	4 - 5	>5
Sangre en las heces	+/-	++	+++
Tª axilar	< 37°C	37-37.5 °C	>37.5 °C
Frecuencia cardíaca	< 80	80-90	>90
Hemoglobina- Hombres	>14	10-14	<10
Hemoglobina- Mujeres	>12	9-12	<9
VSG (mm/h)	<15	15-30	>30

El SCCAI (142) incluye, a diferencia de otros scores, la presencia de deposiciones nocturnas y la urgencia defecatoria que son aspectos que afectan a la calidad de vida

de los pacientes. También evalúa el número de deposiciones al día, la presencia de sangre en las mismas, el estado general y las manifestaciones extracolónicas. El rango de puntuación es de 0 a 19. Se considera remisión una puntuación total < 2 (140) (tabla 4).

Tabla 4. Simple Clinical Colitis Activity Score (SCCAI) (adaptado de (138))		
Ítem	Descripción	Puntuación
Nº deposiciones/día	0-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	>9	3
Nº deposiciones nocturnas	0	0
	1-3	1
	4-6	2
Urgencia deposicional	Ninguna	0
	Rápido	1
	Inmediato	2
	Incontinencia	3
Presencia de sangre en las heces	Ninguna	0
	Poca	1
	Mucha	2
Estado general	Excelente	0
	Bueno	1
	Regular	2
	Malo	3
	Pésimo	4
Manifestaciones extracolónicas (1 por cada manifestación)	Artritis	No= 0 Sí= 1
	Uveítis	
	Eritema nodoso	
	Pioderma	
	gangrenoso	

El *Mayo Clinic Score* incluye la frecuencia de las deposiciones, la presencia de sangre en las mismas, la evaluación global del médico y una evaluación endoscópica. Puntúa de 0 a 12. Sin embargo, se ha desarrollado un índice de Mayo parcial que omite la endoscopia y por lo tanto puntúa de 0 a 9. Se considera remisión clínica cuando la puntuación del índice de Mayo parcial es ≤ 1 (138) (tabla 5).

Tabla 5. Mayo parcial (adaptado de (138))	
Ítem/descripción	Puntuación
Nº deposiciones/día	
Normal	0
1-2 más de lo habitual	1
3-4 más de lo habitual	2
≥ 5 más de lo habitual	3
Hemorragia rectal	
Ninguna	0
Algunas trazas de sangre	1
Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones	2
Sólo sangre	3
Evaluación global del médico	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3

Índices clínicos para la enfermedad de Crohn

Los más conocidos son el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (143) y el índice Harvey-Bradshaw (HBI) (144). Ambos están limitados por la interpretación subjetiva, sobre todo el CDAI donde el dolor abdominal y el estado general suponen el 39 % del valor de la ecuación (139).

El cálculo del CDAI es complejo por lo que no suele utilizarse en la práctica clínica, no obstante, hay varias calculadoras online que lo calculan. Es mucho más utilizado en ensayos clínicos. Utiliza 8 ítems (tabla 6): hematocrito, presencia de masa abdominal, peso, manifestaciones extraintestinales (MEI), temperatura > 37,8°C, empleo de fármacos para la diarrea y un diario de 7 días del paciente para registrar el número de deposiciones líquidas, presencia de dolor abdominal y bienestar general. Se considera remisión un valor de CDAI < 150, brote leve: 150-250 puntos, brote moderado 250-350 puntos, brote grave > 350 puntos y respuesta un descenso en la puntuación mayor de 70 o 100 según los estudios (140). No es útil en pacientes con resección intestinal o estoma y tampoco es correcto su empleo en los patrones estenosantes y fistulizantes.

Tabla 6. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (adaptado de (139))		
Ítem	Descripción	Factor
Nº deposiciones líquidas	Diario durante la última semana	Sum = (x2)
Dolor abdominal	Diario durante la última semana 0 = ninguno 1 = leve 2 = moderado 3 = severo	Sum = (x5)
Estado general	Diario durante la última semana 0 = bueno 1,2,3 = intermedio 4 = muy malo	Sum = (x7)
Manifestaciones extraintestinales Artralgias/Artritis Uveítis/Iritis Lesiones piel/orales Enfermedad perianal Otra fístula Absceso	1 x manifestación (0 = no, 1 = sí)	Puntuaje = (x 20)
Fiebre > 37,8 °C	0 = no, 1 = sí	Puntuaje = (x 20)
Medicamento para la diarrea	0 = no, 1 = sí	Puntuaje = (x 30)
Masa abdominal	Ninguno = 0 Cuestionable = 2 Definido = 5	Puntuaje = (x 10)
Hematocrito	Hombre (47% - valor actual) Mujer (42% - valor actual)	(x6)
Peso	Estándar (kg) Actual (kg)	100 x (1-actual/estándar)
		Total, CDAI

El HBI fue desarrollado en 1980 (144) como una versión simple del CDAI (tabla 7). Los ítems se puntúan en función únicamente del día anterior y por su sencillez es el que más se emplea en la práctica clínica. Contiene cinco variables clínicas que incluyen bienestar general, gravedad del dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, presencia de masa abdominal y complicaciones. El problema es que en ocasiones no presenta una buena correlación con la endoscopia ni con los parámetros bioquímicos como la PCR. Además, sobreestima la actividad en el contexto de síntomas funcionales intestinales concomitantes e infraestima la actividad en pacientes con estenosis subclínicas o enfermedad fistulizante (145). Se considera remisión una puntuación ≤ 4 .

Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw (adaptado de (139))		
Ítem	Descripción	Puntuación
Nº deposiciones líquidas	1 punto por deposición	
Dolor abdominal	Ninguno Suave Moderado Intenso	0 1 2 3
Estado general	Excelente Bueno Regular Malo Pésimo	0 1 2 3 4
Masa abdominal	No Dudosa Definida Definida y dolorosa	0 1 2 3
Complicaciones	1 por complicación: Artralgia Uveítis Eritema nodoso Aftas Pioderma gangrenoso Fisura anal Fístula Absceso	

La enfermedad perianal está pobremente valorada en los índices arriba comentados. El *Perianal Disease Activity Index* (PDAI) se desarrolló para cuantificar los síntomas específicos de la enfermedad perianal fistulizante (146). Este índice incluye cinco ítems: escapes, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad perianal y grado de induración. Cada ítem está graduado con una escala de 5 puntos (no síntomas= 0; síntomas severos= 4). A mayor puntuación, mayor gravedad.

I.2.4.2. Índices de actividad endoscópica

Índices endoscópicos para la colitis ulcerosa

Probablemente el índice endoscópico más utilizado tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica es el *Mayo Endoscopic Subscore* (147), que se trata del componente endoscópico del índice de Mayo. El mayo score endoscópico puntúa de 0 a 3 según la ausencia de actividad endoscópica, actividad leve, moderada o severa respectivamente (tabla 8). La curación mucosa se define como 0 o 1 en función de los estudios. Este índice a pesar de su amplio uso no ha sido convenientemente validado.

Tabla 8. Mayo score endoscópico (adaptado de (138))	
Hallazgos endoscópicos	Puntuación
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve (eritema, leve friabilidad, borramiento del patrón vascular)	1
Enfermedad moderada (eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad evidente, erosiones)	2
Enfermedad severa (hemorragia espontánea, úlceras)	3

El *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) fue desarrollado en 2012 (148) por Travis y cols. debido a la amplia variación interobservador del índice de Mayo. Valora tres hallazgos endoscópicos en la parte más afectada del colon: el patrón vascular, el sangrado y las erosiones o úlceras (tabla 9). Este índice sí está validado y presenta una buena concordancia interobservador. Se considera remisión con una puntuación ≤ 1 . Sin embargo, una puntuación ≥ 7 se correlaciona con una alta probabilidad de terapia de rescate (infliximab o ciclosporina) (149).

El *Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity* (UCCIS) ha sido validado de forma prospectiva recientemente (150). Incluye seis variables: 1) patrón vascular, 2) granularidad, 3) ulceración, 4) sangrado/friabilidad, 5) gradación por segmentos y valoración global de la severidad por el endoscopista con una escala de 4 puntos y 6) valoración global de la severidad endoscópica con una escala analógico-visual de 10 cm.

Estos scores no tienen en cuenta la extensión ni la distribución de la inflamación en la mucosa por lo que se ha desarrollado para tal fin el *Modified Mayo Endoscopic Score* (MMES). Este índice divide el colon en 5 segmentos. Para su cálculo se suma el subscore endoscópico de Mayo para cada segmento y se multiplica por la extensión máxima de la inflamación y luego se divide por el número de segmentos con inflamación activa (151). Tiene una buena correlación con la actividad clínica, biológica e histológica pero aún no ha sido validado.

Tabla 9. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i> (adaptado de (138))		
Ítem (puntuación lesiones más severas)	Escala Likert	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Capilares normales o márgenes borrosos
	Disminución (1)	Borramiento parcheado
	Ausente (2)	Borramiento completo
Sangrado	Ausente (0)	No sangre visible
	Mucoso (1)	Restos de sangre coagulada que se lavan
	Luminal leve (2)	Escasa sangre fresca en la luz intestinal
	Luminal moderado-grave (3)	Sangrado franco o sangre rezumando
Erosiones/Úlceras	Ausencia (0)	Mucosa normal
	Erosiones (1)	Defectos de continuidad <5mm
	Úlceras superficiales (2)	Úlceras superficiales > 5mm cubiertas de fibrina
	Úlceras profundas (3)	Úlceras profundas con bordes sobreelevados

Índices endoscópicos para la enfermedad de Crohn

Con bastante frecuencia en la EC no existe una buena correlación entre los síntomas que presenta el paciente y la inflamación activa de la pared intestinal por lo que la disociación clínico-endoscópica es común, de forma que en muchas ocasiones es imprescindible objetivar mediante endoscopia la actividad de la enfermedad. Sin embargo, la valoración endoscópica de la EC es más compleja que la de la CU y los índices de severidad endoscópica no suelen utilizarse en la práctica clínica.

Los más empleados en ensayos clínicos son el CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) (152) y el SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) (153).

El CDEIS es un índice validado, que determina la gravedad endoscópica de la EC ileocólica en 5 segmentos (íleon terminal, colon derecho, transversal, izquierdo y sigma

y recto). Tiene un rango de puntuación de 0 a 44. Evalúa la presencia de lesiones mucosas (úlceras superficiales, profundas y estenosis) y la extensión de la enfermedad.

El SES-CD se desarrolló para simplificar el CDEIS. Incluye cuatro variables en 5 segmentos colónicos (tamaño de la úlcera, extensión de superficie ulcerada, extensión de superficie afecta y la presencia de estenosis). Cada variable puntúa de manera segmentaria para obtener una puntuación total de 0 a 60. Los puntos de corte validados son: 0-2 para remisión, 3-6 para enfermedad leve, 7-15 para enfermedad moderada y >16 para severa. Se ha definido respuesta endoscópica como una disminución del SES-CD de más del 50%.

El índice endoscópico que más se usa en la práctica clínica en la EC es el índice de Rutgeerts (tabla 10) que monitoriza la recidiva postquirúrgica en el íleon neo-terminal tras la resección ileal o ileocólica (154). Este score es considerado el gold standard para establecer el pronóstico en caso de recurrencia postquirúrgica. La severidad de la recurrencia endoscópica al año es un predictor de recidiva clínica. La puntos de corte de 3 y 4 son validados como predictores de recurrencia clínica (< 10% asintomático a los 3 años de seguimiento). Recientemente se ha modificado el score y redefine el grado i2 como i2a cuando las lesiones están confinadas a la anastomosis ileocólica e i2b cuando éstas están presentes en el íleon neo-terminal (155). Se aconseja iniciar tratamiento con inmunosupresores o anti-TNF en pacientes que no llevan tratamiento con los mismos si i2b, mientras que sí ya están en tratamiento con éstos se usa el punto de corte de i3 para escalada de tratamiento (156).

Tabla 10. Índice de Rutgeerts (adaptado de (156))	
Índice	Descripción
i0	Ausencia de lesiones
i1	< 5 aftas
i2a i2b	lesiones confinadas a anastomosis 5 lesiones aftosas con mucosa normal entre lesiones; áreas salteadas de lesiones más grandes
i3	Ileitis aftosa difusa
i4	Inflamación difusa con úlceras, nódulos, estenosis inflamatoria

1.2.4.3. Biomarcadores en la enfermedad inflamatoria intestinal

El papel fundamental de los biomarcadores está en la evaluación rutinaria de la actividad de la enfermedad dado el carácter no invasivo de los mismos. Pero además, juegan un

papel importante en el diagnóstico, pronóstico (o capacidad de predicción de recidiva) y por supuesto en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Pueden ser serológicos o fecales. Dentro de los serológicos los más utilizados son la VSG y sobre todo la PCR. En los últimos años cada vez se emplean más marcadores fecales, especialmente la calprotectina fecal (CPF) (138).

Proteína C Reactiva

Durante la actividad inflamatoria intestinal de la EII se producen alteraciones que activan las células del sistema inmune de la lámina propia de la mucosa intestinal (leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales) y estimulan la producción de citocinas inflamatorias que inducen la síntesis de proteínas o reactantes de fase aguda como la PCR (157).

La PCR es una proteína sintetizada en el hígado con una vida media corta de 19 horas y que por lo tanto se eleva precozmente tras el inicio de un proceso inflamatorio/infeccioso y disminuye también rápidamente tras su resolución. Además, sus niveles pueden relacionarse con la gravedad del proceso. No obstante, una limitación importante es su carácter inespecífico. Por otro lado, su comportamiento es diferente en la EC y en la CU, elevándose en mayor medida en la EC. Parece que esto se debe a una mayor expresión de IL-6, a la afectación transmural de la EC y a una síntesis directa de PCR en el mesenterio inflamado (138).

En cuanto a su papel diagnóstico en la EII su elevación puede ayudarnos a sospechar esta patología e indicarnos la necesidad de evaluación endoscópica, sin embargo, su normalidad no descarta la presencia de EII, sobre todo de CU.

Suele correlacionarse con la actividad clínica, endoscópica e histológica, no obstante existen estudios contradictorios (145). Además hasta un 10 % de los pacientes con EC activa pueden presentar PCR normal, sobre todo si la afectación es sólo ileal, si presenta resección intestinal y si el patrón es estenosante (158).

Su papel en la predicción de la recidiva es bastante imperfecto. Sin embargo, el descenso de la PCR es buen marcador de respuesta al tratamiento. Ante un brote grave de CU tratada con corticoides intravenosos o ciclosporina la persistencia de una PCR mayor de 45 mg/l a los tres días de tratamiento predice la necesidad de colectomía.

Calprotectina fecal

La ventaja de los marcadores fecales es su mayor especificidad para el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales, al elevarse sólo en procesos orgánicos propiamente digestivos que cursan con una marcada eliminación de leucocitos por las heces.

La CPF es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos y su presencia en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal. Además, es estable en las heces, a temperatura ambiente y durante períodos de hasta una semana. Se cuantifica mediante la técnica ELISA de forma sencilla y no costosa. Se han estimado niveles normales cuando son inferiores a 50 µg/g aunque algunos autores consideran normales hasta 100-150 µg/g (159). Una de las limitaciones de la CPF son sus variaciones ante factores como el consumo de IBP, AINEs, edad, dieta y actividad física.

Su capacidad diagnóstica para discriminar enfermedades orgánicas o funcionales es alta pero su especificidad para la identificación de EII como responsable del cuadro es menor, pudiendo elevarse en otros procesos como neoplasias colorrectales o infecciones gastrointestinales. La sensibilidad y especificidad de la CPF para el diagnóstico de la EII está en torno a 89 y 93%, respectivamente. Se ha descrito un alto valor predictivo negativo, por lo tanto unos valores normales en principio evitarían el empleo de una colonoscopia y su elevación supondría la necesidad de la misma para el diagnóstico de la enfermedad orgánica responsable (160).

Por otra parte, una vez diagnosticada la EII cada vez se emplea más en el seguimiento de ésta. En general se ha descrito una buena correlación entre los valores de la CPF y la actividad de la EII, tanto clínica, como endoscópica e histológica con un coeficiente de correlación con scores endoscópicos de 0,70. De esta forma puede evitar la realización de la colonoscopia en muchas ocasiones. No obstante la correlación es mayor cuando la afectación es colónica, siendo menor cuando la actividad está localizada en el intestino delgado (138).

Uno de sus papeles fundamentales es su capacidad para predecir la recidiva en la EII. Datos de la cohorte GETAID-STORI indican que tanto la PCR como la CPF comienzan a aumentar 4-6 meses antes de la recaída clínica (161). No están completamente definidos los puntos de corte de la CPF para definir el riesgo de recidiva, aunque la mayoría de estudios lo establecen en 200-250 µg/g (138) (162). Un subanálisis del estudio STORI sugirió que la combinación de la CPF (con umbral < 250 µg/g) y PCR

(con umbral <5 mg/L) puede mejorar la capacidad para predecir curación mucosa con cifras de sensibilidad y especificidad en torno al 70% (163).

Por último, también cada vez es más útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento, ya que la normalización de los niveles de CPF en pacientes con EII tras el tratamiento médico predice la curación endoscópica.

I.2.4.4. Asociación del estado de vitamina D con la actividad en los pacientes con EII

Muchos grupos han tratado de examinar el impacto de los niveles de 25(OH)D en los resultados clínicos de la EII, a menudo con resultados contradictorios. La mayoría de los estudios están limitados por su pequeño tamaño muestral y su incapacidad para detectar diferencias entre los grupos con bajos y altos niveles de 25(OH)D. Además, son heterogéneos en la definición del estado deficitario de vitamina D, las características de la enfermedad en las distintas cohortes de EII, así como en la forma de medir la actividad con el empleo de distintos índices. Por este motivo Gubatan y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis (164) de estudios observacionales para analizar la asociación entre la hipovitaminosis de vitamina D y diferentes resultados clínicos en la EII (actividad de la enfermedad, inflamación mucosa, recidiva clínica y calidad de vida).

Este metaanálisis incluyó 27 estudios con un total de 8316 pacientes con EII (3115 con CU y 5201 con EC) de 6 continentes y 14 países distintos. El umbral de 25(OH)D para considerar deficiencia de vitamina D fue distinto según el estudio. La mayoría (19 estudios) lo estableció en 20 ng/ml, 5 estudios en 30 ng/ml, 1 en 10 ng/ml, 1 en 12 ng/ml y otro en 35 ng/ml. Los índices empleados para evaluar la actividad clínica también fueron variados. La inflamación mucosa se definió por la CPF, los índices endoscópicos o histológicos según el estudio. La recidiva clínica la definían por la presencia de cualquiera de lo siguiente: aumento longitudinal en los scores de actividad, fallo a anti-TNF, necesidad de intensificación en la medicación, hospitalización o cirugía o atención médica relacionada con la EII. Consideraban “baja” calidad de vida cuando el índice sIBDQ (*the Short inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) tenía menos de 50 puntos. Además realizaron análisis de subgrupos de cada resultado clínico según el tipo de EII (CU vs EC), diseño de estudio (prospectivo vs retrospectivo), OR (ajustada o no ajustada), el umbral de 25(OH)D e inflamación mucosa (CPF vs índices endoscópicos/histológicos) e hicieron análisis de metarregresión para aquellos resultados que se analizaban en 10 o más estudios (actividad clínica y recidiva) para

identificar potenciales variables moderadoras: latitud-localización del estudio, umbral de 25(OH)D, edad y sexo de la cohorte de EII y tipo de EII.

Para la actividad de la enfermedad 17 estudios cumplían criterios incluyendo 3143 pacientes. La hipovitaminosis D se asoció a un riesgo aumentado de enfermedad clínicamente activa (OR 1.53, IC 95% 1.32-1.77, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$), tanto en la EC como en la CU y en las cohortes que combinaban ambas enfermedades. Además, este mayor riesgo fue comparable entre estudios prospectivos y retrospectivos, trabajos que calculaban OR sí y no ajustadas y aquéllos que usaban el umbral de 25(OH)D de 20 y 30 ng/ml. En el análisis de metarregresión la localización del estudio, el umbral de 25(OH)D y las características clínicas de la cohorte de EII no modificaron el riesgo de la actividad clínica.

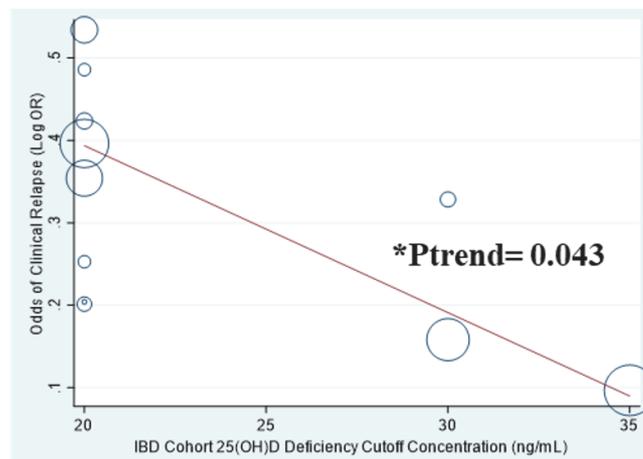
Para la inflamación mucosa se incluyeron 9 estudios con 1089 pacientes. La deficiencia de 25(OH)D se asoció con un riesgo aumentado de inflamación mucosa (OR 1.25, IC 95% 1.06-1.47, $p = 0.008$, $I^2 = 0\%$). Sin embargo, esta asociación fue significativa en la EC pero no en la CU. En el análisis por subgrupos no hubo diferencias según el biomarcador de medición (CPF vs índices endoscópicos o histológicos), el tipo de estudio, el ajuste de OR y el umbral de 25(OH)D.

En concreto sólo 4 estudios analizaban la relación entre la CPF y la vitamina D (106), (165), (166), (167). El trabajo más amplio fue el observacional multicéntrico noruego de Frigstad y cols. (106) que incluía 408 pacientes con EII (230 con EC y 178 con CU) y sólo halló una asociación significativa entre el déficit de vitamina D y CPF > 100 mcg/g en el subgrupo de pacientes con CU. Sin embargo el estudio americano de Garg (165) con 40 pacientes de EC y 31 con CU encontró una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la CPF tanto en la EC (r de Pearson= -0,35, $p=0,04$), en la CU (r de Pearson=-0,39, $p= 0,039$) como en la cohorte completa (r de Pearson=-0,37, $p=0,003$). Scolaro (167) con aún menor tamaño muestral obtuvo los mismo hallazgos aunque no analizó por subgrupos. Por último, el estudio americano de Raftery (166) con únicamente 119 pacientes con EC sólo apreció esta correlación inversa en el subgrupo de pacientes en remisión.

Además el estudio español de Olmedo (105), no incluido en el metaanálisis, encontró relación entre los niveles de vitamina D y la CPF en el conjunto de pacientes con EII y en el subgrupo con EC pero no en la CU, aunque sí apreció medianas de vitamina D más altas tanto en EC como CU en el grupo de pacientes con CPF < 170 mcg/g.

Para la recidiva clínica se incluyeron 11 estudios con 5507 pacientes y la hipovitaminosis D se asoció con un riesgo aumentado de recidiva clínica (OR 1.31, IC 95% 1.17-1.47, $p < .00001$, $I^2 = 0\%$) tanto en las cohortes que combinaban EC y CU como por separado. Esta asociación fue comparable entre los estudios prospectivos y retrospectivos. En el análisis por subgrupos estratificado por el umbral de la concentración de 25(OH)D únicamente el punto de corte de 20 ng/ml se asoció de forma significativa con riesgo de recidiva clínica (OR 1.48, IC 95% 1.27-1.73, $P < .00001$, $I^2 = 0\%$). Además, en el análisis de metarregresión, un umbral mayor en la concentración de 25(OH)D se asoció a una disminución del riesgo de recidiva clínica ($\beta = -0.020$, $P = .043$), como se muestra en la figura 5. Sin embargo, la latitud, la media de concentración de 25(OH)D y las características clínicas de la cohorte de EII no modificaron la probabilidad de recidiva.

Figura 5. Análisis de metarregresión de recidiva clínica (extraído de (164))



El trabajo prospectivo de Gubatan (168) con 70 enfermos de CU en remisión también encontró que niveles bajos de 25(OH)D se asociaban a mayor riesgo de recidiva clínica a los 12 meses de seguimiento (OR 1.25, IC 95% 1.01-1.56, $p = 0,044$) pero en este caso con umbral de 35 ng/ml.

El metaanálisis de Gubatan (164) concluye que la deficiencia de 25(OH)D puede considerarse un marcador de actividad de EII posiblemente secundaria a varios factores, como un estado de malnutrición y malabsorción en el contexto de actividad intestinal inflamatoria aguda y a una posible menor exposición solar durante un brote. Pero también puede ser causa de la peor evolución clínica ya que, aunque se trate de un metaanálisis de estudios observacionales y por lo tanto no es posible establecer causalidad cuando realizan el análisis por subgrupos los estudios prospectivos también encuentran una asociación entre niveles bajos de 25(OH)D y actividad de la enfermedad

y recidiva clínica. De manera que la deficiencia de 25(OH)D puede ser causa y efecto de la peor evolución de la enfermedad.

Otro parámetro que también es analizado en algunos estudios observacionales es la PCR. En este caso la mayoría no encuentra correlación entre niveles mayores de este parámetro de inflamación sistémica y el déficit de vitamina D (100) (101) (106) (132) (137), (165), (166), sin embargo de Tajika (98) y Olmedo (105) sí apreciaron tal relación.

También hay varios trabajos que relacionan el déficit de vitamina D con una peor evolución de la enfermedad en forma de mayor necesidad de tratamiento con corticoides (105) (125) (132) (136) (169) (170) aunque otros estudios no llegan a las mismas conclusiones (98) (100).

Diferentes aspectos de la relación con el empleo de antiTNF han sido analizados en distintos estudios. Zator y cols. (171) en su estudio retrospectivo con 101 pacientes con EII estudiaron si el déficit de vitamina D podía influir en la durabilidad del tratamiento con antiTNF y encontraron que niveles de 25(OH)D <30 ng/ml se asociaban a una interrupción temprana de dicho tratamiento (Hazard ratio 2.13, IC 95% 1.03-4.39, p =0.04). Este efecto fue significativo en pacientes que lo suspendieron por pérdida de eficacia (HR: 3,49, IC 95% 1.34-9.09). Winter y cols. (172) diseñaron un estudio para evaluar la relación entre los niveles de vitamina D y la probabilidad de alcanzar la remisión a los tres meses de iniciar antiTNF. Incluyeron 173 pacientes procedentes de la base de datos de *Brigham and Women's IBD Center* que tenían niveles de 25(OH)D medidos en los 6 meses antes de iniciar antiTNF o 2 semanas tras su comienzo. En la regresión logística se apreció que los pacientes con niveles normales de 25(OH)D (definidos por rango de normalidad del laboratorio empleado) tenían unas tasas de remisión mayores (OR 2.64) a los tres meses comparada con los pacientes con niveles bajos de 25(OH)D ajustado por edad, sexo, tipo de EII, tipo de antiTNF y empleo previo o no de otros antiTNF. Por lo tanto, concluyen que los niveles de 25(OH)D pueden influenciar en la respuesta a los antiTNF, de manera que los niveles bajos pueden predisponer a una menor probabilidad de remisión. El estudio retrospectivo de Ulitsky (99) con 504 pacientes con EII encontró como factor de riesgo independiente de deficiencia de vitamina D el empleo de fármacos biológicos. Durante el seguimiento a 5 años de la cohorte de Kabani y cols. (170) con 965 pacientes de EII también se observó que los pacientes con niveles bajos de 25(OH)D precisaron significativamente mayor uso de biológicos. Sin embargo, el estudio en población pediátrica de Levin y cols. (132) no llegó a las mismas conclusiones. Por el contrario en los trabajos de Schaffler (135) y Domilosvic (133) el empleo de antiTNF se asoció a niveles mayores de 25(OH)D.

En una publicación de una larga cohorte de 3217 pacientes con EII, Ananthakrishnan y cols. (173) encontraron una asociación entre el déficit de vitamina D, el riesgo de cirugía y las hospitalizaciones. También se halló una relación inversa entre las cifras de 25(OH)D y el riesgo aumentado de cáncer, especialmente el colorrectal (174).

Kabani y cols. (170) en su estudio prospectivo apreciaron un mayor consumo de recursos sanitarios entre los pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D, en forma de mayor visitas médicas, ingresos hospitalarios y cirugía. Además de mayor empleo de corticoides, biológicos, mayores índices de actividad clínica y peor calidad de vida.

I.2.4.5. Implicación del tratamiento con vitamina D en la actividad inflamatoria de los pacientes con EII

Una vez implicada a la deficiencia de la vitamina D en la peor evolución de la EII varios estudios observacionales y ensayos clínicos con suplementos de vitamina D han intentado analizar si el tratamiento con estos fármacos puede conllevar una mejor evolución en el control de la enfermedad, no obstante, los resultados no son del todo concluyentes.

Li y cols. (175) recientemente han publicado un metaanálisis de 18 ensayos clínicos que incluye 908 pacientes cuyo objetivo fue evaluar el efecto terapéutico y la seguridad de la vitamina D en los pacientes con EII. Señalaron como principales limitaciones que hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios respecto a las características de los pacientes (raza, edad, sexo, nacionalidad), las dosis de suplementos de vitamina D, así como la duración y forma de administración. Evidenciaron que el grupo de pacientes en tratamiento con vitamina D aumentó significativamente los niveles de 25(OH)D comparado con el grupo control (desviación media ponderada = 7.85, IC 95% (5.52, 10.18), $p < .0001$), especialmente en los estudios con adultos con una duración mayor de 6 meses. Además, con diferencias significativas en el aumento de la concentración de 25(OH)D en el grupo con dosis altas de vitamina D con respecto a las dosis bajas. Sin embargo, la tasa de efectos secundarios fue la misma. Los efectos adversos descritos fueron infrecuentes y consistieron en somnolencia, sed, cefalea, náusea, sequedad de boca, fatiga y debilidad y molestias gastrointestinales leves. El tratamiento con vitamina D redujo la tasa de recidiva significativamente con respecto al grupo control, pero en este caso no hubo diferencias entre las diferentes dosis de vitamina D, no obstante, solo fueron 3 los ensayos que reportaron las tasas de recidiva clínica tras tratamiento con distintas dosis. No hubo diferencias con el placebo en los niveles de PCR ni VSG. No se analizaron los índices clínicos de actividad.

En la larga cohorte de Ananthkrishnan (173) también se estudió el empleo de suplementos con vitamina D aunque no especificaron las dosis. Examinaron los predictores de la normalización de los niveles de 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) en los pacientes que tenían al menos dos determinaciones y observaron que los suplementos con vitamina D fueron el principal predictor de normalización (OR 1.87, IC 95% 1.31-2.66), seguidos de la mayor edad y los niveles basales de 25(OH)D más altos. Observaron también que la normalización en las cifras de 25(OH)D en los enfermos con EC se asoció a una reducción del riesgo de cirugía en el análisis multivariante (OR 0.56, IC 95% 0.32 – 0.98), así como a unas cifras menores de PCR, sin embargo, esto no ocurrió en la CU.

Uno de los primeros ensayos clínicos con vitamina D en pacientes con EII fue publicado en 2010 por Jorgensen y cols (176). Randomizaron a 94 pacientes con EC en remisión a recibir placebo o tratamiento con 1200 UI de vitamina D3 al día. Ambos brazos recibieron 1200 UI de calcio al día. La suplementación con vitamina D aumentó de forma significativa los niveles de 25 (OH)D, sin diferencias según la estación del año. La media en los niveles de 25(OH)D aumentó de 27 ng/ml a 38 ng/ml a los 3 meses y se mantuvo durante los 12 meses. Sin embargo, al final del año de seguimiento hubo una tendencia hacia una menor frecuencia en la recidiva clínica (definida por un CDAI > 150 o aumento mayor de 70 puntos con respecto a la puntuación basal) en el grupo en tratamiento con vitamina D (13%) comparado con el grupo de placebo (29%), pero sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p=0.06$). No describieron ningún efecto secundario atribuible directamente a la vitamina D.

Yang y cols. (177) elaboraron un ensayo piloto con 18 pacientes con EC leve-moderada con el objetivo de encontrar la dosis necesaria para alcanzar niveles de vitamina D > 40 ng/ml en 24 meses y obtuvieron que la mayoría de los pacientes (14 de 18) precisaba de dosis de 5.000 UI/día para alcanzar dicho propósito. Y además los niveles altos de 25(OH)D se relacionaron con una mejoría significativa en el CDAI y en la calidad de vida. Sin embargo, los parámetros analíticos de actividad como la PCR, $TNF\alpha$, IL-17, IL-10 y el factor de crecimiento endotelial no se vieron afectados por la suplementación con vitamina D.

Dadaei y cols. (178) randomizaron a 108 pacientes con EII y niveles de 25(OH)D < 30ng/ml a recibir 50.000 UI de vitamina D3 a la semana durante 12 semanas o placebo y apreciaron un aumento significativo en los niveles de 25(OH)D en el grupo de tratamiento de 15.54 a 67.89 ng/ml y un descenso en los niveles de $TNF\alpha$ aunque de forma no significativa.

Marthur y cols. (179) aleatorizaron a 18 pacientes con CU y niveles de 25(OH)D < 30ng/ml a recibir 2.000 UI o 4.000 UI al día de vitamina D3 durante 90 días. La dosis de 4.000 UI/día aumentó los niveles de 25(OH)D en mayor medida (16.80 ± 9.15) que la dosis de 2.000 UI/día (5 ± 3.12). Además, el grupo que recibió 4000 UI aumentó de forma significativa el IBDQs, a diferencia del grupo que recibió dosis más bajas. En ambos grupos se produjo un descenso leve del índice de mayo parcial y de los niveles de PCR sin cambios significativos en ambos grupos. Ningún paciente presentó efectos secundarios ni signos de toxicidad.

Sharifi y cols. (180) diseñaron un ensayo clínico para analizar el efecto del tratamiento con vitamina D en pacientes con CU en la expresión del gen de la catelicidina (hCAP/LL37) y en los parámetros analíticos de inflamación sistémica PCR y VSG. Randomizaron a 90 pacientes a recibir una dosis única de 300.000 UI de vitamina D3 intramuscular o placebo. A los 3 meses se produjo un aumento significativo en los niveles de 25(OH)D en el grupo de tratamiento, en la expresión del gen de la catelicidina (hCAP/LL37) así como un descenso significativo en los niveles de PCR y VSG.

Raftery y cols (181) realizaron un ensayo clínico con un objetivo similar al de Sharifi, aunque con 27 pacientes con EC en remisión. Recibieron 2.000 UI diarias de vitamina D3 o placebo durante 3 meses. A los 3 meses las concentraciones de 25(OH)D fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento (la mayoría alcanzó niveles > 30 ng/ml), así como los niveles de LL-37. La permeabilidad intestinal se mantuvo en el grupo de tratamiento y aumentó en el grupo de placebo. No hubo diferencias en los parámetros inflamatorios en ambos grupos ni en la calidad de vida ni en el índice de CDAI. Sin embargo, realizaron un análisis secundario comparando los pacientes que alcanzaban niveles de 25(OH)D de 30 ng/ml o superiores frente a los que tenían niveles inferiores y los primeros tenían niveles de PCR significativamente inferiores, cifras de LL-37 mayores, así como una puntuación mejor IBDQ, sin diferencias en el CDAI ni en la CPF.

Recientemente Baffuto y cols. (182) han publicado un interesante ensayo clínico para evaluar el efecto sinérgico de tres pautas de tratamiento con vitamina D (vía oral y semanal pero distintas dosis) en pacientes con historia de EC moderada-severa que ya estaban tratados con antiTNF y tenían niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml. Randomizaron durante 8 semanas a 30 pacientes a recibir 2.000 UI/semana (G1, 10 pacientes), 10.000 UI/semana (G2, 10 pacientes), 50.000 UI/semana (G3, 10 pacientes). En los tres grupos aumentaron los niveles de vitamina D: G1 (19.5 ± 5.1 vs. 26 ± 6.7 , $p = 0.07$); G2 (19.1 ± 4.1 vs. 26 ± 5.8 ; $p = 0.04$); G3 (19.5 ± 6.4 vs. 46.4 ± 12.7 ; $p < 0.0001$) La PCR no

se modificó. Se produjo un descenso significativo en los niveles de CPF en el grupo 3 (1014 ± 850 vs. 483 ± 564 ; $p = 0.04$), sin embargo, en los otros dos grupos no presentó cambios. El IBDQ aumentó de forma significativa en el grupo 2 y 3. Tras las 8 semanas de tratamiento se siguieron a los pacientes hasta la semana 52 y fueron divididos en dos grupos: con niveles de 25(OH)D > 30 ng/ml (12 pacientes) o < 30 ng/ml (18 pacientes). Y se apreció que la recurrencia de enfermedad definida por CDAI > 150 y CF > 200 fue significativamente mayor en el grupo con niveles de vitamina D < 30 ng/ml. En este caso también hubo diferencias en la PCR entre ambos grupos. Además, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de 25(OH)D entre los pacientes que presentaban remisión o recurrencia ($p = 0.001$). Por lo tanto, concluyeron que los suplementos de vitamina D pueden ejercer un efecto sinérgico con los antiTNF en el mejor control de la enfermedad.

Sin embargo, a pesar de la evidencia cada vez mayor del efecto beneficioso de la vitamina D en el control de la EII no existe actualmente ninguna guía con recomendaciones específicas en la EII (dosis, posología concreta), probablemente debido a que la evidencia disponible no es de óptima calidad. La ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) en su guía/consenso del diagnóstico y tratamiento de la CU de 2017 (183) recomienda medir los niveles de 25(OH)D como parte de los parámetros analíticos rutinarios que se solicitan en la evaluación inicial de estos pacientes y específicamente indica tratamiento en caso de osteoporosis o tratamiento con corticoides. En la guía ECCO más reciente de 2019 sobre el diagnóstico y monitorización de pacientes con EII recomienda medir niveles de 25(OH)D en pacientes sintomáticos y reevaluar tras el tratamiento para verificar su correcta repleción (184).

No obstante, la mayoría de las revisiones (102) (175) recomiendan el tratamiento con vitamina D como terapia auxiliar en la EII, especialmente en pacientes con déficit dada su facilidad de uso, seguridad, eficacia y bajo coste, pero también hacen hincapié en la necesidad de ensayos bien diseñados, con tamaños muestrales mayores y a largo plazo para valorar la efectividad de la vitamina D, así como la dosis adecuada en pacientes con EII.

I.2.5. Calidad de vida en la enfermedad inflamatoria intestinal

Es conocido que en las enfermedades crónicas como la EII los cambios en la actividad de la enfermedad se reflejan en empeoramiento en la calidad de vida relacionada con la salud. Ésta se define como la percepción subjetiva del paciente de su enfermedad y tratamiento. Es, por lo tanto, un término que pretende evaluar el impacto que tiene la

enfermedad sobre la vida del paciente teniendo en cuenta no sólo signos y síntomas de la enfermedad si no también valorando si la enfermedad afecta al bienestar psicológico, actividad física y social. En los últimos años la CVRS ha cobrado gran importancia y se considera un instrumento importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. No obstante, su carácter multidimensional, su evolución en el tiempo y su subjetividad hacen difícil su medición. Para ello se recurre a cuestionarios.

El cuestionario específico para la cuantificación de la calidad de vida en pacientes con EII es el Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) por lo que es el más ampliamente utilizado en esta enfermedad.

La versión original fue diseñada y validada por Mitchell y cols. y Guyatt y cols. (185) en 1988 y 1989 respectivamente. Estaba compuesta por 32 ítems, distribuidos en 4 dimensiones o aspectos de la vida (síntomas digestivos, síntomas sistémicos, afectación emocional e implicación social). En 1992, Love y cols. (186) desarrollaron una versión extendida (IBDQ-36) que añadía una dimensión más, la afectación funcional. Tanto la versión IBDQ-32 (187), como la IBDQ-36 (188) han sido traducidas y validadas al castellano.

El problema de estos cuestionarios es que constan de muchas preguntas, precisando mucho tiempo por parte del paciente para rellenarlo y por parte del médico para interpretarlo. Por ello se realizó una nueva versión con 10 preguntas extraídas del IBDQ (sIBDQ) (189) para que fuese más asequible su uso en el ámbito de la consulta médica y también de amplio empleo en los trabajos de investigación. Además en España en 2004 Casellas (190) y Alcalá (191) diseñaron y validaron el IBDQ-9. Éste procede de la versión validada española del IBDQ-36 (188). También ha sido lingüísticamente validado para pacientes iraníes (192).

El IBDQ-9 contiene 9 ítems que son: náuseas, distanciamiento social, flatulencia, deposiciones, retortijones, fatiga, pérdida de energía, insatisfacción y malestar general. La respuesta a cada pregunta tiene 7 opciones, siendo 1 la peor y 7 la mejor. El rango de puntuación es de 9 a 63 puntos y se obtiene de la suma de la puntuación de cada ítem y se transforma en una escala de 0 a 100. A mayor puntuación mejor calidad de vida. Suele emplearse el punto de corte de 60 para definir la buena o mala calidad de vida.

Para la elección de las 9 preguntas se utilizó el análisis Rasch y se analizaron las respuestas al IBDQ-36 de 167 pacientes con CU y 144 con EC. La correlación con el IBDQ-36 fue excelente ($r = 0.91$). A su vez la correlación entre IBDQ-9 y los índices de

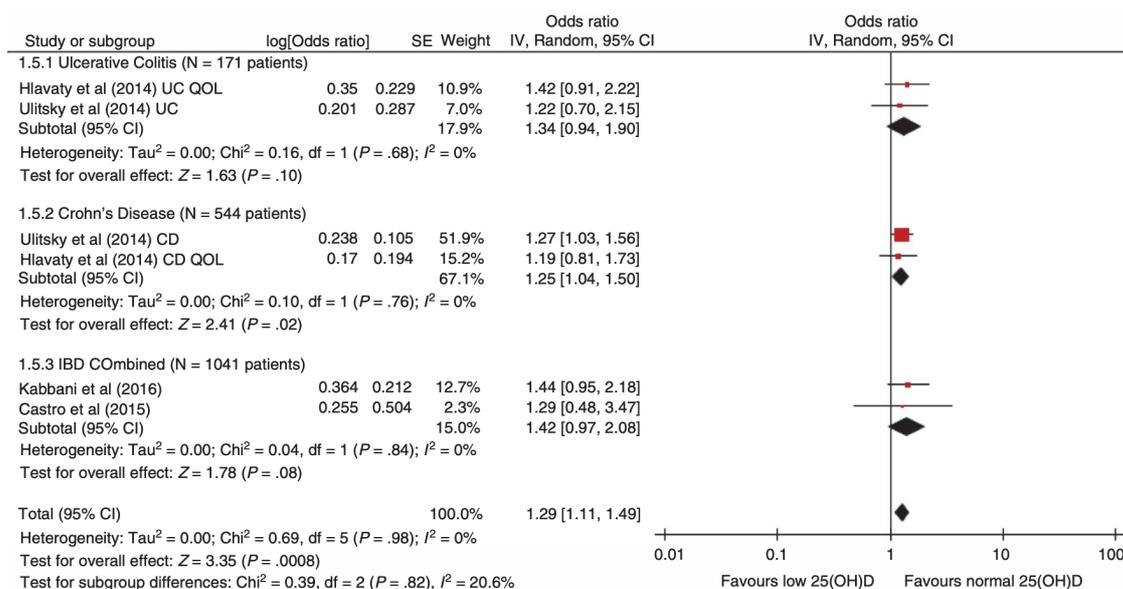
actividad clínicos fue estadísticamente significativa tanto en la CU ($r = 0.70$) como en la EC ($r = 0.70$). Este índice discriminó adecuadamente entre pacientes activos o en remisión ($p < 0.01$). Por lo que concluyeron que el empeoramiento en la calidad de vida producido por la recidiva de la EII podía ser evaluado de forma precisa con el IBDQ-9 de una forma más sencilla y cómoda.

1.2.5.1. Asociación del estado de vitamina D con la calidad de vida en los pacientes con EII

La mayoría de los estudios que analizan la relación entre los niveles de 25(OH)D y la calidad de vida en pacientes con EII encuentran una asociación entre niveles más bajos de esta vitamina y una peor calidad de vida.

En primer lugar conviene mencionar el metaanálisis de Gubatan (164) que incluyó 4 estudios que trataban este aspecto con 1756 pacientes. En todos los trabajos definieron la baja calidad de vida con una puntuación del sIBDQ < 50 . La deficiencia de vitamina D se asoció con un riesgo aumentado de bajo índice de calidad de vida (OR 1.29, IC 95% 1.11-1.49, $P = .0008$, $I^2 = 0\%$) (figura 6). Esta correlación fue significativa en la EC, sin embargo, en la CU, aunque existía una tendencia no se alcanzó la significación estadística. Los autores lo atribuyeron al pequeño tamaño muestral de pacientes con CU comparado con el de EC.

Figura 6. Bajo status de 25(OH)D y bajas puntuaciones en los índices de calidad de vida (extraído de (164)).



Dentro de este metaanálisis destaca el estudio de Kabani y cols (170) por ser el único prospectivo, con gran tamaño muestral (n=965) y con una duración de 5 años. Por otro lado, la cohorte retrospectiva de Ulitsky (99) encontró que el sexo femenino y el haber estado hospitalizado en relación con la EII al menos una vez se asociaba también de forma independiente con una peor calidad de vida. La cohorte retrospectiva de Hlavaty (193) con 220 pacientes también observó que la puntuación en la calidad de vida fue más alta cuando las concentraciones de 25(OH)D estaban entre 50-59 ng/ml. En el estudio transversal de Dias de Castro (194) con 76 pacientes las puntuaciones del SIBDQ <50 tenían significativamente niveles más bajos de 25(OH)D comparado con puntuaciones más altas ((23.4±6.9 vs 27.9±10.8 ng/mL, $p = 0.041$).

La cohorte europea multicéntrica de Chetcuti (136) (n=238) llegó a las mismas conclusiones que el metaanálisis anterior, sin embargo los estudios transversales de Torki (107) y Olmedo (105) no apreciaron la correlación entre el estado deficitario de vitamina D y la peor calidad de vida.

I.2.5.2. Implicación del tratamiento con vitamina D en la calidad de vida de los pacientes con EII

Varios estudios han analizado el impacto del tratamiento con vitamina D en la calidad de vida de los pacientes con EII, con resultados no completamente unánimes.

La cohorte retrospectiva de Zullo (195) siguió a 55 pacientes que recibieron tratamiento con vitamina D y apreció que en los pacientes con EC la puntuación del SIBDQ tras la repleción de los niveles de 25(OH)D (>30 ng/ml) mejoró aunque de forma no significativa (antes del tratamiento: 44.3 ± 16.4 y tras el mismo: 48.6 ± 14.2 ($p = 0.0684$)), sin embargo la CU no presentó esta tendencia. En este estudio el tratamiento inicialmente se seguía durante 6 semanas y la dosis era diferente según los niveles basales de 25(OH)D: si eran < 20 ng/ml recibían 50.000 UI de ergocalciferol tres veces a la semana, si estaban entre 20 y 24 ng/ml recibían 50.000 UI de ergocalciferol dos veces a la semana y si estaban entre 25-29 ng/ml eran tratados con ergocalciferol 50.000 UI una vez a la semana. A las dos semanas repetían las mediciones de 25(OH)D y si tenía niveles superiores a 30 ng/ml se le prescribía o ergocalciferol 50.000 UI cada 2 semanas o colecalciferol 1.000 UI al día de mantenimiento y si continuaba inferior a 30 ng/ml se retrataba como al principio en función de los niveles.

En la cohorte retrospectiva de Hlavaty (193) con 26 pacientes en tratamiento la concentración de 25(OH)D tras el mismo no influyó en la puntuación del sIBDQ. No obstante, recibieron dosis bajas con una media de 800 UI/día durante más de 3 meses.

Por otra parte, se han publicado varios ensayos clínicos que además de analizar la actividad de la enfermedad que ya hemos referenciado previamente estudiaban el efecto del tratamiento con vitamina D en la calidad de vida de los pacientes con EII, encontrando la mayoría una asociación positiva entre niveles altos de 25(OH)D y puntuaciones altas en los índices de calidad de vida.

En concreto en la CU el ensayo doble ciego iraní de Karimi y cols. (196) se realizó en 50 pacientes con CU leve-moderada y comparaba dos regímenes de vitamina D: 1.000 UI/día (n= 25) frente a 2.000 UI/día (n=25) durante 12 semanas. Los niveles de 25(OH)D aumentaron significativamente en el grupo con altas dosis ($p < 0.001$) y ese aumento fue significativamente mayor que en el grupo con dosis bajas (6.7 ± 3.8 ng/mL vs 0.2 ± 0.5 ng/mL) ($p < 0.001$). Ambas dosis mejoraron la calidad de vida, aunque sólo las dosis altas mejoraron la actividad clínica. La media en el índice IBDQ-9 aumentó significativamente en el grupo con altas dosis comparado con bajas dosis ($p = 0.001$) y se mantuvieron las diferencias ajustando por factores confusores. Sin embargo, la PCR fue similar en ambos grupos (197). Marthur y cols. (179) en su ensayo con 18 pacientes con CU observó que el grupo que recibió 4.000 UI de vitamina D3 aumentó de forma significativa la puntuación del IBDQs pero no el grupo que recibió dosis más bajas.

En la EC en el ensayo piloto de Yang y cols (177) con 18 pacientes con EC leve-moderada los pacientes que conseguían niveles de 25(OH)D > 40 ng/ml tenían una mejor calidad de vida. En el subanálisis del ensayo de Raftery y cols. (181) con 27 pacientes con EC en remisión aquéllos que alcanzaban niveles de 25(OH)D > 30 ng/ml tenían una puntuación mejor en el índice de calidad de vida. En el ensayo de Baffuto y cols. (182) que evaluaba el efecto sinérgico de tres pautas de tratamiento con vitamina D en pacientes con historia de EC moderada-severa que ya estaban tratados con antiTNF el IBDQ aumentó de forma significativa en los dos grupos que recibían mayores dosis D (10.000 UI y 50.000 UI semanales).

I.2.6. Fatiga en la enfermedad inflamatoria intestinal

La fatiga se define como la sensación de cansancio con niveles reducidos de energía, que resulta en una disminución de la capacidad física de trabajo y/o mental. La fatiga crónica es aquella que persiste más allá de 6 meses. Suele estar asociada a un proceso

crónico y además no se relaciona con el esfuerzo ni mejora por completo con el descanso (198). Se caracteriza por su carácter subjetivo y depende de múltiples variables.

Como en otras enfermedades intestinales crónicas, como la celiaquía, la fatiga es un síntoma referido por muchos pacientes con EII. De hecho se considera el síntoma más frecuente e incapacitante durante los períodos de remisión (199), sin embargo es poco entendido por los profesionales sanitarios (200).

En los últimos años ha adquirido una mayor importancia entre los investigadores y se han realizado estudios que encuentran un alta prevalencia entre los pacientes con EII, situándose en más del 40% incluso en pacientes en remisión (201) (202). Esta prevalencia es mucho mayor que la descrita en población general, que es < 10 %. Además, también se ha relacionado con un deterioro en su calidad de vida (203). Jelsness y cols. (204) evidenciaron en una población noruega que a mayor fatiga, los pacientes con EII puntuaban peor en los test de calidad de vida, sobre todo en las dimensiones de funcionalismo físico, lo que conllevaba problemas a la hora de realizar sus trabajos/estudios. También objetivaron que el síntoma de fatiga crónica condicionaba un mayor grado de preocupación por su enfermedad que a su vez influía en una peor calidad de vida percibida.

Para la medición de la fatiga se han desarrollado varias escalas:

La Escala de Gravedad de la Fatiga (FSS- Fatigue Severity Scale) es una escala unidimensional que valora aspectos psicosociales y genéricos. Fue diseñada por Krupp y cols. (205) para la valoración y comparación de la fatiga en la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso sistémico. Posteriormente se ha utilizado y validado tanto en la esclerosis sistémica como en otras enfermedades como el ictus reciente y alteraciones del sueño (206). Se ha traducido del inglés a varios idiomas, incluido el castellano. Es autorrellenable. Consta de 9 ítems con 7 posibles valores (0 equivale a totalmente en desacuerdo, 4 a indiferente y 7 a totalmente de acuerdo). La puntuación es la media de los 9 ítems. Se ha usado 3 o 4 como punto de corte de fatiga, sin embargo se ha sugerido que un umbral de 5 evita el sobrediagnóstico (207).

La Escala del impacto de la fatiga (FIS- Fatigue Impact Scale) es una escala multidimensional que mediante 40 ítems evalúa el nivel e impacto de la fatiga de los últimos meses en tres dimensiones: función física (10 ítems), función cognitiva (10 ítems) y función psicosocial (20 ítems) (208). Cada ítem tiene 5 opciones (desde no tengo ningún problema-0 puntos, a problema muy importante-4 puntos) que hace

referencia a la dificultad que supone la fatiga en la cuestión preguntada. La puntuación máxima es de 160.

La escala del Impacto Diario de la Fatiga (EIDF) es un cuestionario unidimensional que se ha obtenido mediante el análisis Rasch de versiones previas con más ítems (209). Ha sido validado en castellano y evalúa de forma genérica el nivel de fatiga de una persona, tanto si está sana como si padece una enfermedad crónica, incluyendo la EII. Consta de 8 preguntas, con las mismas 5 opciones que la escala FIS, que hacen referencia a la dificultad que supone la fatiga en determinados aspectos de la vida diaria. De modo que a mayor puntuación mayor intensidad de la sensación de fatiga. La puntuación total oscila entre 0 y 32.

La Escala Modificada del Impacto de la Fatiga (MFIS) es una escala multidimensional que se ha utilizado en varias patologías crónicas. Se ha demostrado que no hay diferencias en la aplicación de la MFIS entre varios idiomas, incluyendo el castellano, y diferentes culturas (210). Consta de 21 ítems distribuidos en 3 subescalas: física, cognitiva y psicosocial. La puntuación final oscila entre 0 y 84 y se ha establecido como punto de corte para definir presencia de fatiga o no la puntuación de 38.

El trabajo de Castillo y cols. (211) demostró la aplicabilidad de los cuestionarios de medida de fatiga en los pacientes con EII y el impacto que tiene la fatiga sobre la percepción de salud de dichos pacientes. Para ello, llevaron a cabo un estudio prospectivo en dos fases. En la primera evaluaron en 99 pacientes la aplicabilidad de los 3 cuestionarios comentados previamente: EIDF, FSS, y MFIS. En la segunda fase determinaron la relación de la fatiga con la enfermedad y la calidad de vida (IBDQ-36) en 137 pacientes y 69 controles sanos. La correlación fue positiva entre los tres cuestionarios con valores de "r" entre 0,77 y 0,84, y con $p < 0,001$ en los tres casos. Además, los 3 cuestionarios presentaron una relación inversa estadísticamente significativa con el IBDQ-36 (con una r entre -0,72 y -0,81, $p < 0,001$) y una correlación positiva con el grado de actividad de la enfermedad ($r = 0,25$ y $0,33$ en la EC y CU respectivamente, $p < 0,05$). No obstante, en la literatura hay resultados contradictorios en cuanto a la relación de la actividad clínica en la EII y la fatiga (212).

Otro estudio interesante al respecto es el trabajo de Chavarría y cols. (213) que evalúa en una de las cohortes más amplias la prevalencia y los factores asociados a la fatiga en los pacientes con EII, así como el impacto de la misma en la calidad de vida y en los patrones del sueño. Se trata de un trabajo multicéntrico prospectivo español, realizado en 22 centros españoles, que reclutó 544 pacientes con EII (61% con EC). La fatiga se

evaluó con las escalas FSS y FIS. La actividad clínica de la EC se midió con HBI (>4) y de la CU con índice de mayo parcial (≥ 2). La ansiedad y la depresión se evaluaron mediante la versión española del Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (214). Esta escala ha sido ampliamente utilizada en pacientes con EII y consta de 14 ítems, 7 para depresión y 7 para ansiedad. Puntúa de 0-21 para cada trastorno. Se suele establecer el punto de corte 8 como indicativo de ansiedad y depresión. La calidad de vida se analizó con el IBDQ-9 y los trastornos del sueño con el Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]. Este último consta de 19 ítems y evalúa la calidad del sueño del último mes. Valora 7 categorías relacionadas con los hábitos del sueño: calidad, latencia, duración, eficiencia, interrupción, uso de medicación para dormir y disfunción diurna. Cada componente puntúa de 0 a 3, siendo 3 la mayor disfunción. El score global puntúa de 0 a 21, de manera que mayor puntuación peor calidad del sueño. Una puntuación mayor de 5 ya es indicativo de una pobre calidad del sueño (215).

La prevalencia de la fatiga fue del 41 % (IC 95% 37–45%). En el análisis multivariante, ajustado por tratamiento, las variables que se asociaron a un riesgo aumentado de fatiga (FSS ≥ 5) fueron la ansiedad (OR = 2.5, IC 95% = 1.6–3.7], depresión (OR = 2.4, IC 95% = 1.4–3.8], la presencia de MEI (OR = 1.7, IC 95% 1.1–2.6] y el tratamiento con corticoides sistémicos [OR = 2.8, IC 95% 4–5.7]. Varios factores tuvieron una correlación positiva con la severidad de la fatiga: las MEI (coeficiente de regresión (CR) 8.2 IC 95% 2.3–14.2), ansiedad (CR = 25.8, IC 95% 20.0–31.5], depresión (CR = 30.6, IC 95% CI 24.3–37.0] y los trastornos del sueño [CR= 15.0, IC 95% 9.3–20.8]. Además, los pacientes con fatiga tuvieron un descenso significativo del IBDQ-9 comparado con los pacientes sin fatiga (63 % vs 68% $p < 0.001$). Sin embargo, la fatiga no se asoció a la anemia, déficit de vitamina D, actividad de la enfermedad ni el tratamiento con antiTNF. De todas formas, inciden en que la principal limitación del estudio es que el diseño no permite establecer la relación de causalidad entre las relaciones encontradas.

Es interesante conocer que también hay estudios que relacionan la fatiga con síntomas digestivos no relacionados directamente con la inflamación intestinal. De hecho un estudio sueco encontró mayor tasa de fatiga en pacientes con alteraciones gastrointestinales funcionales que en aquellos que tenían enfermedades gastrointestinales orgánicas (216). Otro estudio sueco en síndrome de intestino irritable encontró que los pacientes con síntomas más severos tenían puntuaciones más altas de fatiga, lo cual apoya la importancia de la carga sintomática en la fatiga (217).

En algunos trabajos el sexo femenino es más frecuente entre los pacientes con EII que presentan fatiga (218), sin embargo los resultados son contradictorios y en el análisis multivariante de la mayoría de ellos no se demuestra dicha asociación (204) (219).

Por lo tanto el origen multifactorial de la fatiga enfatiza la importancia de un abordaje multidisciplinar, teniendo en cuenta entre otros, aspectos psicológicos y alteraciones del sueño (213).

I.2.6.1. Asociación del estado de vitamina D con la fatiga en pacientes con EII

Uno de los principales estudios que aborda este tema es el trabajo noruego de Frigstad y cols. que tenía como objetivo principal analizar la asociación entre fatiga en pacientes con EII y el déficit de vitamina D (219). Se basaba en la idea de que la debilidad muscular se ha relacionado con el déficit de vitamina D. Los músculos esqueléticos tienen receptores de la vitamina D y podrían requerir de dicha vitamina para maximizar su función y por lo tanto la deficiencia de dicha vitamina resultaría en fatiga, al menos física (1). Se trata de un estudio transversal multicéntrico realizado en 9 hospitales de Noruega, que incluyó 405 pacientes con EII. Definieron el déficit de vitamina D como $< 50 \text{ nmol/L}$ (20 ng/ml) y éste estaba presente en la mitad de los pacientes ($n=203$). La fatiga la midieron con el Fatigue Questionnaire (FQ). Dicho cuestionario ha sido traducido al noruego y validado (220). Mide dos dimensiones de la fatiga: la psicológica (ítems 1-7) y la mental (ítems 8-11). Cada ítem puntúa de 0 a 3. La puntuación total resulta de la suma de todos los ítems, aunque cada uno puede dicotomizarse ($0 \text{ a } 1=0$, $2 \text{ a } 3=1$) dando una puntuación de 0 a 11. La fatiga crónica se estableció con un score dicotomizado ≥ 4 durante más de 6 meses. La prevalencia de fatiga crónica fue del 29% y de fatiga sustancial del 48%. Pero no se encontró asociación entre déficit de vitamina D y los scores de fatiga mental, física ni con la fatiga total ni crónica.

De nuevo, las alteraciones en el sueño (puntuación 4-5 del Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ) (221) y la presencia de más síntomas depresivos según la escala HADS se asociaron a mayor puntuación en score de fatiga total, tanto en pacientes con EC como CU, sin embargo, la asociación con la fatiga crónica sólo se encontró en los pacientes con EC. Y en el análisis de regresión lineal multivariante cuando ajustaban por edad, sexo, síntomas depresivos y alteración del sueño sí encontraron asociación entre la puntuación de la fatiga y los índices aumentados de actividad clínica tanto en CU ($\text{SCCAI} \geq 5$) como EC ($\text{HBI} \geq 5$) pero no con la PCR ni la CPF.

Sin embargo la deficiencia en 25(OH)D sí se ha relacionado con fatiga en pacientes con cáncer (222). Además el tratamiento con vitamina D se ha asociado de forma positiva con mejoría en síntomas de fatiga en otras condiciones inflamatorias crónicas (223) (224).

I.2.7. Alteraciones psicológicas: ansiedad y depresión en la enfermedad inflamatoria intestinal

La ansiedad y la depresión son responsables de una gran parte de la discapacidad y el deterioro funcional de los pacientes con EII, algunas veces más que los propios síntomas físicos de la enfermedad, con un importante impacto en la calidad de vida (225). Se han descrito tasas de hasta el 40 % de ansiedad y depresión en pacientes con EII (226). Los brotes de actividad de la enfermedad contribuyen al distrés psicológico de estos pacientes (227). No obstante, este distrés también está presente en muchas ocasiones durante las fases de remisión (228). A su vez, cada vez hay mayor evidencia de que factores psicológicos juegan un papel importante en la fisiopatología y en el curso de la enfermedad y en como los pacientes afrontan la misma (227), de modo que la relación entre actividad de la enfermedad y alteraciones psicológicas es bidireccional.

Mittermaier y cols. (229) siguieron a 60 pacientes con EII inactiva durante 18 meses y encontraron una correlación significativa entre la severidad de la ansiedad y depresión basal y el número de recidivas durante el seguimiento. Sin embargo, hay estudios con resultados dispares (230). Por otra parte, varios trabajos observan una mayor incidencia de alteraciones psicológicas en pacientes con EII que en controles, como en la cohorte retrospectiva de Loftus (231) con 2144 pacientes con EC y 10720 controles. La cohorte retrospectiva de Panara encontró como predictores independientes de desarrollo de depresión el sexo femenino, la enfermedad agresiva y la actividad de la enfermedad (232). Además, aunque no hay demasiada evidencia, diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso del tratamiento con antidepresivos y de intervenciones psicológicas en el curso de la enfermedad (233) (234).

Por lo tanto, el diagnóstico de estas alteraciones debería ser parte de la práctica clínica habitual de los pacientes con EII. Para ello hay varias escalas.

El General Health Questionnaire (GHQ) es un cuestionario auto-administrado ampliamente empleado para el cribado de distrés mental (morbilidad psicológica) o comorbilidad menor psiquiátrica (235). Fue desarrollado en 1972 y constaba de 60 ítems. Desde entonces se ha traducido a múltiples idiomas, y se han desarrollado y

validado en diferentes poblaciones versiones más cortas, como la versión de 12 ítems (GHQ-12). Ésta es la más popular por su brevedad y facilidad de uso y por sus buenas propiedades psicométricas. Es, por lo tanto, uno de los instrumentos de cribado validado más utilizados en todo el mundo.

La validación en España del GHQ (60, 30 y 12 ítems) fue realizada en la ciudad de Tres Cantos, Madrid. Una de las principales limitaciones de esta validación es que no ha sido publicada en ninguna revista científica, lo que dificulta el acceso a este material (236). Las propiedades psicométricas del GHQ-12 en España también fueron analizadas en adolescentes (237), puérperas (238), adultos (239) y en mayores de 65 años (236).

La escala GHQ-12 fue diseñada como una escala unidimensional que focaliza más en síntomas depresivos. No obstante varios estudios hacen referencia a dos dominios de la misma: depresión/ansiedad (disforia) y disfunción social (240) (241) (242). Incluso algunos abogan por un tercer dominio: la pérdida de confianza (243) (244).

El cuestionario está formado por 12 ítems, siendo 6 de ellos sentencias positivas y 6 negativas. Pregunta por como se han sentido en las últimas 2-4 semanas sobre un rango de síntomas que incluyen problemas con el sueño, el apetito, experiencias subjetivas de estrés, tensión, o tristeza, capacidad de controlar problemas diarios, de tomar decisiones y autoestima. Las respuestas incluyen, menos de lo habitual, no más de lo habitual, más de lo habitual y mucho más de lo habitual (245). El método de puntuación puede ser binario/dicotómico llamado puntuación GHQ o método de puntuación estándar (0-0-1-1: 0 para las dos primeras opciones, positiva o neutral y 1 para dos últimas opciones, negativas) o mediante el método Likert con 4 puntuaciones (0-1-2-3), de forma que el rango total varía de 0 a 12 y de 0 a 36 para el método binario y Likert respectivamente. Algunos estudios (241) utilizan un tercer método, llamado crónico (C-GHQ). Este método fue concebido por Goodchild y Duncan-Jones (246) e intenta superar la baja sensibilidad asumida para los trastornos crónicos del método estándar. Los ítems positivos son puntuados como en el método binario pero los ítems negativos son puntuados 0-1-1-1. De esta manera asume que la respuesta “no más de lo habitual” para las preguntas negativas indica la presencia de un problema crónico más que una buena salud. En los tres métodos las puntuaciones más altas indican una mayor probabilidad de distrés psicológico.

Más allá de la interpretación dimensional (uni, bi o tridimensional) de esta escala en ocasiones también se utiliza la interpretación categórica utilizando puntos de corte a partir de los cuales se considera que el paciente presenta un distrés mental. Sin

embargo, en la literatura se utilizan diferentes puntos de corte en función de la población y de la aplicación del cuestionario (247)(248). El umbral óptimo es aquel que consigue una mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

En el artículo de Goldberg (248) que analizaba los puntos de cortes con el método binario en población de 15 ciudades de todo el mundo concluyeron que el umbral para esta escala está determinado en parte por la prevalencia de múltiples diagnósticos, de manera que los umbrales más altos están asociados a altas tasas de diagnósticos tanto únicos como múltiples. Además, hacían hincapié en que aquellos centros donde el poder discriminatorio de la escala era menor sería necesario usar un punto de corte bajo para asegurarse que se protegía la sensibilidad a costa de un valor predictivo positivo menor. Concluyeron que los mejores umbrales en función de la media del score GHQ-12 son :1/2 para media <1.85, 2/3 para medias entre 1.85 y 2.7, y 3/4 para medias > 2.7. Por lo tanto, a media más baja se sugería un umbral menor. En una muestra amplia en la India Patel y cols. (249) concluyeron que el punto de corte de 5/6 mostraba la validez óptima (sensibilidad del 73%, especificidad del 90 %, valor predictivo positivo del 61,2%). No obstante, otros estudios emplean un punto de corte menor. El trabajo de Hamer y cols. que evaluaba el estrés psicológico como factor de riesgo de mortalidad por enfermedad cerebrovascular (250) utilizaba el punto de corte ≥ 4 .

Para el método de puntuación Likert, Politi y cols. (251) recomendaron el punto de corte de 8/9 basándose en su estudio realizado a hombres adultos italianos. Sin embargo en el trabajo de Tait y cols. (252) realizado a jóvenes australianos encontraron que el mejor umbral para hombres era 13/14 y para mujeres 18/19. No obstante un estudio posterior realizado a adolescentes estudiantes australianos (253) es más prudente y establecía como punto de corte óptimo 9/10 para hombres y 10/11 para mujeres. Por otro lado, en la población mayor de 65 años se aconsejan puntos de corte mayores ya que suelen tener una puntuación mayor (236).

El cuestionario GHQ-12 ha sido utilizado en múltiples estudios con poblaciones muy diversas, desde población general sin patología (235) (236), educación (253), víctimas de terremotos (241) a pacientes con enfermedades médicas (249) (242). Dentro de estos últimos se ha empleado especialmente en atención primaria (249) , aunque también se ha utilizado en patologías concretas como enfermedades dermatológicas (242) (254), diabetes (255), síndrome metabólico (256), tumores cerebrales (257), hemodiálisis (258), enfermedad cerebrovascular (250) , síndrome del ovario poliquístico (259), enfermedad inflamatoria intestinal (260), etc.

En concreto en la EII Tabatabaeian y cols. (260) utilizaron el GHQ-12 en un estudio transversal para analizar el estado psicológico de 120 pacientes con CU, junto con la escala HADS y ver su relación con la actividad clínica de la enfermedad y la calidad de vida. En la escala HADS está claramente establecido como indicativo de ansiedad y depresión el punto de corte de 8 puntos. De hecho el HADS-D subscore ≥ 8 , es considerado el más importante score para screening de síntomas depresivos en enfermedades crónicas (261). Para el GHQ-12 utilizaron la puntuación de 4 como punto de corte.

En este estudio el 38,3% tuvo distrés psicológico, el 29,2 % ansiedad y el 40% depresión. Tanto la ansiedad, como la depresión y el distrés psicológico se relacionaron de forma positiva con la actividad de la enfermedad ($r = 0.357$ a 0.439 , $p < 0.01$) y de forma negativa con la calidad de vida ($r = -0.356$ a -0.789 , $p < 0.01$). Además, la actividad de la enfermedad se relacionó de forma negativa con la calidad de vida ($r = -0.245$ a -0.550 , $p < 0.01$).

I.2.7.1. Asociación del estado de vitamina D con alteraciones psicológicas en la EII

En cuanto a la relación entre vitamina D y distrés psicológico hay una reciente revisión de 61 artículos (262) que encuentra una relación entre niveles bajos de vitamina D y depresión pero sin poder esclarecer la direccionalidad de la asociación. Dicha asociación la atribuirían a los efectos homeostáticos, tróficos e inmunomoduladores de la vitamina D. En cuanto a los ensayos clínicos con vitamina D aprecian un mayor efecto terapéutico en pacientes con depresión mayor y déficit de vitamina D. No obstante, la evidencia es insuficiente para una recomendación universal en pacientes con depresión.

Centrándonos en la vitamina D y el distrés psicológico en la EII a parte de lo comentado en el apartado de la fatiga cabe mencionar el estudio español de Olmedo (105) con 224 pacientes con EII que no encuentra relación entre los niveles de vitamina D y las medianas en las subescalas de ansiedad y depresión del cuestionario HADS.

JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

La EII es una enfermedad crónica con devastadoras consecuencias, tanto a nivel físico como psicológico, afectando en gran medida a la calidad de vida, incluso en pacientes en remisión. Actualmente el arsenal terapéutico es limitado y consigue controlar la enfermedad sólo en un 50-60% de los casos, a pesar de tratamientos inmunosupresores no exentos de efectos secundarios y con alto coste económico. Por este motivo, es primordial encontrar tratamientos adyuvantes que consigan mejorar estos resultados.

En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios que demuestran que más de la mitad de los pacientes con EII presentan niveles subóptimos de 25(OH)D (<30 ng/ml) y éstos se han implicado en el desarrollo de la EII y en su influencia con la severidad de la enfermedad, asociándose varios factores clínicos a hipovitaminosis D.

Parece ser que para que la vitamina D ejerza sus funciones extraesqueléticas hacen falta concentraciones de 25(OH)D de al menos 30 ng/ml, difíciles de conseguir con el estilo de vida habitual y con la dieta. Se ha postulado el tratamiento con vitamina D como un tratamiento esperanzador en esta enfermedad, y se han realizado varios estudios observacionales y ensayos clínicos con suplementos de dicha vitamina para analizar sus efectos y seguridad. Sin embargo, la evidencia es escasa, de calidad cuestionable y con resultados dispares. Por otro lado, tampoco es posible extraer conclusiones acerca de cuál es la dosis óptima. La mayoría coinciden en que dosis de 1000-1200 UI de vitamina D al día son insuficientes para conseguir niveles óptimos de 25(OH)D, y dejan un margen terapéutico muy amplio de hasta 10.000 UI/día, dado que además la toxicidad es extremadamente rara y ocurre con valores > 150 ng/ml.

Con el presente trabajo se pretende arrojar más información sobre la prevalencia del déficit de vitamina D entre nuestros pacientes ambulatorios de EII, así como los factores asociados al mismo y el posible efecto y dosis óptima del tratamiento con suplementos de vitamina D, ya que además en España la evidencia es aún menor. Para ello, en la primera fase (transversal) se analizan si existen variables clínicas, sociodemográficas y resultados de salud asociadas a este déficit. En su segunda fase, se realiza un estudio observacional de seguimiento prospectivo, en el que se analiza el efecto de distintas pautas de tratamiento con vitamina D en pacientes con niveles de 25(OH)D <30 ng/ml, sobre su concentración sérica. A su vez, posteriormente, se comparan distintas variables clínicas, cuestionarios de calidad de vida, fatiga y aspectos psicológicos entre los pacientes que alcanzan o no niveles óptimos de 25(OH)D.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

III.1. Hipótesis principal

La administración de diferentes dosis de calcifediol conseguirá aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D a los 3 y 6 meses en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

III.2. Hipótesis secundarias

La prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D en los pacientes con EII de la región de Murcia es elevada.

La mayoría de las variables sociodemográficas apenas influyen en los niveles de 25(OH)D. Las distintas variables clínicas relacionadas con la EII pueden influir en las concentraciones de 25(OH)D.

La proporción de pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas de 25(OH)D \geq 30 ng/ml a los 3 y 6 meses es diferente según el régimen de tratamiento con calcifediol.

La adherencia al tratamiento con calcifediol es buena y los efectos secundarios son escasos.

El aumento en los niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml puede asociarse a una mejoría en la evolución de la enfermedad con una disminución en los índices de actividad clínica y en los parámetros analíticos de actividad, así como una mejoría en la calidad de vida, distrés psicológico y en la severidad de la fatiga.

OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

IV.1. Objetivo principal

Evaluar los cambios en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D a los 3 y 6 meses en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben tratamiento con calcifediol: régimen de forma continuada comparado con tratamiento en pulsos.

IV.2. Objetivos secundarios

IV.2.1. Evaluar la prevalencia de déficit severo ($< 10\text{ng/ml}$), déficit ($10\text{-}19\text{ ng/ml}$), e insuficiencia de vitamina D ($20\text{-}29\text{ ng/ml}$) en los pacientes con EII de la consulta de Digestivo pertenecientes al Área de Salud I (Murcia/oeste) y VIII (Mar Menor) de la región de Murcia.

IV.2.2. Determinar si algunas variables sociodemográficas, estación del año, ingesta enriquecida de vitamina D y determinados comportamientos de exposición al sol se asocian al déficit y niveles subóptimos de 25(OH)D.

IV.2.3. Determinar si diversas variables clínicas, biológicas y aspectos relacionados con la calidad de vida se asocian al déficit y niveles subóptimos de 25(OH)D en pacientes con EII.

IV.2.4. Comparar la proporción de pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas de 25(OH)D $\geq 30\text{ ng/ml}$ a los 3 y 6 meses del tratamiento.

IV.2.5. Evaluar la adherencia y el perfil de seguridad del tratamiento con calcifediol.

IV.2.6. Analizar si el aumento en los niveles de 25(OH)D $\geq 30\text{ ng/ml}$ se asocia a una disminución en los índices de actividad clínica, en los parámetros analíticos de actividad y en los resultados de salud

IV.2.7. Evaluar si existen cambios en los índices de actividad clínica, en los parámetros analíticos de actividad y en los resultados de salud a nivel basal, a los 3 y 6 meses del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. Diseño del estudio

El trabajo se realizó en dos fases. En la primera fase, se llevó a cabo un estudio observacional de tipo transversal, descriptivo y con componentes analíticos en los pacientes con EII (CU y EC) que habían acudido a la consulta monográfica de EII durante los meses de octubre 2016 a mediados de febrero 2017 y que disponían de determinación de 25(OH)D reciente (de los últimos 15 días aproximadamente), para analizar la prevalencia de las distintas categorías del estado de vitamina D, así como los factores asociados al déficit y niveles subóptimos de vitamina D.

Para facilitar el análisis los pacientes con colitis ulcerosa y colitis indeterminada se incluyeron en el mismo grupo (CU).

Establecimos las siguientes definiciones/categorías del estado de vitamina D:

- Déficit: niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml
- Insuficiencia: niveles de 25(OH)D entre 20 y 29,9 ng/ml
- Niveles subóptimos: niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml
- Suficiencia o niveles óptimos: niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml

Por otro lado, se realizó un estudio ambispectivo con tratamiento con vitamina D en todos aquellos pacientes con niveles de 25(OH)D <30 ng/ml, que cumplían criterios de inclusión y de no exclusión: retrospectivo de octubre 2016 a febrero 2017 y prospectivo de febrero 2017 a enero 2018. En estos pacientes el periodo de seguimiento fue prospectivo de 6 meses y el análisis de datos tuvo lugar a los 3 y 6 meses del inicio de tratamiento. Los participantes recibieron un régimen u otro de vitamina D (en concreto calcifediol) en función de las preferencias del paciente y según la práctica clínica habitual.

Posteriormente, realizamos el análisis de los datos mediante dos estudios, uno transversal y otro prospectivo.

Todos los pacientes debían firmar el consentimiento informado.

V.2. Población del estudio

La población diana de nuestro estudio fueron todas las personas con EII de la Región de Murcia pertenecientes al área del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) y del Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca (HCUVA). La población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios geográficos y temporales), fueron todas las personas mayores de 18 años, de ambos sexos, con EII, atendidos durante el periodo del estudio en las consultas monográficas de EII de HULAMM y HCUVA y que disponían de determinación de 25(OH)D.

La estrategia de muestreo fue muestreo consecutivo (conforme acudieron a la consulta monográfica de EII durante los meses de reclutamiento).

En el estudio transversal se incluyeron pacientes que acudieron a la consulta de EII durante el periodo de octubre 2016 a febrero 2017 y que disponían de analítica reciente con cifras de 25(OH)D independientemente de sus niveles.

En el estudio ambispectivo de seguimiento con tratamiento se incluyeron pacientes que acudieron a dicha consulta y que tenían niveles de 25(OH)D <30 ng/ml y que ya habían iniciado tratamiento con calcifediol durante los meses de octubre 2016 a febrero 2017, así como pacientes que iniciaron de forma prospectiva dicho tratamiento durante el periodo de tiempo de 15 febrero a 30 junio 2017.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los pacientes con independencia de su sexo, con diagnóstico de EII que cumplían los siguientes criterios:

- Edad mayor de 18 años.
- Consentimiento para la participación (firma del documento diseñado para ello).
- Pacientes atendidos en la consulta monográfica de EII durante el periodo de reclutamiento.
- Presencia de niveles de 25(OH)D <30 ng/ml en el caso del estudio observacional de seguimiento con tratamiento o cualquier nivel de dicha vitamina para el estudio transversal.
- Diagnóstico de EII confirmado previamente mediante datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.

Criterios de exclusión

No fueron incluidos en el estudio de seguimiento con tratamiento:

- Pacientes que a juicio del médico prescriptor no debieran recibir tratamiento con vitamina D, por ejemplo, tener contraindicación para dicho tratamiento: Niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml, hipercalcemia (>10.5 mg/dl), nefrolitiasis cálcica.
- Dificultad de colaboración para rellenar cuestionarios.

V.3. Descripción del tratamiento

Actualmente en España el tratamiento farmacológico para el déficit e insuficiencia de vitamina D suele realizarse con colecalciferol o calcifediol oral. En la mayoría de los casos los preparados con dosis bajas son insuficientes para alcanzar los niveles recomendados de 25(OH)D. Se aconsejan medicamentos con dosis moderadas administrados con periodicidad semanal o mensual o incluso con dosis elevadas (dosis de choque) administrados de forma única o con repetición de dosis en función de la concentración de 25(OH)D. En el presente trabajo los pacientes recibieron calcifediol oral en diferentes formas de administración (cápsulas o ampollas choque) y con distintas pautas posológicas (de forma continuada o en forma de pulsos). Las cápsulas de calcifediol empleadas eran de 0,266 mg (16.000 UI) y las ampollas de 3 mg (180.000 UI). En concreto los regímenes utilizados fueron:

- **Régimen 1:** 1 Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 2 meses del estudio: 20 pacientes
- **Régimen 2:** 1 Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 3 meses del estudio (segunda dosis tras determinación analítica): 24 pacientes.
- **Régimen 3:** 2 Cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses (supone un total de 6,38 mg de calcifediol al final de los 6 meses): 16 pacientes.
- **Régimen 4:** 1 Cápsula calcifediol 0,266 mg semanal durante 3 meses y luego 1 cápsula cada 15 días durante 3 meses (supone un total de 4,78 mg de calcifediol al final de los 6 meses): 28 pacientes.

V.4. Variables e instrumentos de medida

Variable principal del estudio transversal: Niveles de 25(OH)D.

Mediante una extracción de sangre se obtuvo muestra para su cálculo. El método empleado para su medición fue el inmunoensayo por quimioluminiscencia, en concreto el instrumento Liaison® de DiaSorin en el laboratorio del HCUVA.

Al calcular la prevalencia de los diferentes estados de la vitamina D ésta actúa como variable independiente. La 25(OH)D es una variable cuantitativa continua que a su vez categorizamos en las distintas categorías del estado de la vitamina D (déficit, insuficiencia y suficiencia) convirtiéndola en variable cualitativa. Al calcular los factores asociados al déficit y niveles subóptimos de vitamina D ésta actúa como variable dependiente y dichos factores como variables independientes.

Variable principal del estudio con tratamiento con vitamina D: Cambios en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D a los 3 y 6 meses en pacientes con EII que recibieron tratamiento con 4 regímenes distintos de calcifediol:

- Se comparó régimen continuado de 2 cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses con tratamiento en forma de pulsos de 1 ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 2 meses.
- Se comparó régimen continuado de 1 cápsula semanal calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses seguida de 1 cápsula cada 15 días con tratamiento en forma de pulsos de 1 ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 3 meses

El criterio de valoración principal fue el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre los niveles de 25(OH)D (eficacia).

Variables secundarias:

Variables sociodemográficas, la mayoría recogidas a través de la historia clínica informatizada (incluida en el programa informático Selene, de uso hospitalario): **edad, sexo, IMC, país de procedencia, tabaquismo, estación del año**. Mediante un cuestionario autorrellenable elaborado para este trabajo (anexo 1) se recogió información sobre el **consumo de alimentos enriquecidos en vitamina D y/o suplementos** vitamínicos y hábitos de exposición al sol del que derivaron las siguientes variables: horas a la semana en áreas de exterior, empleo de fotoprotección con cremas y fototipo de piel.

Para el cálculo de la variable **horas a la semana al exterior** se preguntaba el número de horas al día que pasaban en áreas de exterior en las horas centrales del día (de 11h a 17 h) durante los meses más calurosos (mayo a octubre) tanto entre semana como

los fines de semana. Se daban 7 opciones: 30 minutos o menos, de 31 minutos a 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas y 6 horas. Y la variable resultaba de la suma de las horas de los 7 días de la semana.

El **empleo de fotoprotección** se analizó preguntando por la frecuencia del uso de cremas de protección solar: siempre, nunca o sólo en verano.

En el cuestionario se preguntaba por el **fototipo de piel** de los pacientes, describiendo las características de los 6 fototipos de piel existentes, aunque para el análisis se agruparon en fototipo de piel clara (I,II y III) y oscura (IV,V y VI):

I: piel muy pálida, a penas se broncea, quemaduras frecuentes con la exposición solar. Generalmente cabellos pelirrojos.

II: piel blanca, sensible y delicada. Generalmente cabellos rubios.

III: piel de color intermedio, suelen enrojecerse primero y broncearse posteriormente. Generalmente cabellos castaños.

IV: pieles oscuras que se broncean con facilidad. Generalmente cabellos morenos.

V: piel más morena que el fototipo IV.

VI: raza negra.

Variables clínicas relacionadas con la EII, obtenidas mediante historia clínica informatizada en Selene y entrevista no estructurada: **tipo de enfermedad** (CU o EC), **duración** de la enfermedad (intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la medición de la vitamina D, medida en años), **actividad clínica** de la enfermedad, **extensión** de la enfermedad (CU: rectitis, colitis izquierda, colitis extensa; EC: ileon, ileocólica, colon, afectación gastrointestinal alta sola, afectación gastrointestinal alta con cualquiera de las anteriores), **fenotipo** de EC (inflamatorio, estenosante, fistulizante, estenosante + fistulizante), presencia de **enfermedad perianal** en EC, **cirugía** previa relacionada con la EII, presencia y tipo de **manifestaciones extraintestinales**, y **tratamiento** previo y actual con mesalazina, corticoides, inmunosupresores y/o biológicos.

Para medir la **actividad clínica** de la enfermedad de Crohn utilizamos el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI- tabla 6) y el índice de Harvey-Bradshaw (HBI-tabla 7) y para la colitis ulcerosa el índice de Mayo parcial (tabla 5) y el Truelove- Witts modificado (tabla 3). Los puntos de corte elegidos para considerar enfermedad activa fueron los establecidos en la bibliografía: para el CDAI ≥ 150 , para el HBI > 4 , para el Índice Mayo parcial ≥ 2 y para el índice Truelove-Witts modificado > 6 . Para cuantificar el número de pacientes con enfermedad activa en la serie completa de pacientes con EII escogimos

el HBI para la EC y el Mayo parcial para la CU ya que ambos índices son los más empleados en los estudios más recientes.

Resultados de salud. Para el estudio de la **calidad de vida** empleamos el cuestionario *Inflammatory bowel disease questionnaire-9* (IBDQ-9-anexo 2), para la **severidad de la fatiga** el *Fatigue Severity Scale* (FSS-anexo 3) y para detectar problemas de **disfunción social, psicósomáticos, ansiedad y depresión** el *General Health Questionnaire* (GHQ-12-anexo 4). Para el cuestionario IBDQ-9 empleamos tanto la puntuación exacta como su conversión en la escala de 0 a 100. Para el cuestionario GHQ-12 indicamos tanto la puntuación según el método binario como según el método de Likert. El método binario consiste en puntuar 0 para las dos primeras opciones: positiva o neutral y 1 para las dos últimas opciones: negativas. El método Likert presenta 4 puntuaciones, una para cada opción: 0-1-2-3. El rango total varía de 0 a 12 para el método binario y de 0 a 36 para el método Likert. Las puntuaciones más altas indican una mayor probabilidad de distrés psicológico.

Para un mejor análisis y realizar las comparaciones oportunas, también estratificamos la calidad de vida en buena o mala según el punto de corte de 60 en la escala de 0 a 100 del cuestionario IBDQ-9, así como la presencia o ausencia de fatiga según punto de corte de 4 o 5 en la escala de FSS y la presencia o ausencia de síntomas psicológicos según el umbral de 3 y 4 (método binario) en la puntuación de GHQ-12.

Variables analíticas: PCR (mg/dl), albúmina (g/dl), hemoglobina (g/dl), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), fosfatasa alcalina (UI/L), PTH en sangre (pg/mL) y calprotectina fecal (mcg/g). Se obtuvieron estas variables a través de extracción de sangre y estudio de heces (muestras recogidas aproximadamente la semana previa a la consulta en centro de salud u hospital).

Para un mayor análisis y comparar los niveles de 25(OH)D según la actividad biológica de la enfermedad utilizamos la PCR y/o la CPF y elegimos los puntos de corte 0,5 mg/dl en el caso de la PCR y de 250 mcg/g para la CPF. Para esta última, también analizamos los umbrales de 200 y 150 mcg/g.

Seguridad. Acontecimientos adversos: La evaluación de los parámetros de seguridad (eventos adversos, incluyendo naturaleza, frecuencia, severidad en relación con el tratamiento con vitamina D) se llevaron a cabo en cada una de las revisiones que se hicieron en la consulta, excepto en el caso de abandono del estudio en cuyo caso se completó la última visita y se cerró el estudio.

V.5. Período de observación/seguimiento

El periodo de observación para el estudio de seguimiento con tratamiento con calcifediol fue de 6 meses.

Primera visita o visita basal

Los pacientes pasaron la primera visita del estudio en la consulta monográfica de EII. Se explicó la finalidad de la investigación por el médico que lo atendió y se les invitó a participar en el estudio. En caso de aceptar la participación firmaron el consentimiento informado y de garantía de confidencialidad de los datos, contestaron a una entrevista no estructurada y rellenaron los cuestionarios arriba indicados.

De esta forma, como ya se ha descrito en párrafos anteriores se obtuvo información sobre variables sociodemográficas, clínicas, analíticas y sobre aspectos como la calidad de vida, severidad de fatiga y detección de problemas de disfunción social, psicósomáticos, ansiedad y depresión.

Aquellos pacientes con niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml y que cumplían criterios de inclusión y no de exclusión se reclutaron para realizar el estudio observacional de seguimiento con tratamiento.

Segunda visita: a los 3 meses del inicio del tratamiento

Se anotó la fecha y se interrogó sobre la situación clínica del paciente para calcular de nuevo los índices de actividad. Se volvieron a pasar los cuestionarios de calidad de vida, severidad de fatiga y de detección de problemas psicósomáticos. La semana previa se obtuvieron de nuevo determinaciones analíticas de sangre y heces, al igual que en la primera consulta para analizar el metabolismo óseo y marcadores de actividad de enfermedad. Se evaluó la adherencia al tratamiento y la presencia de posibles efectos secundarios.

Tercera visita: a los 6 meses del inicio del tratamiento

Se anotó la fecha y se interrogó sobre la situación clínica del paciente para calcular de nuevo los índices de actividad. Se volvieron a pasar los cuestionarios de calidad de vida, severidad de fatiga y de detección de problemas psicósomáticos. La semana previa se obtuvieron de nuevo determinaciones analíticas de sangre y heces, al igual que en previas consultas para analizar el metabolismo óseo y marcadores de actividad de

enfermedad. Se evaluó la adherencia al tratamiento y la presencia de posibles efectos secundarios.

En la siguiente tabla (11) se esquematizan las tareas realizadas en cada visita.

Tabla 11. Organigrama de las tareas del estudio			
Procedimientos	Consulta 1 (Basal)	Consulta 2 (Mes 3)	Consulta 3 (Mes 6)
Selección. Criterios de Inclusión y exclusión	x		
Evaluación seguridad y tolerabilidad		x	x
Anamnesis y exploración	x	x	x
Sintomatología EII	x	x	x
Hemograma y Bioquímica	x	x	x
Estudio de heces	x	x	x
Cuestionario de exposición al sol y alimentos ricos en vitamina D	x		
Cuestionarios de IBDQ9, FSS, GHQ-12	x	x	x
Adherencia y efectos secundarios		x	x

V.6. Determinación del tamaño muestral

El criterio de valoración principal es el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre los niveles de 25(OH)D. La interacción, es decir, el efecto conjunto de ambos factores (tiempo*tratamiento) sobre la variable dependiente es la que nos informa si la diferencia entre los tratamientos es la misma, o no, en las tres evaluaciones que se realizan a lo largo del tiempo, y es lo que verdaderamente nos indica la eficacia de los tratamientos comparados en este estudio.

Para el cálculo del tamaño muestral requerido para poder analizar (mediante un anova mixto) el efecto de la interacción de los dos factores del estudio (tiempo y tratamiento) sobre las concentraciones de 25(OH)D se utilizó el programa G*Power 3.0.10, y se siguieron sus recomendaciones respecto a las variables que intervienen en el cálculo del tamaño muestral. Se ha asumido un tamaño del efecto medio (una f de Cohen de 0,25), un coeficiente de correlación entre las 3 medidas repetidas también de valor medio (coeficiente de Pearson de 0,30), y dado que cuando se trabaja con medidas repetidas la condición de esfericidad es más la excepción que la regla se ha realizado una corrección de la esfericidad (ϵ) mediante la fórmula $1/(m-1)$, donde m representa el número de medidas repetidas. Se ha especificado una probabilidad de error alfa de 0,05 y una potencia de 0,90 (error beta de 0,10), siendo el tamaño muestral total calculado de 82 pacientes. Asumiendo un 15% de abandonos, se precisan unos 95 pacientes.

F tests - ANOVA: Repeated measures, within-between interaction

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Effect size $f = 0,25$
A err prob = 0,05
Power ($1-\beta$ err prob) = 0,9
Number of groups = 2
Number of measurements = 3
Corr among rep measures = 0,3
Non sphericity correction $\epsilon = 0,5$

Output: Non centrality parameter $\lambda = 10,9821429$
Critical F = 3,9603524
Numerator df = 1,0000000
Denominator df = 80,0000000
Total sample size = 82
Actual power = 0,9055651

V.7. Análisis estadístico

En este trabajo, los datos de los sujetos se recogieron en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD, anexo 5) y se introdujeron en una base de datos generada con el programa estadístico SPSS versión 24, para MAC.

El estudio se diseñó para evaluar el cambio en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D tras iniciar tratamiento con diferentes regímenes de vitamina D a los 3 y 6 meses.

Se resumieron las características sociodemográficas, clínico-biológicas y resultados de salud de los pacientes con EII que recibieron tratamiento con vitamina D, presentándolas en un análisis descriptivo. Las variables categóricas se presentaron como porcentaje y las variables cuantitativas continuas como media y desviación estándar en caso de normalidad o como mediana y rango intercuartílico en caso contrario. La comprobación de la normalidad se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se calculó la prevalencia de las distintas categorías del estado de vitamina D: déficit severo (< 10 ng/ml), déficit (< 20 ng/ml) e insuficiencia (20-29,9 ng/ml) en el caso del estudio de seguimiento con tratamiento y en el transversal. En este último también se calculó la prevalencia de la suficiencia de vitamina D (≥ 30 ng/ml).

Se usó la prueba de la Chi-cuadrado para analizar la relación entre variables categóricas, especialmente entre éstas y el estado de la vitamina D o la prueba de Fisher cuando la muestra fue pequeña. El análisis de las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos independientes ($< o \geq 20$ ng/ml, $< o \geq 30$ ng/ml u otros grupos) se realizó mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney (cuando la distribución no fue normal). Cuando se comparaban las variables cuantitativas en tres grupos independientes (déficit, insuficiencia y suficiencia de vitamina D u otros grupos) se utilizó el test de ANOVA si la distribución era normal o de Kruskal-Wallis si no se cumplía este supuesto. Se realizaron comparaciones utilizando el procedimiento de Dunn (1964) con la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para comprobar que variables se asociaron de forma independiente con el déficit o insuficiencia de vitamina D en el estudio transversal, así como con niveles inadecuados de vitamina D a los 3 y 6 meses del tratamiento con vitamina D en el estudio de seguimiento con tratamiento se realizó un análisis de regresión logística binaria.

Para el análisis del objetivo principal se utilizó una ANOVA Mixta para evaluar el efecto de los distintos tipos de tratamiento en las concentraciones de 25(OH)D a los 3 y 6 meses y se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Para comparar la proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml a los 3 y 6 meses y también compararlo con el momento basal (variables relacionadas) se utilizó la prueba Q de Cochran y se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Se utilizó la prueba de Friedman para evaluar el efecto del tratamiento con vitamina D en las puntuaciones de los índices de actividad clínica y en las escalas FSS y GHQ-12, así como en la concentración de PCR y CPF en los tres momentos del estudio, debido a que la distribución no fue normal evaluado por Kolmogorov Smirnov ($p < 0,05$). En el caso de la comparación de las puntuaciones en la escala IBDQ-9 se utilizó la prueba de ANOVA de una vía para medidas repetidas ya que sí seguía la distribución normal. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

También realizamos comparaciones de la proporción de pacientes que presentaban actividad o remisión según los puntos de corte establecidos en los índices clínicos, así como en los parámetros analíticos de actividad (PCR y CPF) en los tres momentos del estudio. Así mismo también comparamos la proporción de pacientes con buena/mala calidad de vida, ausencia/presencia de fatiga y distrés psicológico según los umbrales elegidos en las escalas utilizadas. Para ello utilizamos de nuevo la prueba Q de Cochran y se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

V.8. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital Universitario Santa María del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud, por la AEMPS (agencia española de medicamentos y productos sanitarios) y por la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano de la Región de Murcia.

El marco legal que recoge las normas éticas que guiaron este estudio es el siguiente:

- Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos. Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores).
- Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.

- Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Capítulo V (BOE núm 262, de 1 de noviembre).
- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia.

Evaluación beneficio-riesgo para sujetos de investigación

Los pacientes que no participaron en el estudio recibieron la misma atención que los que sí lo hicieron. En caso de tener niveles de 25(OH)D <30 ng/ml recibieron tratamiento con vitamina D independientemente de la participación en el estudio, según juicio clínico del médico prescriptor.

La inclusión del paciente en el estudio no implicó riesgo alguno para el mismo. Las pruebas que se le realizaron son incruentas, salvo la determinación analítica, la cual además se realizaría de igual modo si no participase en el estudio.

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con vitamina D son en general poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100) y suelen estar asociadas a niveles muy altos en sangre de 25(OH)D, lo cual es muy improbable. No obstante, con las extracciones analíticas realizadas durante el seguimiento se realizó además control de dichos niveles por si precisase la suspensión del tratamiento.

Los datos obtenidos en el estudio han permitido un mejor conocimiento de la enfermedad, con la consiguiente mejora del cuidado de pacientes con EII y déficit de vitamina D.

La posibilidad de determinar la mejor pauta de tratamiento con vitamina D resulta muy útil para un mejor manejo y seguimiento de los pacientes con este diagnóstico.

Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado

Los investigadores se responsabilizaron de explicar a los pacientes la naturaleza y propósito del estudio (así como otros temas relacionados con el mismo) utilizando la información escrita, y de hacer todo lo necesario para que lo comprendieran y firmasen por escrito su consentimiento para participar en el estudio por voluntad propia.

El investigador responsable entregó al paciente una copia del formulario de consentimiento firmado y conservó el original de forma adecuada, siguiendo las normas del centro del estudio en cuestión.

Ningún paciente se vio sometido a una influencia indebida, como pudiera ser la obligación de participar en el estudio.

El lenguaje y las expresiones utilizadas en la información escrita eran claras y comprensibles. Además, se ofreció a los pacientes la posibilidad de hacer preguntas y recibir respuestas satisfactorias a sus dudas, así como el tiempo suficiente para decidir si deseaban o no participar en el estudio. La información escrita no contenía términos o contenidos que pudieran indicar que el paciente renunciaba a sus derechos legales, o que liberase al centro del estudio, al investigador, a los colaboradores o al promotor de su responsabilidad ante una negligencia.

Confidencialidad

La información médica de cada uno de los pacientes obtenida a partir de este estudio se considera confidencial y está prohibida su difusión a terceras personas. Esta información se puede facilitar al médico del paciente o a cualquier otro personal médico responsable de su bienestar sólo después de que el paciente lo haya aprobado.

El promotor/investigador confirmó el derecho de los pacientes a ser protegidos frente a la invasión de su privacidad. Sólo un número de identificación y/o las iniciales del paciente pueden identificar los datos recopilados por un promotor. Sin embargo, el investigador principal permitirá al CEIC y, cuando sea necesario, a los representantes de las autoridades sanitarias que revisen y/o copien cualquier informe médico que pueda ser relevante para el estudio. El investigador principal garantizó que la utilización y divulgación de la información sanitaria protegida obtenida durante el estudio de investigación cumplía la legislación relacionada con la privacidad y protección de los datos personales.

La información referente a la identidad de los pacientes es considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no puede ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio se documentaron de manera anónima y dissociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador principal pueda asociar tales datos a una persona identificada o identificable. Los pacientes son identificados en los CRDs y demás documentos mediante el mencionado código (número de paciente).

La base de datos generada no contiene identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no es posible desvelar su identidad. Dicha identidad quedará siempre entre la relación médico-paciente, y no podrá conseguirse sin el consentimiento de ambos.

Si como excepción, por motivos legales o en caso de una auditoría para evaluar la calidad de los datos, fuese obligatorio el conocimiento de la identidad del paciente, el investigador del estudio debe mantener siempre las normas de confidencialidad. Para ello se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de "Protección de Datos de Carácter Personal".

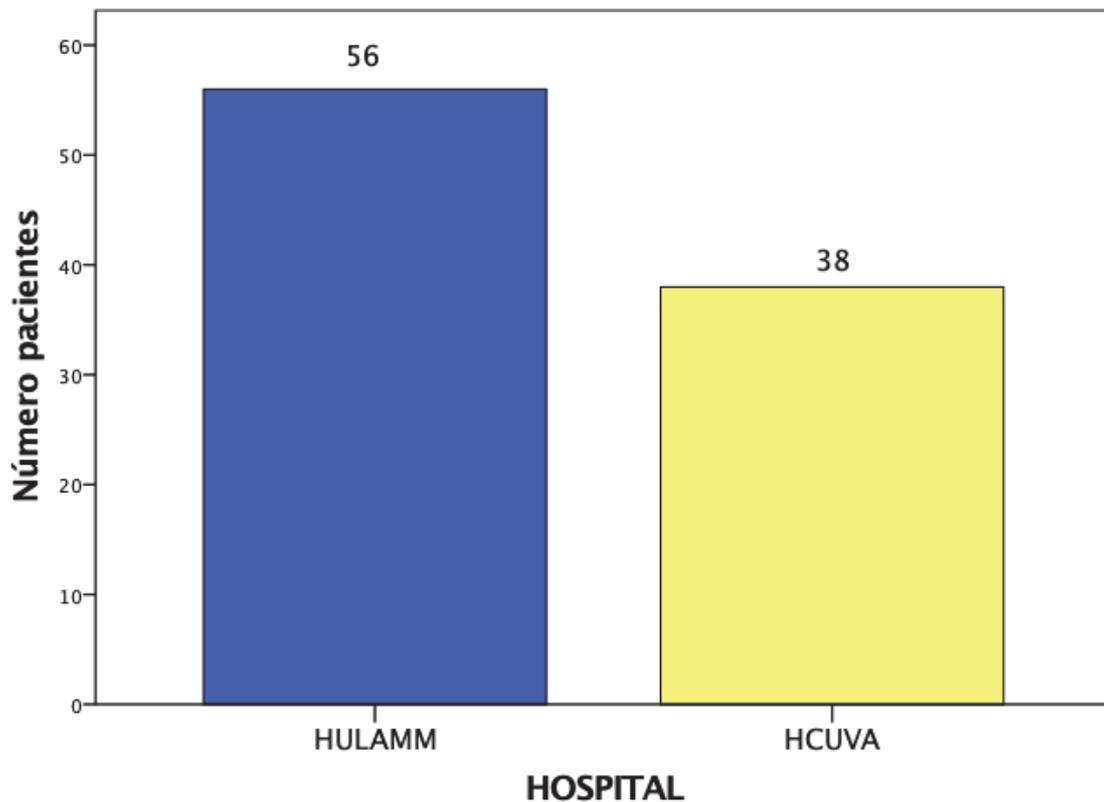
RESULTADOS

VI. RESULTADOS

VI.1. Resultados del estudio transversal

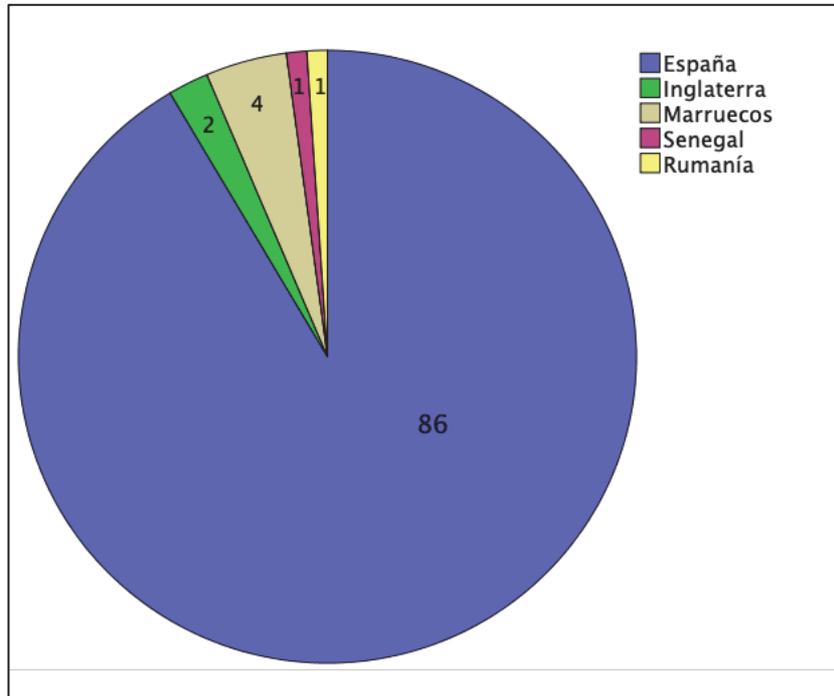
En esta fase del trabajo participaron 94 pacientes que cumplían criterios de inclusión y de no exclusión. Ningún paciente se negó a participar en el estudio por lo que se incluyeron de forma definitiva para el análisis 94 pacientes de los cuales 53 tenían EC, 38 CU y 3 colitis indeterminada (CI). Para facilitar el análisis los pacientes con CU y CI se incluyeron en el mismo grupo (CU). Treinta y nueve eran mujeres y 55 hombres. Cincuenta y seis participantes (59,6%) pertenecían a HULAMM y 38 (40,4%) a HCUVA (figura 7). La mayoría eran españoles (86) y sólo 8 procedían de otros países: 4 de Marruecos, 2 de Inglaterra, 1 de Senegal y 1 de Rumanía (figura 8).

Figura 7. Número de pacientes participantes por hospital.



HULAMM: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Figura 8. Desglose de número de pacientes según la nacionalidad.



VI.1.1. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio

En las tablas 12,13 y 14 se recogen las principales características sociodemográficas, clínico-biológicas y de los resultados de salud de los participantes en el estudio transversal.

Tabla 12. Características sociodemográficas, estacionalidad y determinados comportamientos de los pacientes del estudio transversal (n= 94)	
Hospital (%)	
HULAMM	56 (59,6 %)
HCUVA	38 (40,4 %)
Edad (DE)	43,01 (13,9)
Sexo	
hombres (%)	55 (58,5 %)
mujeres (%)	39 (41,5%)
IMC (DE)	27,11 (5,01)
Perdidos	2
País de procedencia	
España (%)	86 (91,5 %)
Marruecos (%)	4 (4,3 %)
Inglaterra (%)	2 (2,1 %)
Senegal (%)	1 (1,1 %)
Rumanía (%)	1 (1,1 %)
Tabaquismo	
Fumador actual (%)	30 (31,9%)
No fumador (%)	48 (51,1%)
Exfumador (%)	15 (16,6%)
Perdidos	1
Mes	
Sept, oct y nov (%)	74 (78,7%)
Dic, enero y feb (%)	20 (21,3%)
Exposición al sol	
Horas/semana (RIQ)	12 (7-22)
Perdidos	5
Protección solar total	
Nunca (%)	27 (28,7 %)
Siempre (%)	8 (8,5 %)
Sólo verano (%)	54 (57,4%)
Perdidos	5
Fototipo de piel,	
Clara I, II, III (%)	64 (68,1%)
Oscura IV, V, VI (%)	27 (28,7%)
Perdidos	3
Ingesta suplementos vitamina D (%)	7 (7,5%)

HULAMM: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 13. Características clínicas y biológicas de los pacientes del estudio transversal (n= 94)	
Duración enfermedad (RIQ)	9,5 (4-15,25)
Tipo de enfermedad	
EC (%)	53 (56,4%)
CU y CI (%)	41 (43,6%)
AF EII (%)	11 (11,7%)
Extensión CU	
Extensa (%)	19/41 (46,3%)
Izquierda (%)	18/41 (43,9%)
Rectitis (%)	4/41 (9,8%)
Localización EC	
Ileon (%)	13/53 (24,5%)
Colon (%)	7/53 (13,2%)
Ileocolon (%)	24/53 (45,3%)
GI alta (%)	9/53 (17%)
Fenotipo EC	
Inflamatorio (%)	28/53 (52,8%)
Estenosante (%)	8/53 (15,1%)
Fistulizante (%)	5/53 (9,4%)
Estenosante + fistulizante (%)	12/53 (22,6%)
Enfermedad perianal en EC (%)	13/53 (24,5%)
Cirugía previa (%)	19 (20,2%)
Manifestación extraintestinal (%)	21 (22,3%)
Actividad de la enfermedad	
EC	
CDAI ¹ (RIQ)	75 (30,5-116)
Actividad (%)	5/53 (9,4%)
HBI ² (RIQ)	2 (0,5-3)
Actividad (%)	7/53 (13,2%)
CU	
Mayo parcial ³ (RIQ)	0 (0-2)
Actividad (%)	12/41 (29,3%)
Truelove ⁴ (RIQ)	6 (6-7)
Actividad (%)	18/41 (43,9%)

Características clínicas y biológicas de los pacientes del estudio transversal (n= 94) (continuación)	
Actividad de enfermedad de EII (HBI y Mayo parcial) (%)	19 (20,2%)
Medicación actual	
% Inmunosupresores	41 (43,6%)
% Biológicos	33 (35,1%)
% Corticoides	5 (5,3%)
Parámetros analíticos	
25(OH)D ng/ml (DE)	25,4 (8,8)
PCR mg/dl (RIQ)	0,24 (0,1-0,59)
Albumina g/dl (RIQ)	4,4 (4,2-4,6)
Hemoglobina g/dl (DE)	14,08 (1,52)
Calcio mg/dl (DE)	9,3 (0,38)
Fósforo mg/dl (DE)	3,2 (0,54)
Fosfatasa alcalina UI/l (RIQ)	68 (57-82)
PTH pg/ml (RIQ)	36,6 (28-51,7)
CPF mcg/g (RIQ)	311 (108-714).
Perdidos	15
<i>DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada, AF: antecedentes familiares, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, GI: gastrointestinal, PCR: proteína C reactiva, PTH: paratohormona, CPF: calprotectina fecal. ¹ CDAI: Crohn's Disease Activity Index (<150 remisión, ≥150 actividad), ² HBI: Índice Harvey-Bradshaw (≤ 4 remisión, > 4 actividad), ³ Índice Mayo parcial (<2 remisión, ≥ 2 actividad), ⁴ Índice Truelove-Witts modificado (≤ 6 remisión, >6 actividad).</i>	

Tabla 14. Resultados de salud de los pacientes del estudio transversal (n= 94)	
IBDQ9¹ (DE)	44,8 (9,73).
IBDQ9 conversión (DE)	63,29 (8,33)
Perdidos	4
FSS² (RIQ)	4,72 (2,91-6).
Perdidos	10
GHQ-12³ binario (RIQ)	3 (0-6).
GHQ-12 ³ Likert (RIQ)	14 (8-18,25)
Perdidos	4
<i>DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, ¹IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9, ²FSS: Fatigue Severity Scale, ³GHQ-12: General Health Questionnaire.</i>	

VI.1.2. Prevalencia de déficit y niveles subóptimos de vitamina D

La prevalencia de niveles subóptimos de 25(OH)D (< 30 ng/ml) en la serie completa de los 94 pacientes con EII fue del 70,2% (figura 9). En concreto, la prevalencia de déficit severo (<10 ng/ml) fue de 4,3%, de déficit (10-19,9 ng/ml) fue de 19,1% y de insuficiencia (20-29,9 ng/ml) fue de 46,8%. Sólo 28 pacientes tuvieron niveles suficientes (29,8%), (figura 10).

Figura 9. Prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D.

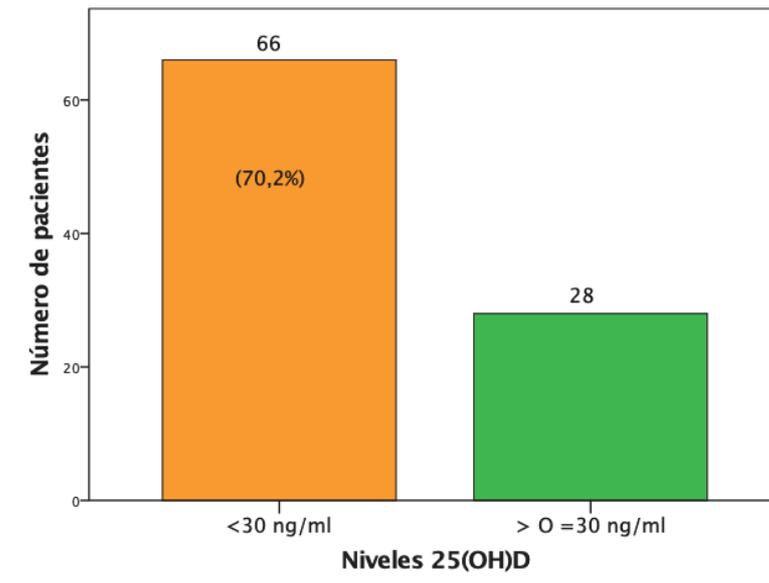
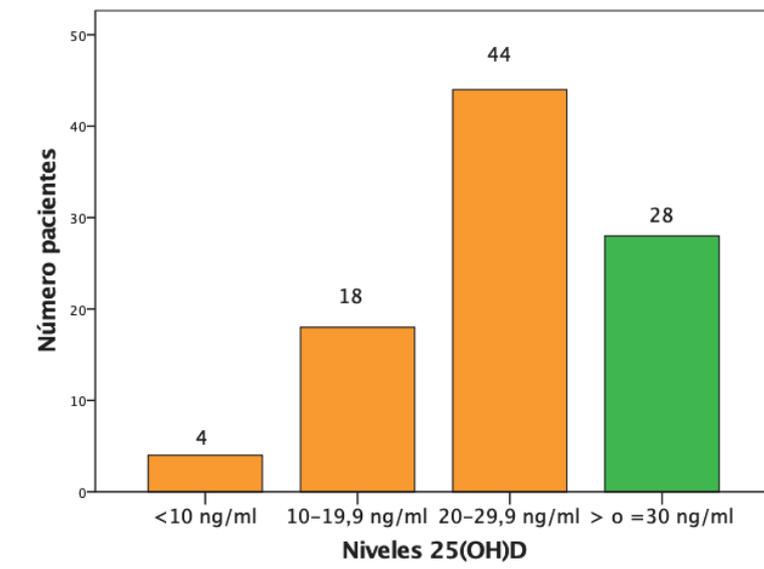


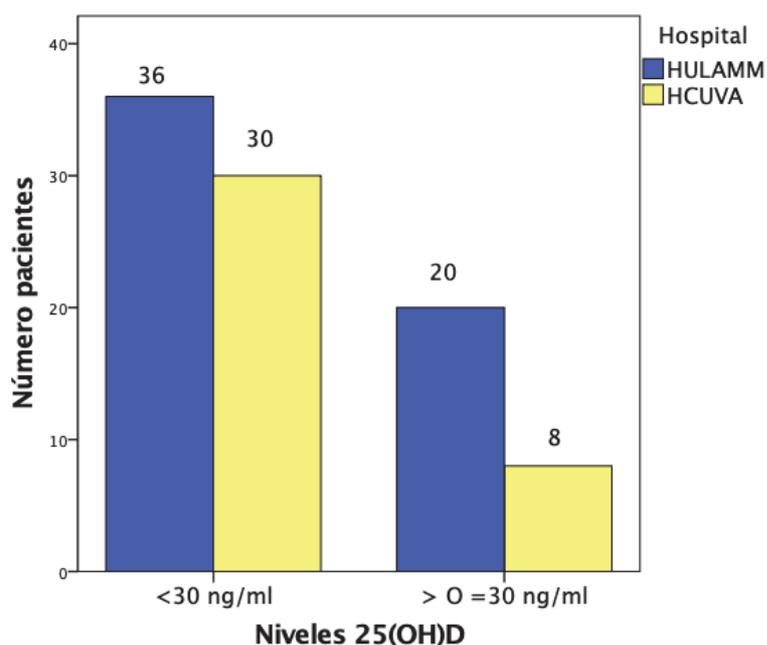
Figura 10. Desglose de pacientes según el estado de vitamina D (déficit severo, déficit, insuficiencia y suficiencia).



La media de los niveles de 25(OH)D fue de 25,4 ng/ml (DE=8,87). No hubo diferencias entre los pacientes con EC y CU que tuvieron una media de 24,5 (DE=9,56) ng/ml y 26,6 (DE=7,84) ng/ml respectivamente ($p = 0,25$). También fue similar la proporción de pacientes en ambos grupos con niveles deficientes e insuficientes de vitamina D, de manera que el 26,4 % de los pacientes con EC tenía déficit (<20 ng/ml) y 45,3% insuficiencia (20-29,9 ng/ml), mientras que en la CU 19,5% tenía valores deficientes y 48,8% valores insuficientes ($p = 0,73$).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,127$) en el número de pacientes con niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml entre los dos hospitales. En HULAMM 36 pacientes tuvieron niveles < 30 ng/ml (64,3%) mientras que 20 pacientes presentaron cifras ≥ 30 ng/ml (35,7%). En el caso del HCUVA 30 pacientes tuvieron niveles < 30 ng/ml (78,9%) frente a 8 pacientes con niveles ≥ 30 ng/ml (21,1%) (figura 11).

Figura 11. Prevalencia de niveles subóptimos y óptimos de vitamina D desglosado por hospitales.

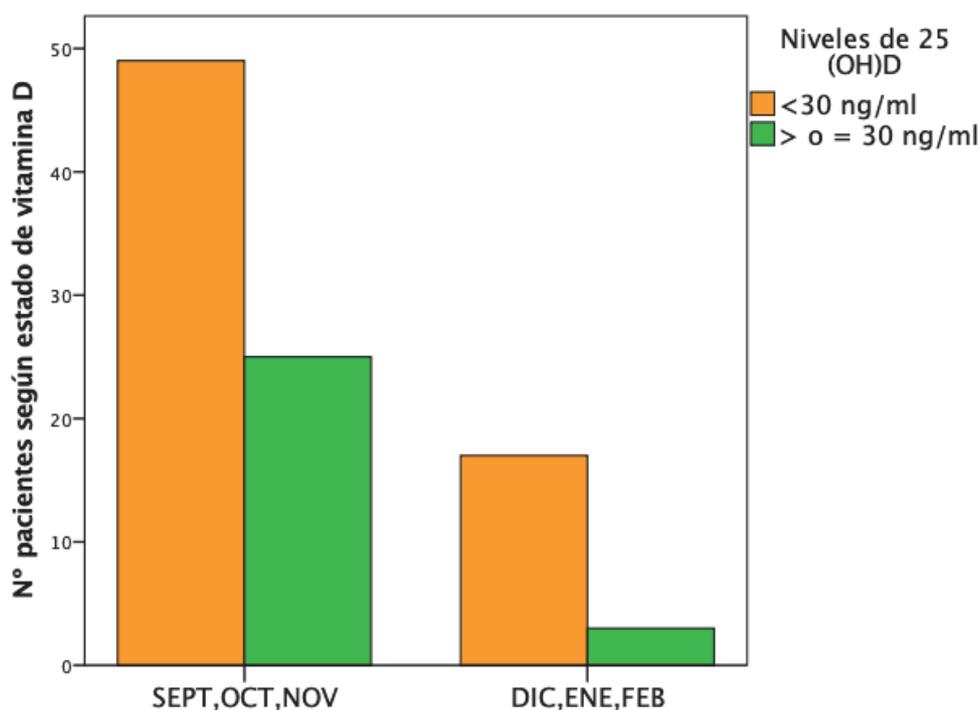


HULAMM: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se realizaron la determinación analítica durante los meses de septiembre (23), octubre (24) y noviembre (27). Una minoría se la realizaron en diciembre (11), enero (7) y febrero (2). Aún así pudimos comprobar que la media en la concentración de 25(OH)D fue mayor durante los meses

de otoño que de invierno, siendo de 26,085 (DE=8,7) y de 22,96 ng/ml (DE=9,23) respectivamente, aunque sin diferencias significativas ($p = 0,163$). La proporción de pacientes con niveles de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml fue menor durante los meses de invierno que durante el otoño. De los 20 pacientes reclutados estos meses fríos sólo 3 tenían niveles óptimos de vitamina D (15%), mientras que de los 74 pacientes reclutados en otoño 25 tenían niveles suficientes de vitamina D (33,8%), no obstante, tampoco se alcanzó la significación estadística ($p = 0,103$), probablemente por el pequeño tamaño muestral especialmente durante los meses de invierno (figura 12).

Figura 12. Número de pacientes con niveles subóptimos y óptimos de vitamina D durante los meses de otoño e invierno.



VI.1.3. Asociaciones entre 25-hidroxivitamina D y variables sociodemográficas, clínico-biológicas y resultados de salud.

A continuación, se realiza el análisis comparativo de las variables sociodemográficas y clínico-biológicas según la concentración de 25(OH)D en la serie completa de pacientes con EII. Se establecen las comparaciones para el punto de corte de 30 ng/ml (niveles subóptimos) y 20 ng/ml (déficit).

VI.1.3.1. Análisis comparativo de las características sociodemográficas, estacionalidad y determinados comportamientos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según los niveles de vitamina D.

Tabla 15. Características sociodemográficas, estacionalidad y determinados comportamientos en pacientes con EII con y sin niveles óptimos de vitamina D			
	25(OH)D < 30 ng/ml (n=66)	25(OH)D ≥ 30 ng/ml (n=28)	p-valor
Edad (DE)	42,3 (14,52)	44,50 (12,4)	0,502 ^a
Sexo, hombres (%)	38 (57,8 %)	17 (60,7 %)	0,778 ^b
IMC (DE)	27,43 (5,12)	26,34 (4,72)	0,34 ^a
Perdidos	1	1	
Nacionalidad			1 ^c
Española (%)	60 (90,9 %)	26 (92,9 %)	
No española (%)	6 (9,1%)	2 (7,1%)	
Tabaquismo			0,259 ^b
Fumador actual (%)	20 (30,8%)	9 (32,1 %)	
No fumador (%)	37 (56,9%)	12 (42,9%)	
Exfumador (%)	8 (12,3%)	7 (25%)	
Perdidos	1		
Mes			0,103 ^b
Sept, oct y nov (%)	49 (74,2 %)	25 (89,3%)	
Dic, enero y feb (%)	17 (25,8%)	3 (10,7%)	
Exposición al sol			0,055^d
Horas/semana (RIQ)	9 (7-21)	16 (10-30)	
Perdidos	3	2	
Protección solar total			
Nunca (%)	21 (32,8 %)	6 (24 %)	
Siempre (%)	4 (6,3 %)	4 (16 %)	0,307 ^b
Sólo verano (%)	39 (60,9%)	15(60%)	
Perdidos	2	3	
Fototipo de piel,			
Clara I,II, III (%)	49 (75,4%)	15 (57,7%)	0,095 ^b
Oscura IV, V, VI (%)	16 (24,6%)	11 (42,3%)	
Perdidos	1	2	
Ingesta supl. vitamina D (%)	4 (6,2%)	3 (10,5%)	0,426 ^c

DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher, ^d U de Mann Whitney

Tabla 16. Características sociodemográficas, estacionalidad y determinados comportamientos en pacientes con EII con y sin déficit de vitamina D			
	25(OH)D < 20 ng/ml (n=22)	25(OH)D ≥ 20 ng/ml (n=72)	p-valor
Edad (DE)	44,5 (17,2)	42,50 (12,8)	0,569 ^a
Sexo, hombres (%)	9 (40,9 %)	46 (63,9 %)	0,056^b
IMC (DE)	28,01 (6,38)	26,83 (4,5)	0,42 ^a
Perdidos		2	
Nacionalidad			
Española (%)	18 (81,8 %)	68 (94,4 %)	0,084 ^c
No española (%)	4 (18,2 %)	4 (5,6%)	
Tabaquismo			
Fumador actual (%)	6 (28,6%)	23 (31,9 %)	0,903 ^b
No fumador (%)	11 (52,4%)	38 (52,8%)	
Exfumador (%)	4 (19%)	11 (15,3%)	
Perdidos	1		
Mes			
Sept, oct y nov (%)	16 (72,7%)	58 (80,6%)	0,432 ^b
Dic, enero y feb (%)	6 (27,3%)	14 (19,4%)	
Exposición al sol			
Horas/semana (RIQ)	7 (6,25-14,75)	14 (7-27)	0,012^d
Perdidos	2	3	
Protección solar total			
Nunca (%)	8 (38,1 %)	19 (27,9 %)	0,563 ^b
Siempre (%)	1 (4,8 %)	7 (10,3 %)	
Sólo verano (%)	12 (57,1%)	42 (61,8%)	
Perdidos	1	4	
Fototipo de piel,			0,176 ^b
Clara I,II ,III (%)	18 (81,8%)	46 (66,7%)	
Oscura IV, V, VI (%)	4 (18,2%)	23 (33,3%)	
Perdidos		3	
Ingesta suplementos vitamina D (%)	2 (9,1%)	5 (6,9 %)	0,667 ^c

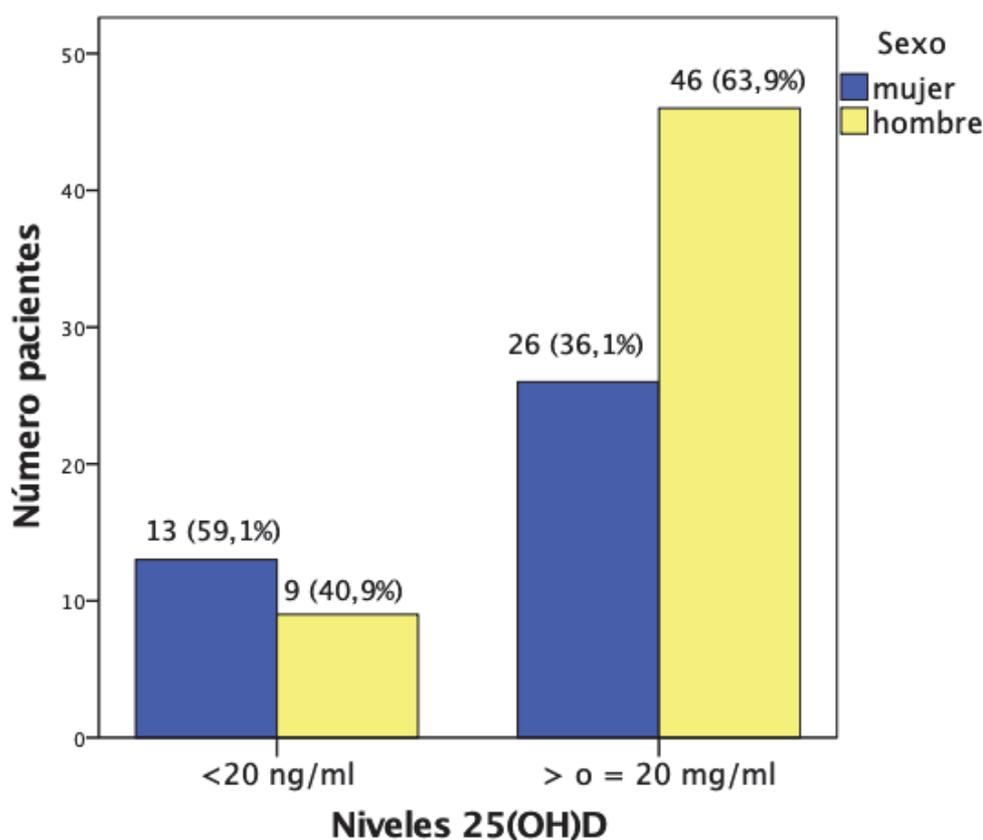
DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^cTest de Fisher, ^d U de Mann Whitney

Las tablas 15 y 16 resumen las asociaciones de estas variables según la presencia o no de niveles subóptimos (< 30 ng/ml) y deficientes (< 20ng/ml) de vitamina D.

No se observó asociación de la concentración de 25(OH)D con la edad de los pacientes.

En cuanto al sexo no hubo diferencias estadísticamente significativas al emplear el punto de corte de 30 ng/ml. Sin embargo, sí que encontramos que la prevalencia de mujeres fue mayor en el grupo de pacientes con déficit de vitamina D, siendo del 59,1 %, mientras que ésta fue del 36,1 % en el grupo de pacientes sin déficit de vitamina D, rozando la significación estadística ($p=0,056$) (figura 16).

Figura 13. Prevalencia de déficit de vitamina D según sexo de pacientes.



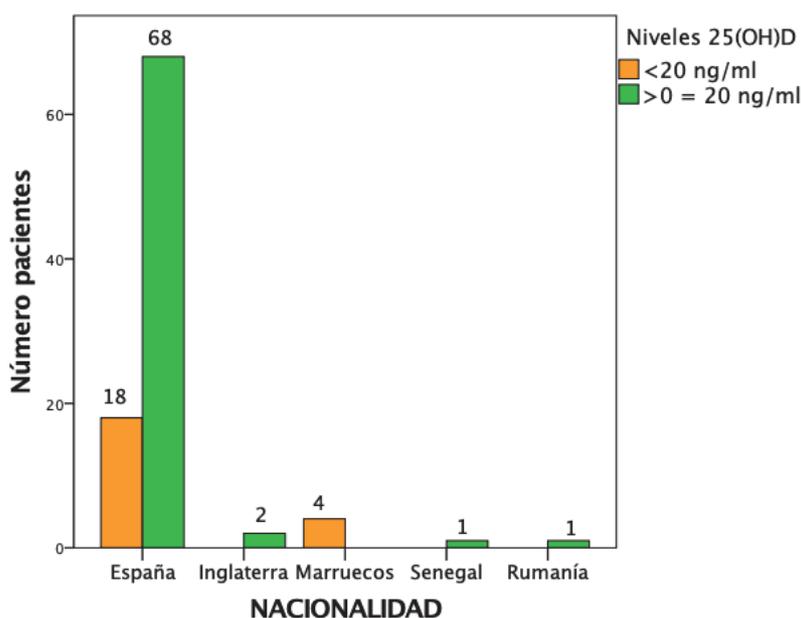
El IMC fue ligeramente mayor entre los pacientes con niveles subóptimos o con déficit de vitamina D, pero sin diferencias significativas.

También estratificamos según la presencia de obesidad ($IMC \geq 30$) y encontramos que sólo el 23,1% (6 pacientes) de los pacientes obesos tenían niveles suficientes de vitamina D frente a un 31,8 % de pacientes sin obesidad ($p=0,401$). La proporción de obesos con déficit de vitamina D (30,8%) también fue mayor que la proporción de no obesos con déficit (21,2%) aunque con $p=0,33$.

En cuanto a la nacionalidad sólo 8 pacientes del estudio no eran españoles por lo que no se pueden extraer conclusiones. No obstante, merece la pena destacar que la

proporción de pacientes extranjeros fue mayor en el grupo de pacientes con déficit de vitamina D (18,2%) que en el grupo de pacientes sin déficit (5,6%) aunque sin significación estadística. Además, los 4 pacientes extranjeros con déficit de vitamina D fueron marroquíes. Ningún paciente marroquí tuvo niveles de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml (Figura 14). Sólo dos pacientes extranjeros tuvieron niveles óptimos de vitamina D, de los cuales uno era inglés y otro senegalés.

Figura 14. Número de pacientes de diferente nacionalidad con y sin déficit de vitamina D.



Respecto al hábito tabáquico, en nuestro estudio no encontramos diferencias según el estado de vitamina D en la serie completa de pacientes con EII.

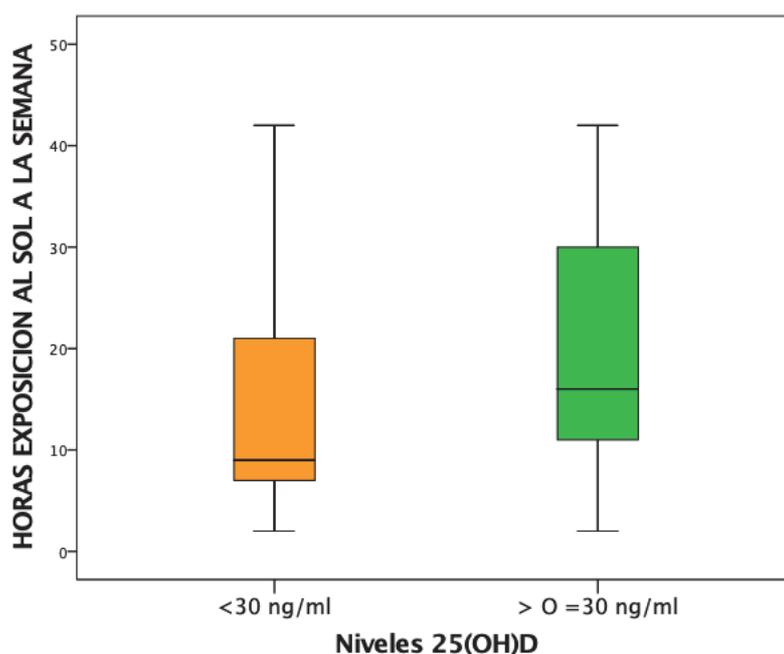
Dado que es ampliamente conocido que la prevalencia de fumadores activos es mayor en la EC que en la CU, analizamos este fenómeno también en nuestro estudio y apreciamos que efectivamente la proporción de fumadores activos fue significativamente mayor en los pacientes con EC (44,2%) que en los que padecían CU (17,1%), $p = 0,005$. Ante esta diferencia estudiamos también si el tipo de enfermedad influía en la relación entre el hábito tabáquico y los niveles de 25(OH)D y observamos que no afectaba puesto que tampoco hubo diferencias en la proporción de fumadores activos según la concentración de 25(OH)D ni en el subgrupo de pacientes con EC ni con CU. De forma que en la serie de pacientes con EC la prevalencia de fumadores activos con niveles subóptimos de vitamina D fue del 43,2% y con niveles óptimos del 46,7% ($p = 0,822$). Y en la serie de pacientes con CU la prevalencia de fumadores

activos con niveles subóptimos de vitamina D fue del 17,9% y con niveles óptimos del 15,4% ($p = 1$).

En nuestro estudio analizamos cuatro variables que de uno u otro modo están relacionadas con la exposición al sol, como fueron los meses de medición de la 25(OH)D (expuesto previamente), horas a la semana en áreas de exterior, el empleo de fotoprotección y el fototipo de piel.

El número de horas semanales de exposición al sol fue superior tanto en el grupo de pacientes con niveles de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml (16 h frente a 9 h, $p=0,055$) como en el grupo de enfermos con cifras de 25(OH) ≥ 20 ng/ml (14 h frente a 7 h, $p= 0,012$) (figuras 15 y 16), respecto a los grupos con valores < 30 ng/ml y menor de 20 ng/ml respectivamente.

Figura 15. Gráfico de cajas de las horas de exposición solar/semana en función de los niveles de 25(OH)D ($<$ y ≥ 30 ng/ml).



Sin embargo, no encontramos relación entre el empleo de cremas de protección solar ni los fototipos de piel oscura con la hipovitaminosis D. No obstante, sí hallamos una asociación entre el fototipo de piel y el empleo de fotoprotección, de manera que los pacientes con fototipo de piel clara se ponían más cremas solares que los pacientes con fototipo de piel oscura ($p = 0,034$) (figura 17).

Figura 16. Gráfico de cajas de las horas de exposición solar/semana en función de los niveles de 25 hidroxivitamina D (< y ≥ 20 ng/ml).

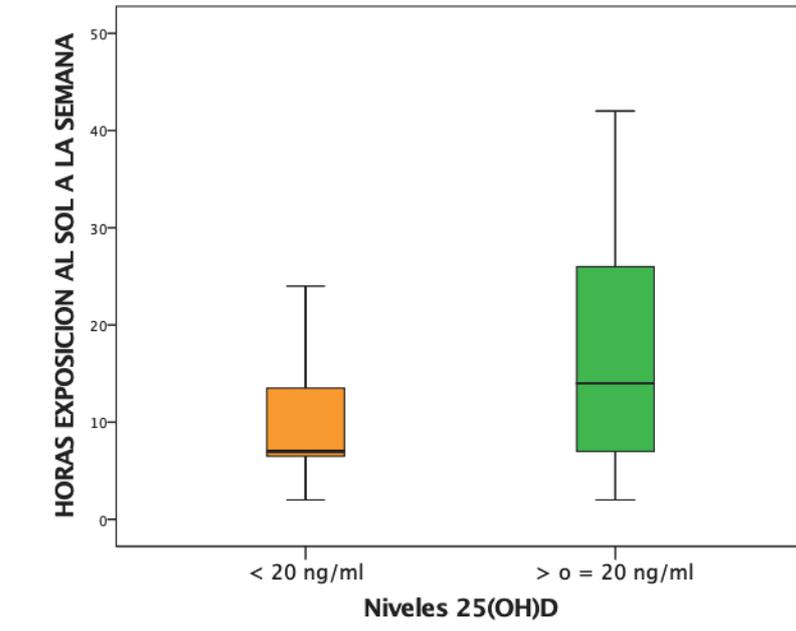
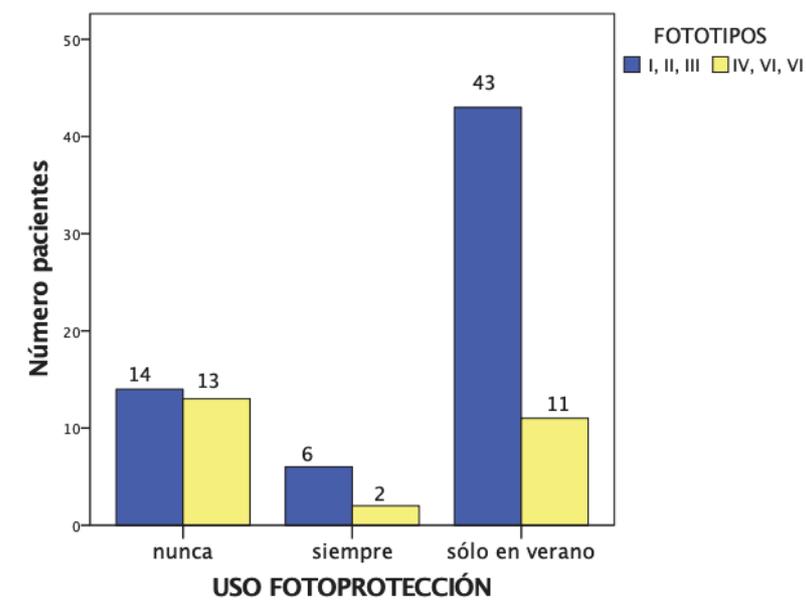


Figura 17. Empleo de fotoprotección según el fototipo de piel.



Fototipos: I: piel muy pálida, a penas se broncea, quemaduras frecuentes con la exposición solar. Generalmente cabellos pelirrojos. II: piel blanca, sensible y delicada. Generalmente cabellos rubios. III: piel de color intermedio, suelen enrojecerse primero y broncearse posteriormente. Generalmente cabellos castaños. IV: pieles oscuras que se broncean con facilidad. Generalmente cabellos morenos. V: piel más morena que el fototipo IV. VI: raza negra.

Sólo 7 pacientes (7,4%) indicaron en el cuestionario que estaban tomando suplementos con vitamina D, por lo que el tamaño muestral fue muy pequeño y no encontramos relación con los niveles de 25(OH)D. Tres tenían niveles ≥ 30 ng/ml y cinco ≥ 20 ng/ml. El que tuvo una concentración mayor de 25(OH)D (45,5 ng/ml) estaba en tratamiento diario con nutrición enteral. Los otros dos pacientes con niveles ≥ 30 ng/ml estaban tomando calcifediol 0,266 mg cada 15 días y colecalciferol 25.000 UI mensuales. De los cuatro pacientes con niveles < 30 ng/ml, dos estaban tomando complejos multivitamínicos con dosis bajas de 25(OH)D, uno estaba tomando un suplemento diario de calcio 500 mg y 400 UI de vitamina D3 y otro colecalciferol 25.000 UI cada 15 días. Curiosamente, uno de los dos que tenía concentraciones <20 ng/ml estaba tomando colecalciferol 25.000 UI cada 15 días y el otro un complejo multivitamínico. Ningún paciente ingería alimentos enriquecidos con vitamina D de forma habitual.

VI.1.3.2. Análisis comparativo de las características clínicas y biológicas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según los niveles de vitamina D.

Las tablas 17 y 18 resumen las asociaciones de las variables clínicas y biológicas según la presencia o no de niveles subóptimos (< 30 ng/ml) y deficientes (< 20 ng/ml) de vitamina D.

Tabla 17. Características clínicas y biológicas en pacientes con EII con y sin niveles óptimos de vitamina D			
	25(OH)D <30 ng/ml (n=66)	25(OH)D ≥ 30 ng/ml (n=28)	p-valor
Duración enfermedad (RIQ)	9 (5-14)	10 (3-16,75)	0,08 ^d
Tipo de enfermedad			
EC (%)	38 (57,6%)	15 (53,6 %)	0,72 ^b
CU y CI (%)	28 (42,4%)	13 (46,4%)	
AF EII (%)	6 (9,1%)	2 (7,1%)	1 ^c
Extensión CU			
Extensa (%)	11/28 (39,3%)	8/13 (61,5%)	0,184 ^b
Izquierda y rectitis (%)	17/28 (60,7%)	5/13 (38,5%)	
Localización EC			
Implicación ID (%)	35/38 (92,1%)	11/15 (73,3%)	0,069 ^b
Colon aislado (%)	3/38 (7,9%)	4/15 (26,7%)	
Fenotipo EC			
Inflamatorio (%)	21/38 (55,3%)	7/15 (46,7%)	0,572 ^b
No inflamatorio (%)	17/38 (44,7%)	8/15 (53,3%)	

Características clínicas y biológicas en pacientes con EII con y sin niveles óptimos de vitamina D (continuación)			
	25(OH)D <30 ng/ml (n=66)	25(OH)D ≥ 30 ng/ml (n=28)	p-valor
Enfermedad perianal (%)	9/38 (23,7%)	4/15 (26,7%)	1 ^c
Manifestación extraintestinal (%)	17 (25,8%)	4 (14,3%)	0,222 ^b
Cirugía previa (%)	12 (18,2%)	7 (25%)	0,452 ^b
Actividad de la enfermedad			
EC			
CDAI ¹ (RIQ)	75,5 (29-117,5)	61 (29-104)	0,621 ^d
Actividad (%)	5/38 (13,2%)	0/15 (0%)	0,307 ^c
HBI ² (RIQ)	2 (1-3)	2 (0-3)	0,282 ^d
Actividad (%)	7/38 (18,4%)	0/15 (0%)	0,082 ^c
CU			
Mayo parcial ³ (RIQ)	0 (0-2)	0 (0-0)	0,036^d
Actividad (%)	11/28 (39,3%)	1/13 (7,7%)	0,039^c
Truelove ⁴ (RIQ)	6,5 (6-8)	6 (6-7)	0,159 ^d
Actividad (%)	14/28 (50%)	4/13 (30,8%)	0,248 ^b
Actividad de enfermedad de EII (HBI y Mayo parcial) (%)	18 (27,3%)	1 (3,6%)	0,009^b
Medicación actual			
% Inmunosupresores	28 (42,8%)	13 (46,4%)	0,720 ^b
% Biológicos	25 (37,9%)	8 (28,6%)	0,387 ^b
% Corticoides	5 (7,6 %)	0 (0%)	0,317 ^c
Parámetros analíticos			
25(OH)D ng/ml (DE)	21,04 (5,94)	35,75 (5,26)	0,000^a
PCR mg/dl (RIQ)	0,29 (0,11-0,64)	0,15 (0,07-0,45)	0,277 ^d
Albumina g/dl (RIQ)	4,3 (4,1-4,6)	4,5 (4,2-4,7)	0,205 ^d
Hemoglobina g/dl (DE)	14,09 (1,59)	14,06 (1,36)	0,913 ^a
Calcio mg/dl (DE)	9,29 (0,39)	9,43 (0,34)	0,135 ^a
Fósforo mg/dl (DE)	3,306 (0,56)	3,165 (0,49)	0,268 ^a
Fosfatasa alcalina UI/l (RIQ)	68,5 (57-81,7)	66,5 (56,2-88,5)	0,96 ^d
PTH pg/ml (RIQ)	39 (29-55,8)	34,1 (24,3-37,3)	0,038^d
CPF mcg/g (RIQ)	343,5 (128-848)	146 (92-433)	0,028^d
Perdidos	10	5	

DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada, AF: antecedentes familiares, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ID: intestino delgado, PCR: proteína C reactiva, PTH: paratohormona, CPF: calprotectina fecal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher, ^d U de Mann Whitney, ¹ CDAI: Crohn's Disease Activity Index (<150 remisión, ≥150 actividad), ² HBI: Índice Harvey-Bradshaw (≤ 4 remisión, > 4 actividad), ³ Índice Mayo parcial (<2 remisión, ≥ 2 actividad), ⁴ Índice Truelove-Witts modificado (≤ 6 remisión, >6 actividad)

Tabla 18. Características clínicas y biológicas en pacientes con EII con y sin déficit de vitamina D			
	25(OH)D <20 ng/ml (n=22)	25(OH)D ≥ 20 ng/ml (n=72)	p-valor
Duración enfermedad (RIQ)	7,5 (4,75-11,50)	10 (1-16)	0,403 ^d
Tipo de enfermedad			
EC (%)	14 (63,6%)	39 (54,2 %)	0,433 ^b
CU y CI (%)	8 (36,4%)	33 (45,8%)	
AF EII (%)	2 (9,1%)	6 (8,3%)	1 ^c
Extensión CU			
Extensa (%)	3/8 (37,5%)	16/33 (48,5%)	0,703 ^c
Izquierda y rectitis (%)	5/8 (62,5%)	17/33 (51,5%)	
Localización EC			
Implicación ID (%)	14/14 (100%)	32/39 (82,1%)	0,089 ^b
Colon aislado (%)	0/14 (0%)	7/39 (17,9%)	
Fenotipo EC			
Inflamatorio (%)	6/14 (42,9%)	22/39 (56,4%)	0,384 ^b
No inflamatorio (%)	8/14 (57,1%)	17/39 (43,6%)	
Enfermedad perianal (%)	1/14 (7,1%)	12/39 (30,8%)	0,075 ^c
Manifestación extraintestinal (%)	3 (13,6%)	18 (25,6%)	0,383 ^c
Cirugía previa (%)	4 (18,2%)	15 (20,8%)	0,526 ^c
Actividad de la enfermedad			
EC			
CDAI ¹ (RIQ)	82,5(36,5-88,2)	58,5(17,5-98,75)	0,121 ^d
Actividad (%)	4/14 (28,6%)	1/39 (2,5%)	0,015^c
HBI ² (RIQ)	2,5(0,75-5,5)	2(0,5-3)	0,186 ^d
Actividad (%)	4/14 (28,6%)	3/39 (7,7%)	0,048^b
CU			
Mayo parcial ³ (RIQ)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,987 ^d
Actividad (%)	3/8 (37,5%)	9/33 (27,3%)	0,672 ^c
Truelove ⁴ (RIQ)	7(6-8)	6 (6-8)	0,428 ^d
Actividad (%)	4/8 (50%)	14/33 (42,4%)	0,713 ^c
Actividad de enfermedad (HBI y Mayo parcial) (%)	7 (31,8%)	12 (16,7%)	0,121 ^b
Medicación actual			
% Inmunosupresores	6 (27,3%)	35 (48,6%)	0,077 ^b
% Biológicos	11 (50%)	22 (30,6%)	0,094 ^b
% Corticoides	1 (4,5 %)	4 (5,6%)	0,667 ^c

Características clínicas y biológicas en pacientes con EII con y sin déficit de vitamina D (continuación)			
	25(OH)D <20 ng/ml (n=22)	25(OH)D ≥ 20 ng/ml (n=72)	p-valor
Parámetros analíticos			
25(OH)D ng/ml (DE)	14,03 (4,66)	28,91 (6,62)	0,000 ^a
PCR mg/dl (RIQ)	0,55(0,16-1,3)	0,175(0,07-0,45)	0,008^d
Albumina g/dl (RIQ)	4,3(4 - 4,55)	4,4 (4,2-4,7)	0,120 ^d
Hemoglobina g/dl (DE)	13,65(1,79)	14,22(1,41)	0,124 ^a
Calcio mg/dl (DE)	9,2 (0,38)	9,37(0,37)	0,064 ^a
Fósforo mg/dl (DE)	3,34 (0,42)	3,24 (0,57)	0,464 ^a
Fosfatasa alcalina UI/l (RIQ)	69,5(55,75-79,25)	67,5 (57-87)	0,829 ^d
PTH pg/ml (RIQ)	51,7(43,5-62,95)	33,3(25,57-40,97)	0,000^d
CPF mcg/g(RIQ)	398 (133-816)	295(106-702,5)	0,498 ^d
Perdidos	4	11	

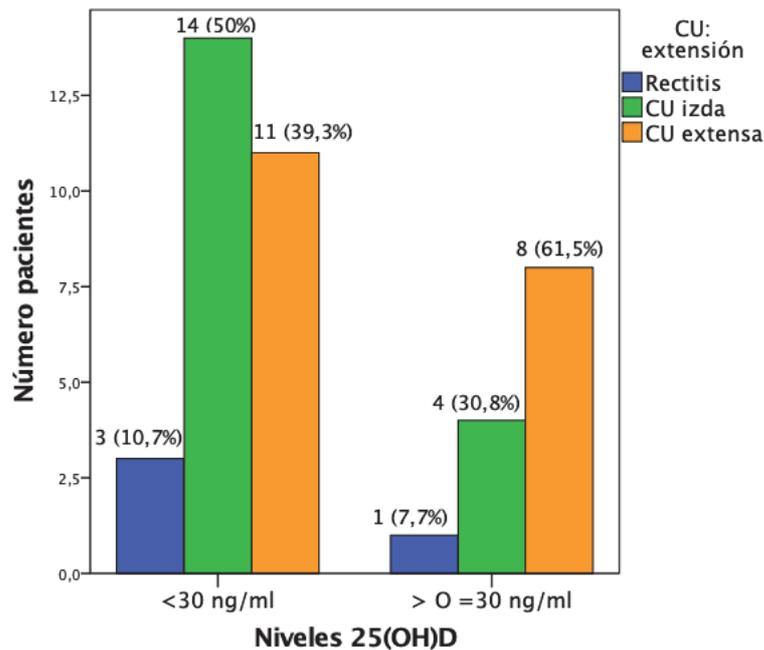
DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada, AF: antecedentes familiares, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ID: intestino delgado, PCR: proteína C reactiva, PTH: paratohormona, CPF: calprotectina fecal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher, ^d U de Mann Whitney ¹ CDAI: Crohn's Disease Activity Index (<150 remisión, ≥150 actividad), ² HBI: Índice Harvey-Bradshaw (≤ 4 remisión, > 4 actividad), ³ Índice Mayo parcial (<2 remisión, ≥ 2 actividad), ⁴ Índice Truelove-Witts modificado (≤ 6 remisión, >6 actividad)

La mediana de años de evolución de la enfermedad fue similar en todos los grupos independientemente de los niveles de 25(OH)D, siendo de 9,5 años en el conjunto de los 94 participantes del estudio.

La presencia de antecedentes familiares de EII fue similar también en todos los grupos, no obstante, sólo 8 pacientes contaban con dichos antecedentes.

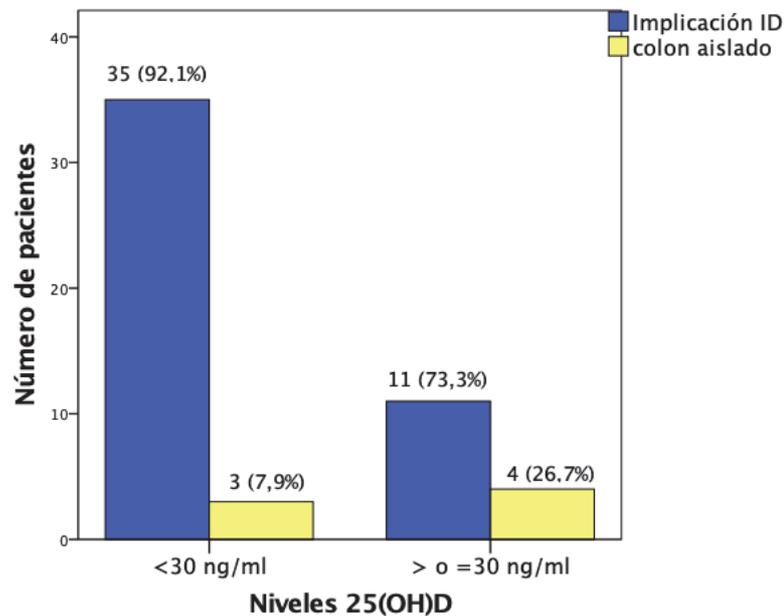
En cuanto a la localización de la enfermedad, en la CU la extensión de ésta no se relacionó con la concentración de 25(OH)D (figura 18).

Figura 18. Extensión de la colitis ulcerosa en función de niveles de vitamina D (< 30 ng/ml vs ≥ 30 ng/ml).



En el caso de la EC sí que se apreció que la afectación exclusiva del colon era más frecuente en el grupo de pacientes con niveles más altos de 25(OH)D, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En el subgrupo de pacientes con EC y concentración de 25(OH)D ≥ 20 ng/ml, 7 pacientes tuvieron únicamente implicación colónica (17,9%) y sin embargo ningún paciente con niveles <20 ng/ml tuvo esta única afectación. Con el umbral de 30 ng/ml la enfermedad aislada colónica estaba presente en el 26,7% de los pacientes con niveles óptimos vs. 7,9% de los participantes con concentraciones subóptimas (figura 19). O expresado de otra forma, se registró una implicación del intestino delgado más frecuente cuando los niveles de 25(OH)D eran más bajos, de manera que la mediana de 25(OH)D en los pacientes con afectación de intestino delgado de cualquier tramo con o sin afectación colónica asociada fue inferior en comparación con los que presentaban afectación colónica exclusiva (23,9 [RIQ=16,4-30] ng/ml vs. 30 [RIQ=23-31,9] ng/ml), aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,189$).

Figura 19. Localización de la enfermedad de Crohn (colon vs implicación de intestino delgado (ID) única o asociada a afectación colónica) según niveles de vitamina D < o ≥ 30 ng/ml.



No encontramos diferencias en los niveles de 25(OH)D según el fenotipo de EC (figura 20). Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía un patrón inflamatorio y la otra mitad un patrón no inflamatorio (estenosante, fistulizante o ambos) en los distintos subgrupos de vitamina D.

Tampoco registramos diferencias en los niveles de 25(OH)D en relación con la presencia de enfermedad perianal o manifestación extraintestinal. En total, presentaron enfermedad perianal 13 pacientes de los 53 con EC, de cuales 1 tenía déficit de 25(OH)D y 9 niveles subóptimos de 25(OH)D. De los 94 pacientes con EII 21 (22,3%) tuvieron una o varias MEI, siendo la más frecuente de todas la articular, presente en 18 pacientes, seguida de la cutánea (n= 5), la ocular (n=3) y la colantitis esclerosante primaria (n=1). Diecisiete de los 21 pacientes con MEI tuvieron niveles de 25(OH)D <30 ng/ml (figura 21) y 3 inferiores a 20 ng/ml. La mediana de 25(OH)D fue de 25,2 [RIQ=19,7-31,9] ng/ml en el grupo de pacientes sin MEI comparado con 24,5 [RIQ=22-28,3] ng/ml en el grupo de pacientes con MEI, p = 0,75.

Figura 20. Fenotipo de enfermedad de Crohn (EC) según clasificación de Montreal y niveles de vitamina D (< y ≥ 30 ng/ml).

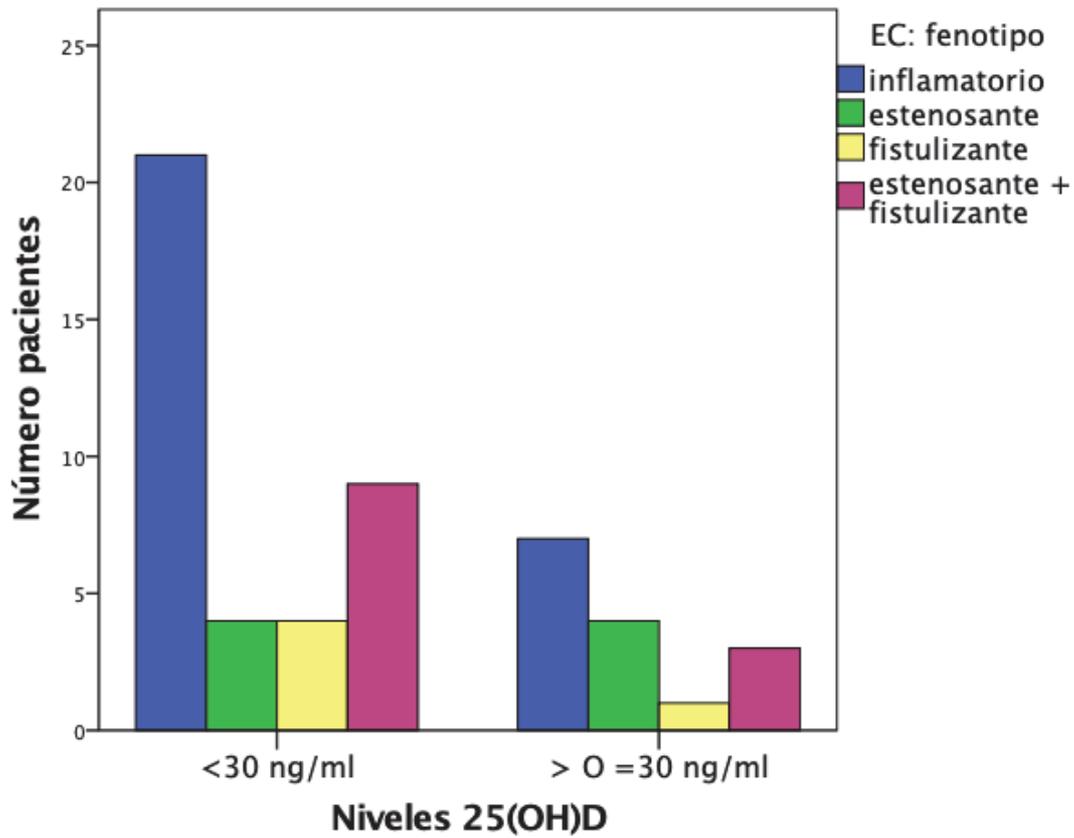
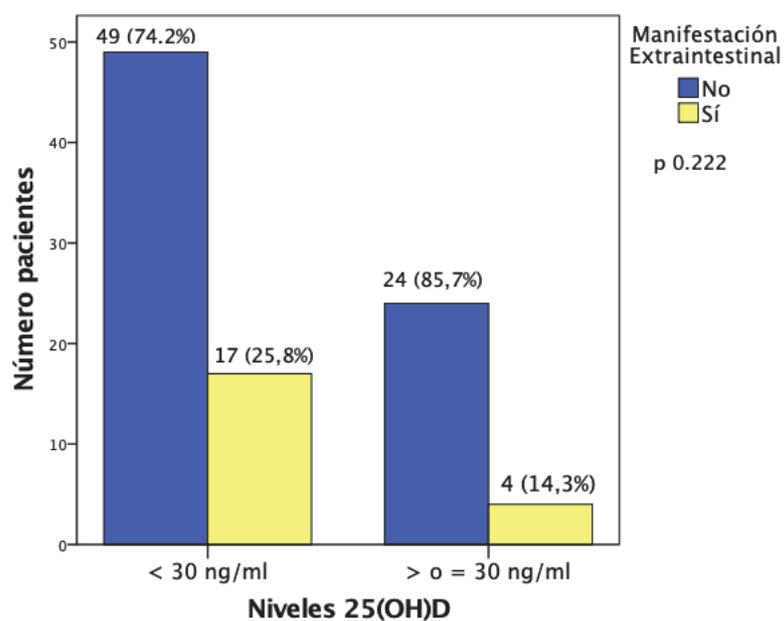


Figura 21. Presencia de manifestaciones extraintestinales según niveles de 25(OH)D (< y ≥ 30 ng/ml).



El antecedente de resección quirúrgica tampoco se asoció con niveles bajos de 25(OH)D. Aproximadamente en todos los subgrupos de vitamina D el 20 % de los pacientes había sufrido alguna cirugía. En total, fueron 19 pacientes los que se sometieron a algún tipo de intervención, de los cuales, sólo uno padecía CU y había precisado colectomía subtotal. Analizando únicamente estos últimos tampoco registramos una asociación entre el antecedente quirúrgico y la concentración de 25(OH)D: 12 pacientes (31,6%) con niveles subóptimos habían sido intervenidos comparado con 6 (40%) con niveles óptimos ($p = 0,56$) (figura 22) mientras que fueron 4 los intervenidos con niveles deficientes (28,6%) comparado con 14 (35,9%) con niveles superiores a 20 ng/ml ($p = 0,74$). La cirugía más frecuente en estos pacientes fue la resección ileal, presente en 12 pacientes de los cuales casi siempre se trataba de resección ileocecal asociada en la mayoría de los casos a hemicolectomía derecha, además de que dos precisaron también cirugía perianal, uno sigmoidectomía y otro una resección yeyunal. Los otros 6 pacientes intervenidos fueron por cirugía perianal en 3 de ellos, hemicolectomía derecha en 2 y colectomía con ileostomía en 1. Dado que en la mayoría de los estudios que observan asociación entre cirugía e hipovitaminosis D fue la resección ileal la responsable, analizamos también si la concentración de 25(OH)D era menor en los pacientes con dicha cirugía, pero de nuevo no apreciamos esto, ya que la mediana de 25(OH)D en los pacientes con resección ileal fue de 25,6 [RIQ=17,3-32,2] ng/ml comparado con 23,8 [RIQ=20,1-30] ng/ml ($p = 0,73$) en los pacientes sin esta resección (figura 23).

Presentaron enfermedad activa el 20,2% de los participantes del estudio ($n=19$). La proporción de pacientes con niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml fue significativamente mayor en los pacientes con actividad de acuerdo con el HBI y el Mayo parcial en la serie completa ($p=0,009$), siendo de 94,7% ($n= 18$ pacientes) comparado con el 64% ($n=48$ pacientes) en los pacientes en remisión. Sólo un paciente con actividad tuvo niveles óptimos de vitamina D; o expresado de otra forma, el 27,3% de los pacientes con niveles subóptimos presentaba actividad comparado con el 3,6% de los pacientes con niveles óptimos (figura 24). La media en la concentración de 25(OH)D en los pacientes en remisión fue de 26,27 ng/ml (DE=9,4), comparado con 22,04 ng/ml (DE=5,3) en aquéllos con actividad ($p=0,013$).

Figura 22. Número de pacientes con EC intervenidos o no según niveles de 25(OH)D (< y \geq 30 ng/ml).

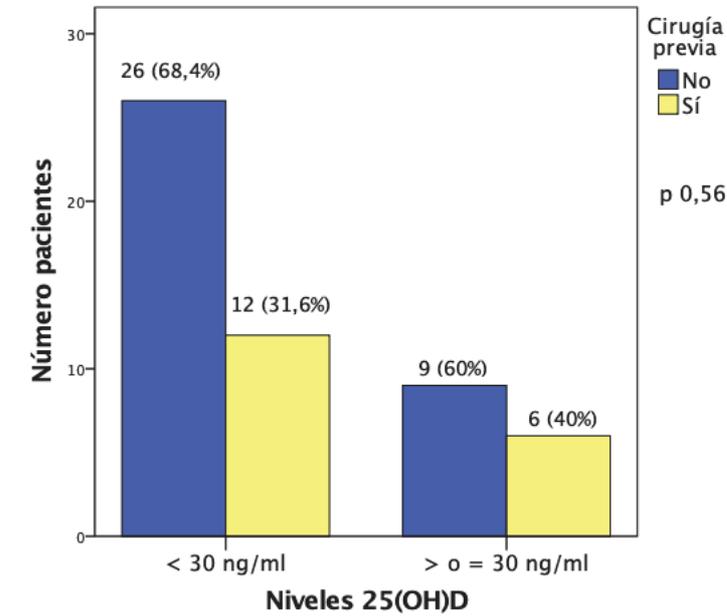


Figura 23. Gráfico de cajas de las concentraciones de 25(OH)D en los pacientes con y sin resección ileal.

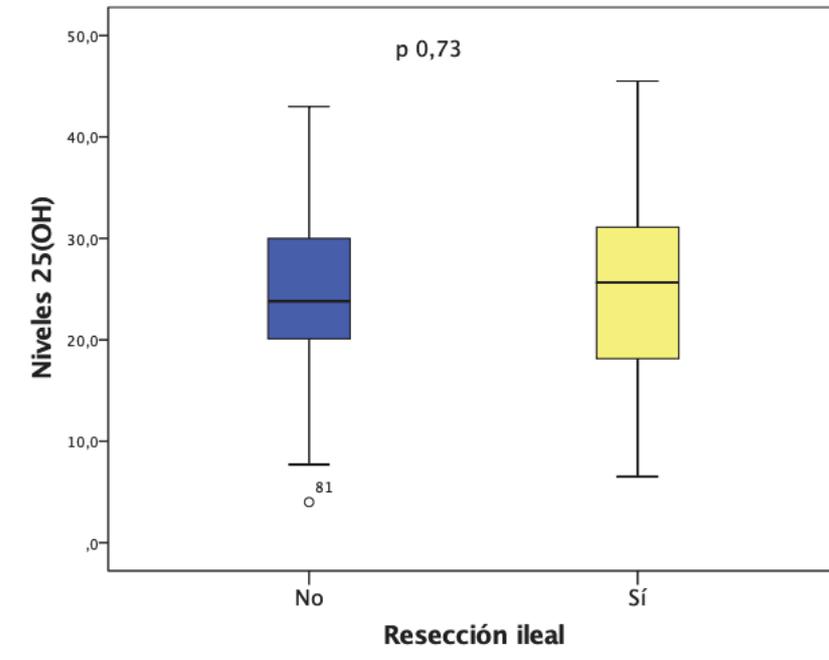
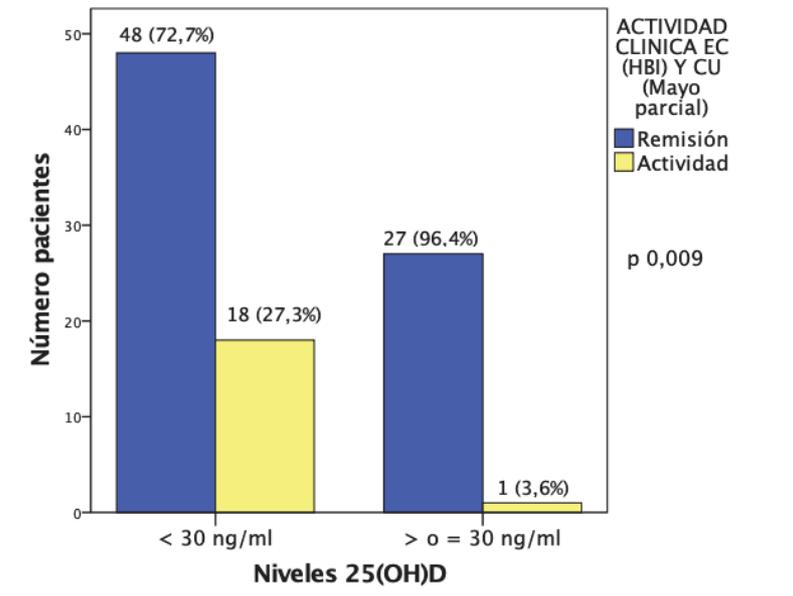


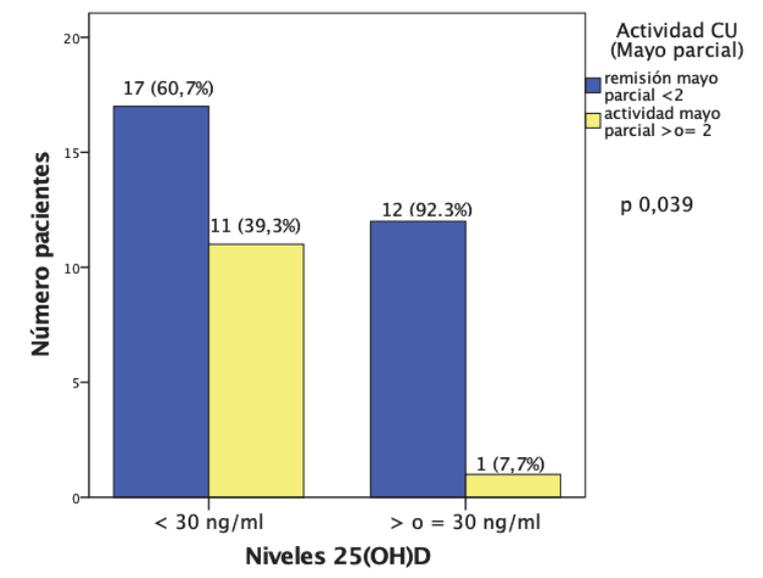
Figura 24. Número de pacientes con EII con actividad y remisión según niveles de vitamina D (< y ≥ 30 ng/ml).



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial <2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU.

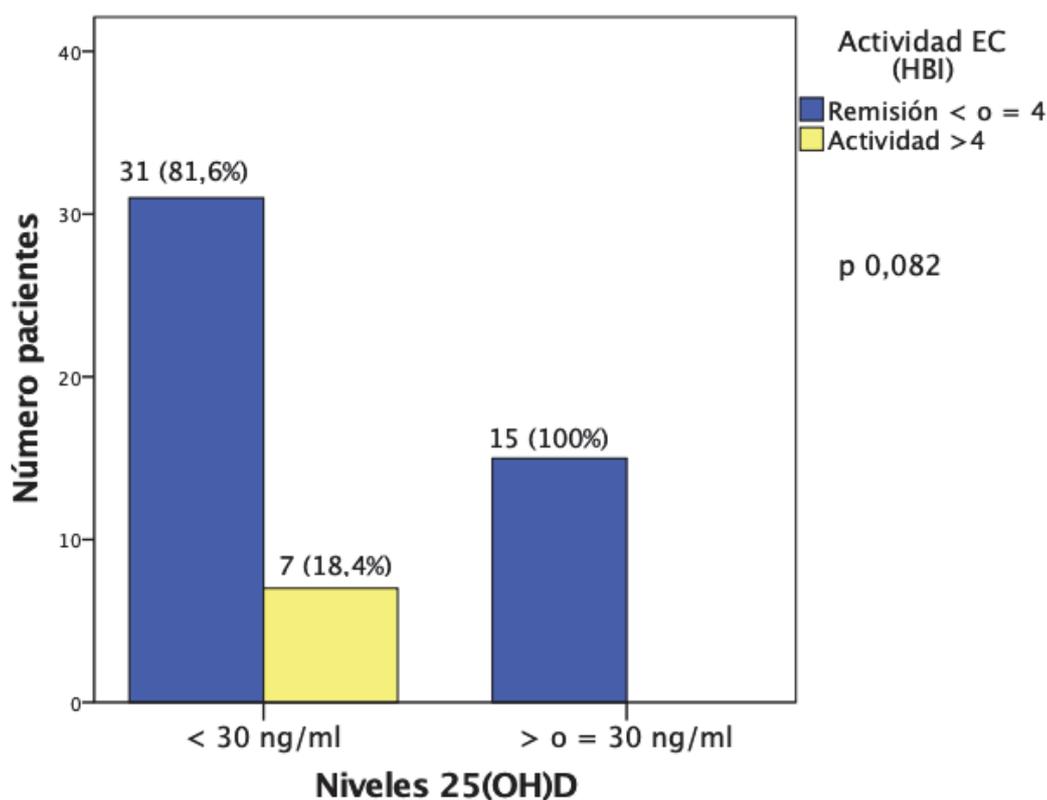
En la CU también hubo proporcionalmente más pacientes con actividad según el índice Mayo parcial en aquéllos con niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml (39,3% vs 7%), p=0,039 (figura 25).

Figura 25. Número de pacientes con colitis ulcerosa con actividad y remisión según niveles de 25(OH)D (< y ≥ 30 ng/ml).



En la EC también hubo una tendencia a presentar mayor actividad en el grupo de pacientes con niveles subóptimos de vitamina D (18,4%, según el HBI) pero sin alcanzar la significación estadística, $p=0,082$ (figura 26). Ningún paciente con niveles óptimos se encontraba activo clínicamente.

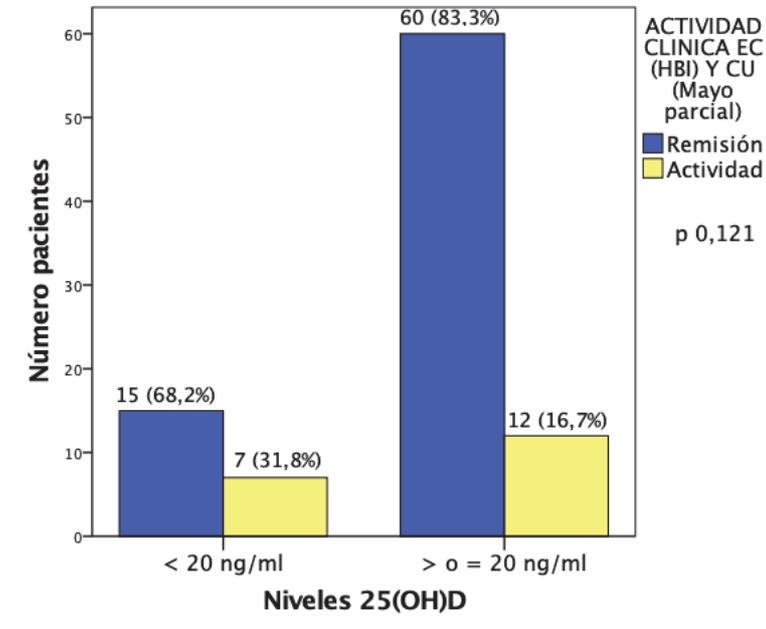
Figura 26. Número de pacientes con enfermedad de Crohn con actividad y remisión según niveles de vitamina D (< y \geq 30 ng/ml).



EC: enfermedad de Crohn, HBI: Índice Harvey-Bradshaw.

Con el umbral de 20 ng/ml también apreciamos una mayor proporción de pacientes con actividad en el grupo con déficit de 25(OH)D tanto en la serie completa de pacientes con EII (31,8% vs. 16,7%, $p=0,121$), como en el subgrupo de CU (37,5% vs. 27,3%, $p=0,67$) y EC (28,6% vs. 7,7%, $p=0,048$) aunque sólo se alcanzó la significación estadística en este último subgrupo (figuras 27,28 y 29).

Figura 27. Número de pacientes con EII con actividad y remisión según niveles de vitamina D (< y ≥ 20 ng/ml).



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial < 2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU.

Figura 28. Número de pacientes con colitis ulcerosa con actividad y remisión según niveles de 25(OH)D (< y ≥ 20 ng/ml).

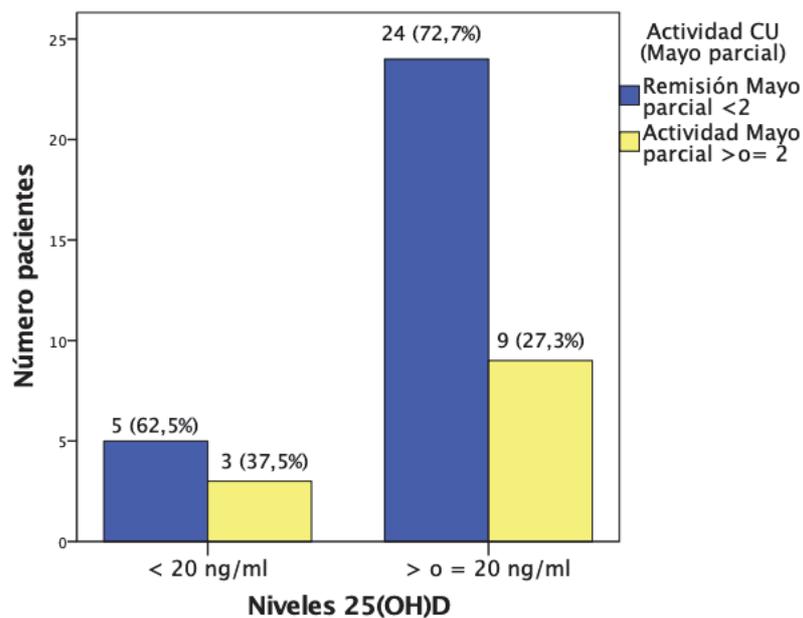
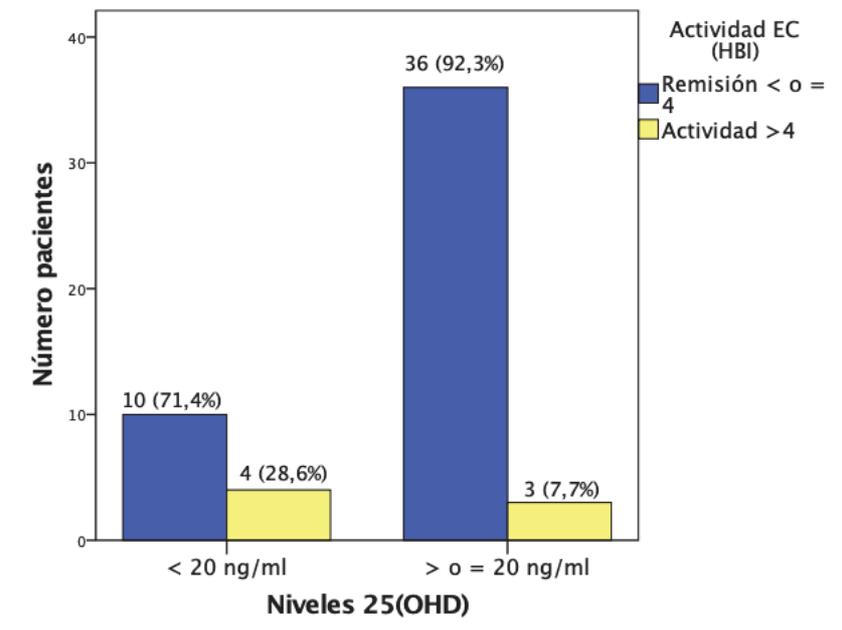


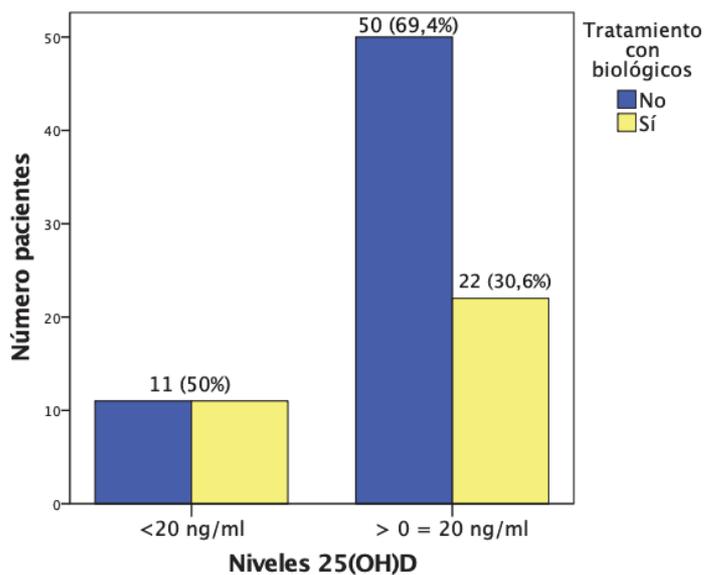
Figura 29. Número de pacientes con enfermedad de Crohn con actividad y remisión según niveles de 25(OH)D (< y ≥ 20 ng/ml).



EC: enfermedad de Crohn, HBI (Índice Harvey-Bradshaw).

El tipo de tratamiento médico que estaba recibiendo el paciente no se relacionó con los niveles de 25(OH)D, sin embargo, aunque sin diferencias significativas, hubo más pacientes bajo tratamiento con biológicos (y por lo tanto más complejos) tanto en el grupo de pacientes con niveles subóptimos (37,9% vs. 28,6%, $p=0,38$), como con déficit de vitamina D (50% vs. 30,6 %, $p=0,094$) (figura 30).

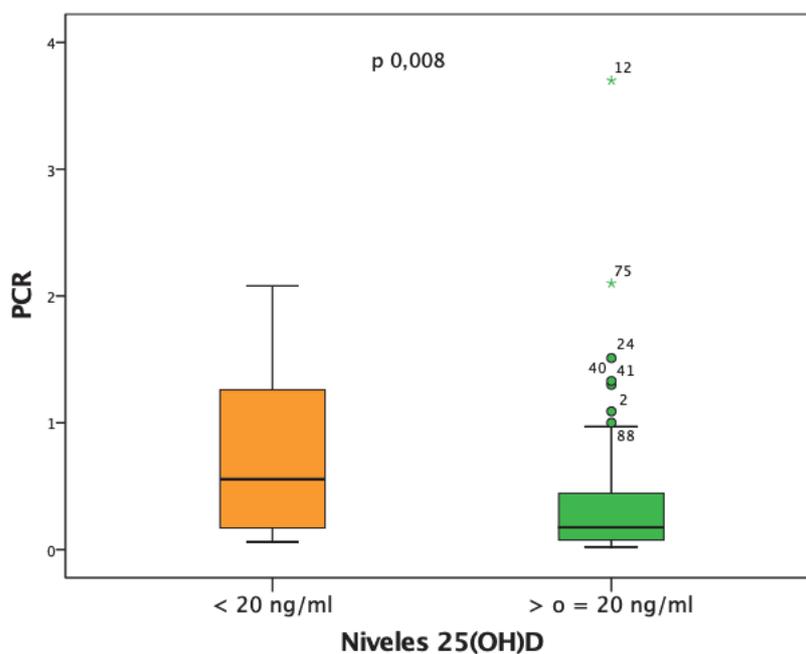
Figura 30. Empleo de biológicos según niveles de vitamina D (< y ≥ 20 ng/ml).



En cuanto a los parámetros analíticos, no registramos una asociación entre la concentración de hemoglobina, albúmina, calcio, fósforo ni fosfatasa alcalina y la hipovitaminosis D.

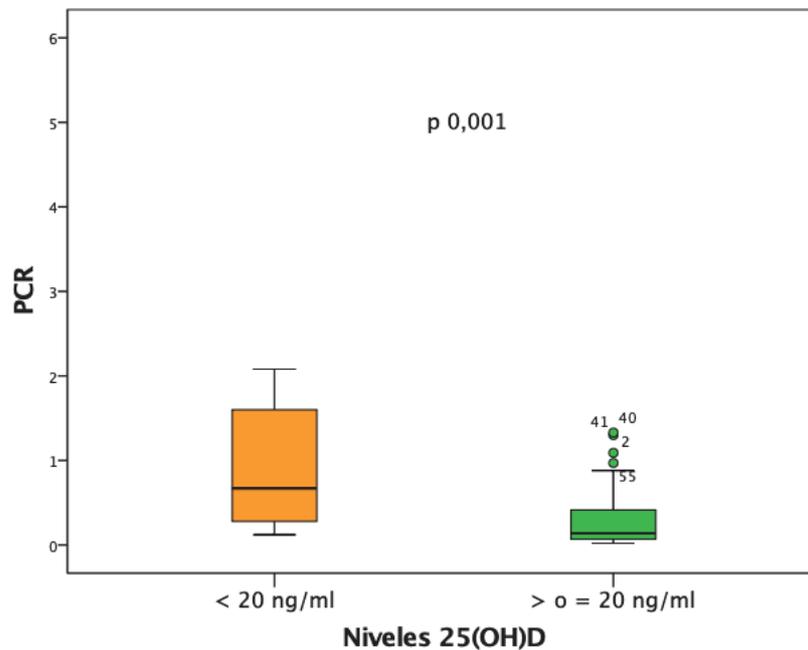
Sí encontramos una diferencia significativa en la mediana de PCR entre el grupo de pacientes con EII y déficit de vitamina D comparado con los pacientes sin déficit, siendo esta mayor en el primero (0,55 [RIQ=0,16-1,3] mg/dl vs. 0,175 [RIQ=0,07-0,45] mg/dl, p 0,008) (figura 31). No se apreciaron diferencias significativas empleando el punto de corte de 25(OH)D de 30 ng/ml.

Figura 31. Gráfico de cajas de las concentraciones de proteína C reactiva (mg/dl) en los dos grupos de pacientes con niveles de 25(OH)D $< o \geq 20$ ng/ml, en el conjunto de pacientes con EII.



En el subgrupo de pacientes con EC de nuevo la mediana de PCR fue mayor en los pacientes con niveles deficientes de vitamina D comparado con aquéllos sin déficit (0,67 [RIQ=0,26-1,68] mg/dl vs. 0,14 [RIQ=0,07-0,47] mg/dl, p=0,001) (figura 32).

Figura 32. Gráfico de cajas de las concentraciones de proteína C reactiva (mg/dl) en los dos grupos de pacientes con niveles de vitamina D $< o \geq 20$ ng/ml, en el subgrupo de pacientes con EC.

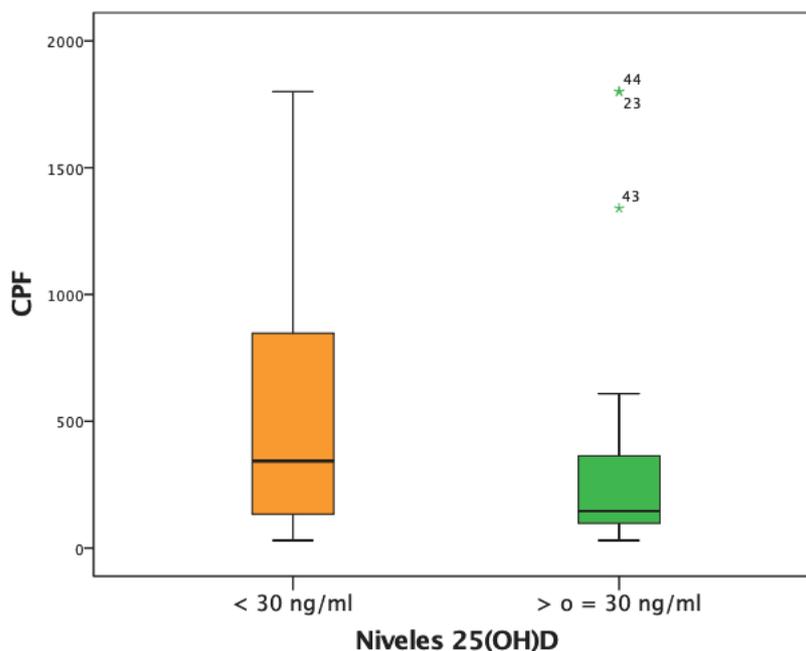


En el subgrupo de pacientes con CU no apreciamos relación entre los niveles de PCR y el estado de vitamina D.

También comprobamos que había una relación positiva entre las cifras de PCR y los índices de actividad clínica en el global de pacientes con EII, de manera que la mediana de PCR fue mayor en el grupo de pacientes con actividad (0,36 [RIQ=0,21-1,3] mg/dl) comparado con el grupo de pacientes en remisión (0,17 [RIQ=0,08-56] mg/dl), $p=0,018$. Esta relación positiva también se encontró en el subgrupo de pacientes con EC (mediana de PCR en los pacientes con actividad según HBI vs. en pacientes sin actividad: 1,09 [0,28-1,44] mg/dl vs. 0,16 [RIQ 0,07-0,6] mg/dl $p=0,016$). Sin embargo, no se encontró en el subgrupo de pacientes con CU.

Encontramos una asociación inversa entre los niveles de CPF y los de 25(OH)D, con significación estadística al comparar el grupo de pacientes con niveles subóptimos con aquellos con niveles adecuados (343 [RIQ=128-848] mcg/g vs. 146 [RIQ=92-433] mcg/g, $p 0,016$) (figura 33).

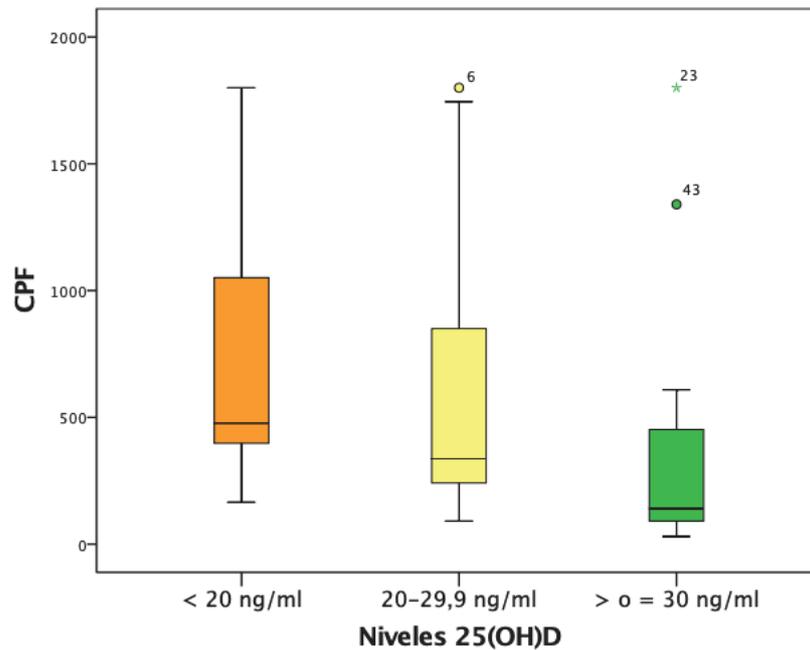
Figura 33. Grafico de cajas de las concentraciones de calprotectina fecal (mcg/g) en función de los niveles de 25(OH)D (< y ≥ 30 ng/ml) en el conjunto de pacientes con EII.



Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística al comparar el grupo de pacientes con o sin déficit ni al comparar las tres categorías de vitamina D. Debemos mencionar que de los 94 pacientes con EII sólo disponemos de datos de CPF en 79 por lo que el menor tamaño muestral podría haber influido.

En el subgrupo de pacientes con EC disponemos de datos de CPF en 44 pacientes. Y en ellos sí apreciamos cifras de CPF mayores en el grupo de pacientes con niveles de vitamina D subóptimos frente a óptimos (422 [RIQ=309-1000] vs. 140 [RIQ=84-530], $p = 0,017$) y en el grupo de pacientes con déficit frente a sin déficit (477 [RIQ=344-1388] vs. 311 [RIQ=112-847], $p = 0,04$). Además en los análisis post-hoc al comparar los niveles de CPF en las tres categorías del estado de vitamina D obtuvimos diferencias significativas entre el grupo de pacientes con niveles 25(OH)D <20 ng/ml y aquellos con cifras ≥ 30 ng/ml (477 [RIQ=344-1388] vs. 140 [RIQ=84-530], $p=0,024$) (figura 34).

Figura 34. Gráfico de cajas de las concentraciones de calprotectina fecal (mcg/g) en las tres categorías de vitamina D en el subgrupo de pacientes con EC.

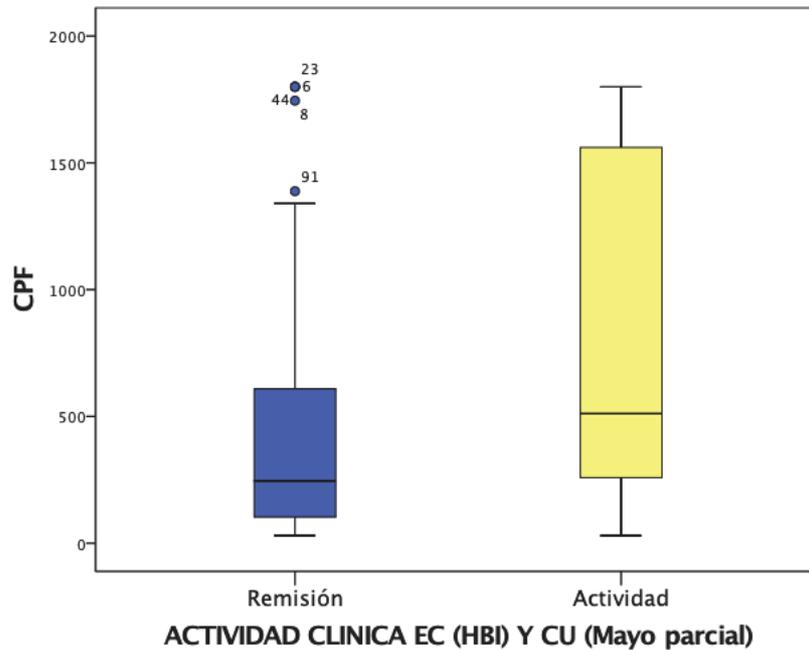


En el subgrupo de pacientes con CU disponemos de datos de CPF en 35 pacientes. En este caso no encontramos asociación entre las cifras de CPF y el estado de vitamina D.

Al igual que con la PCR no apreciamos diferencias entre los niveles de CPF y el tipo de enfermedad, pero sí una relación positiva entre las cifras de CPF y los índices de actividad clínica en el global de pacientes con EII, de manera que la mediana de CPF fue mayor en el grupo de pacientes con actividad (511 [RIQ=250-1680] mcg/g) comparado con el grupo de pacientes en remisión (245 [RIQ=100,75-623,50] mcg/g), $p=0,02$ (Figura 35).

En este caso en el subgrupo de pacientes con EC no encontramos relación entre los niveles de CPF y la actividad según HBI, siendo la mediana en pacientes inactivos de 337 [128-779] mcg/g vs. 477 [314-1800] mcg/g, en enfermos activos, $p=0,12$. Pero sí hallamos asociación en la CU donde la mediana en pacientes inactivos según el índice de mayo parcial fue de 146 [74-358] mcg/g vs. 586 [166-1313] mcg/g, en enfermos activos, $p=0,038$.

Figura 35. Gráfico de cajas de las concentraciones de calprotectina fecal (mcg/g) en función de la actividad clínica de los pacientes con EII.



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial < 2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU.

Para un mayor análisis, estudiamos la concentración de 25(OH)D de acuerdo la actividad biológica de la enfermedad según los umbrales de PCR (0,5 mg/dl) y CPF (250 mcg/g). La mediana de 25(OH)D en los pacientes con CPF < 250 mcg/g fue de 29 [RIQ=23,12-33,8] ng/ml mientras que la de los pacientes con CPF > 250 mcg/g fue de 23,2 [RIQ=19,1-26,6] ($p = 0,01$) (figura 36).

En el caso de la PCR la concentración de 25(OH)D también fue inferior en el grupo de pacientes con PCR superior a 0,5 mg/dl, siendo la mediana de vitamina D de 23 [RIQ=14-27,1] ng/ml en este grupo de pacientes, mientras que era de 24,9 [RIQ=22,2-32,5] en los pacientes con niveles de PCR inferiores a 0,5 mg/dl, $p=0,016$ (figura 37).

Figura 36. Gráfico de cajas de las concentraciones de 25(OH)D en pacientes con EII con calprotectina fecal < y \geq 250 mcg/g

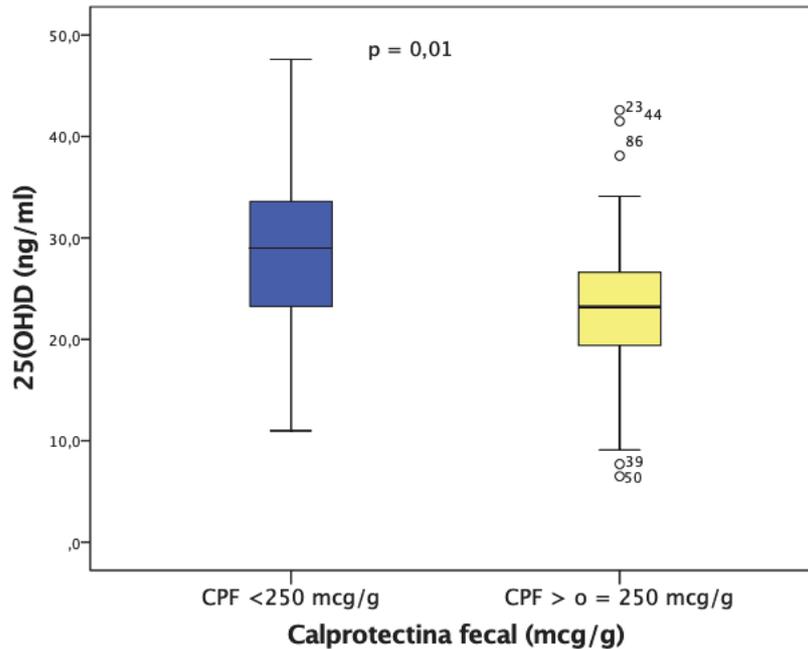
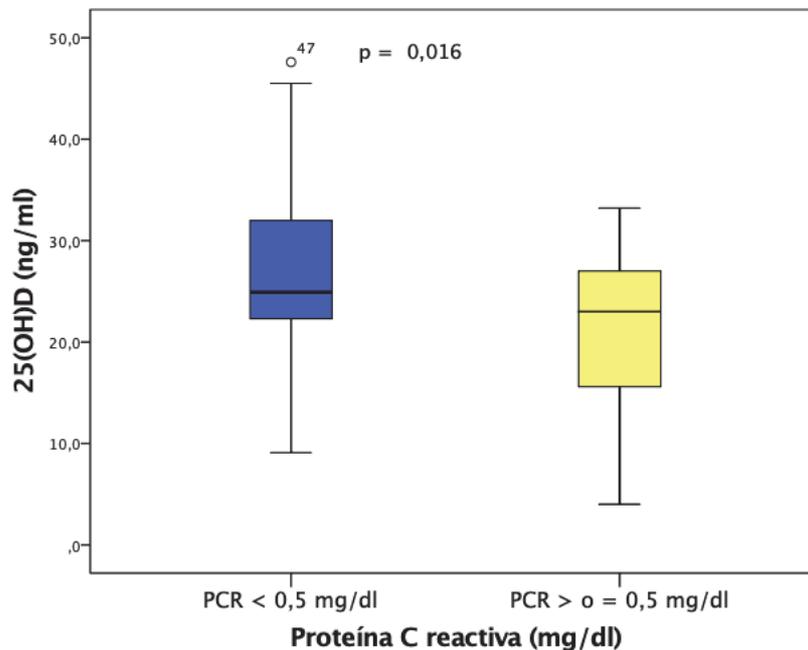


Figura 37. Gráfico de cajas de las concentraciones de 25(OH)D en pacientes con EII con proteína C reactiva < y \geq a 0,5 mg/dl.



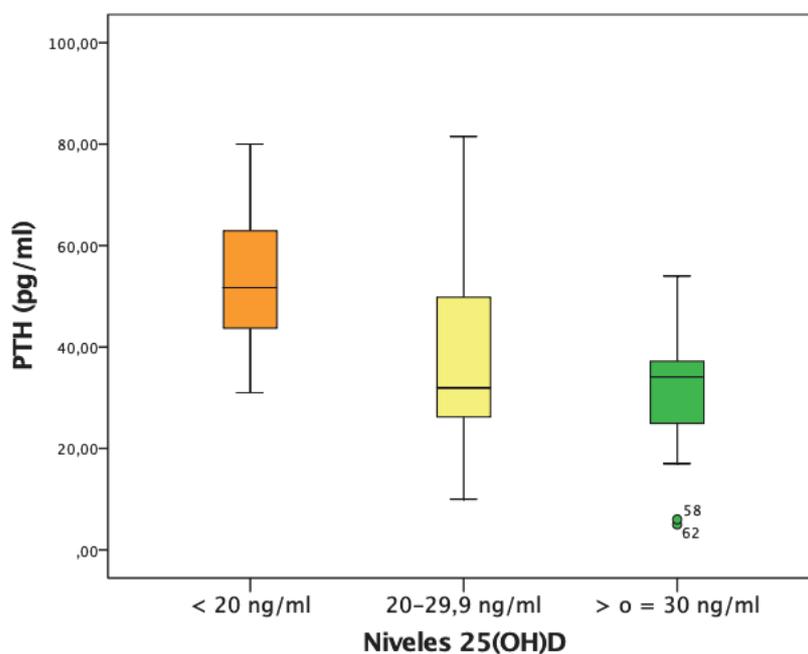
En el subgrupo de pacientes con EC la concentración de 25(OH)D también fue inferior en el grupo de pacientes con PCR > 0,5 mg/dl (19,3 (DE=9) comparado con los pacientes con niveles de PCR inferiores a 0,5 mg/dl (27,17 (DE=8,8), $p=0,005$). También

ocurrió lo mismo cuando estratificamos según el umbral de CPF. La concentración de 25(OH)D fue de 21,98 (DE=8,5) ng/ml en los pacientes con EC y CPF > 250, y de 30,8 (DE=8,9) ng/ml, cuando la CPF estaba por debajo de esta cifra, $p=0,004$.

En el subgrupo de pacientes con CU no encontramos diferencias significativas en la concentración de 25(OH)D al comparar los pacientes con distintas concentraciones de PCR ni CPF.

El otro parámetro analítico que presentó diferencias significativas según el estado de la vitamina D fue la PTH. Encontramos una clara relación inversa entre los niveles de PTH y de 25(OH)D, siendo más acusada al comparar el grupo de pacientes con déficit de vitamina D con el grupo sin déficit (51,7 [RIQ=43,5-62,5] pg/ml vs. 33,3 [RIQ=25,5-40,9] pg/ml, $p<0,001$). Además en el análisis post-hoc al comparar los diferentes estados de vitamina D hallamos diferencias significativas al comparar el grupo de déficit con el de insuficiencia (51,7 [RIQ=43,5-62,5] vs. 31,9 [RIQ=25,3- 50,2] $p=0,001$) y el de déficit con el de niveles adecuados (51,7 [RIQ=43,5-62,5] vs. 34,1 [RIQ=24,3-37,3], $p<0,001$ (figura 38).

Figura 38. Gráfico de cajas de las concentraciones de PTH (pg/ml) según estado de vitamina D (déficit, insuficiencia y suficiencia).



VI.1.3.3. Análisis comparativo de los resultados de salud (calidad de vida, severidad de fatiga y síntomas psicológicos) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según los niveles de vitamina D

Las tablas 19 y 20 resumen las asociaciones de las variables calidad de vida, severidad de la fatiga y distrés psicológico según la presencia o no de niveles subóptimos (< 30 ng/ml) y deficientes (< 20 ng/ml) de vitamina D.

Tabla 19. Resultados de salud en pacientes con EII con y sin niveles óptimos de vitamina D			
	25(OH)D <30 (n=66)	25(OH)D ≥ 30 (n=28)	p-valor
IBDQ9¹ (DE)	44,20 (10,39)	46,40 (7,72)	0,34 ^a
IBDQ9 conversión (DE)	62,95 (8,99)	64,19 (6,39)	0,53 ^a
Perdidos	1	3	
Fatiga FSS² (RIQ)	5,11 (6-3,38)	3,55 (2,44-5,33)	0,021^b
Perdidos	5	5	
GHQ-12³ binario (RIQ)	3 (0-6,5)	2 (0-6)	0,363 ^b
GHQ-12 ³ Likert (RIQ)	14 (11-19,5)	14 (9,5-18)	0,914 ^b
Perdidos	1	3	

^a t de student, ^b U de Mann Whitney, ¹IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9, ²FSS: Fatigue Severity Scale, ³GHQ-12: General Health Questionnaire.

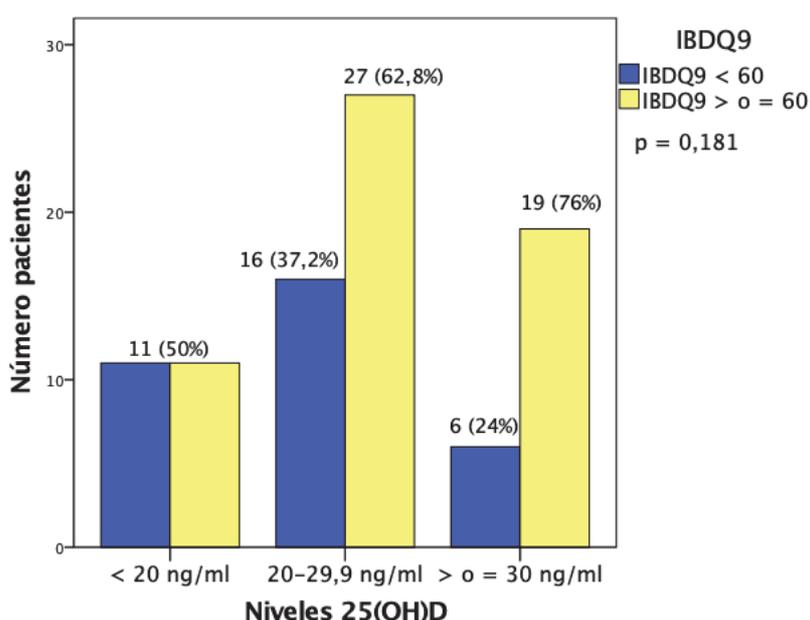
Tabla 20. Resultados de salud en pacientes con EII con y sin déficit de vitamina D			
	25(OH)D <20 (n=22)	25(OH)D ≥ 20 (n=72)	p-valor
IBDQ9¹ (DE)	43,32 (9,35)	45,29 (9,87)	0,411 ^a
IBDQ9 conversión (DE)	62,12 (7,85)	63,67 (8,5)	0,435 ^a
Perdidos	0	4	
Fatiga FSS² (RIQ)	5,33 (2,94-6,44)	4,33 (2,55-5,88)	0,182 ^b
Perdidos	1	9	
GHQ-12³ binario (RIQ)	2,5 (0- 5,25)	3(0-7)	0,487 ^a
GHQ-12 ³ Likert (RIQ)	14 (8-17,25)	14 (8,25-20)	0,625 ^a
Perdidos	0	4	

^a t de student, ^b U de Mann Whitney, ¹IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9, ²FSS: Fatigue Severity Scale, ³GHQ-12: General Health Questionnaire.

Noventa pacientes rellenaron el cuestionario de calidad de vida IBDQ9 y no apreciamos diferencias significativas en función de los niveles de 25(OH)D. De hecho, una vez

transformada su puntuación en escala de 0 a 100, la media en este cuestionario era superior a 60 en todos los grupos de vitamina D, puntuación que es considerada generalmente como calidad de vida aceptable. Al estratificar la calidad de vida con el punto de corte de 60, más pacientes presentaron buena calidad de vida conforme aumentábamos en la categoría del estado de vitamina D pero sin alcanzar la significación estadística (50% en el grupo de déficit, 62,8% en el de insuficiencia y 76% en el de suficiencia ($p=0,181$) (figura 39).

Figura 39. Número de pacientes con mala y buena calidad de vida (IBDQ-9 < y \geq 60 puntos) según las categorías de vitamina D (déficit, insuficiencia y suficiencia).

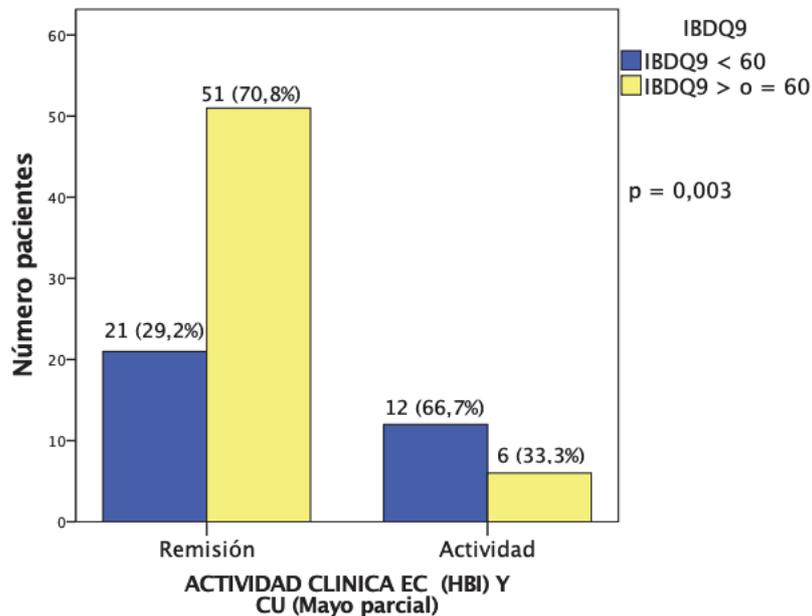


IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire 9.

No encontramos tampoco diferencias en las puntuaciones del IBDQ-9 según el tipo de enfermedad. Además, en el subgrupo de pacientes con EC y con CU tampoco hubo relación entre éstas y los niveles de 25(OH)D.

Sin embargo, analizamos la relación entre los niveles de la calidad de vida y la actividad clínica y hallamos una mayor puntuación en el IBDQ9 en los pacientes en remisión comparada con los pacientes con actividad (64,59 (DE=7,8) vs. 58,10 (DE=8,5), $p=0,003$). En la figura 40 también se aprecia la mayor proporción de pacientes con adecuada calidad de vida (IBDQ9 \geq 60) en el grupo de pacientes en remisión (70,8%) frente a los que presentaban enfermedad activa (33,3%), $p=0,003$.

Figura 40. Número de pacientes con EII con mala y buena calidad de vida (IBDQ-9 < y \geq 60 puntos) según la presencia de actividad de la enfermedad.



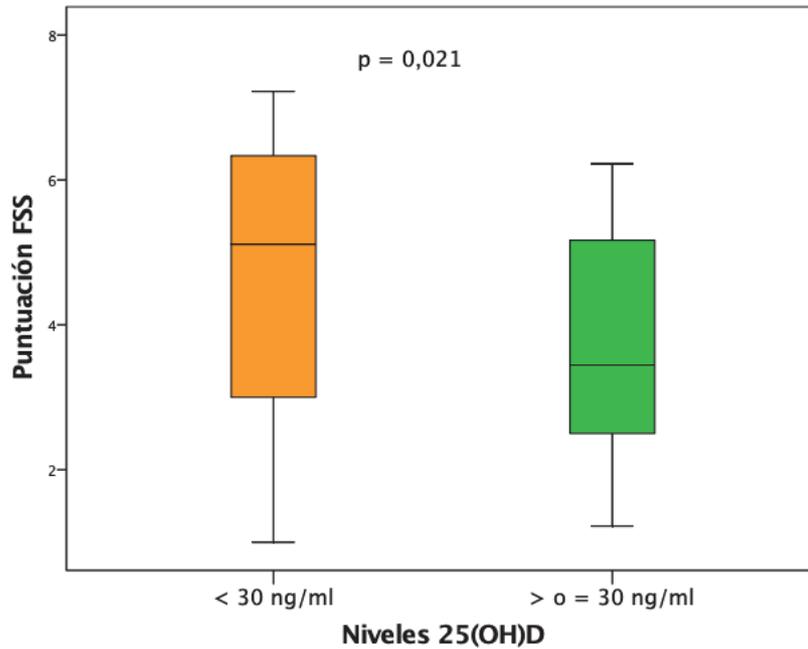
Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) \leq 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial $<$ 2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI $>$ 4 en EC o índice Mayo parcial \geq 2 en CU. IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9.

A diferencia de estos hallazgos no encontramos relación entre la calidad de vida y la actividad biológica de los pacientes con EII, medida mediante CPF y/o PCR.

El cuestionario de severidad de fatiga (FSS) fue rellenado por 84 pacientes, y en este caso sí apreciamos una puntuación mayor en los pacientes con 25(OH)D $<$ 30 ng/ml (5,11 [6-3,38]) comparado con los que tenían niveles óptimos (3,55 [2,44-5,33]), $p=0,021$ (figura 41). Sin embargo, no apreciamos diferencias con el umbral de 25(OH)D de 20 ng/ml.

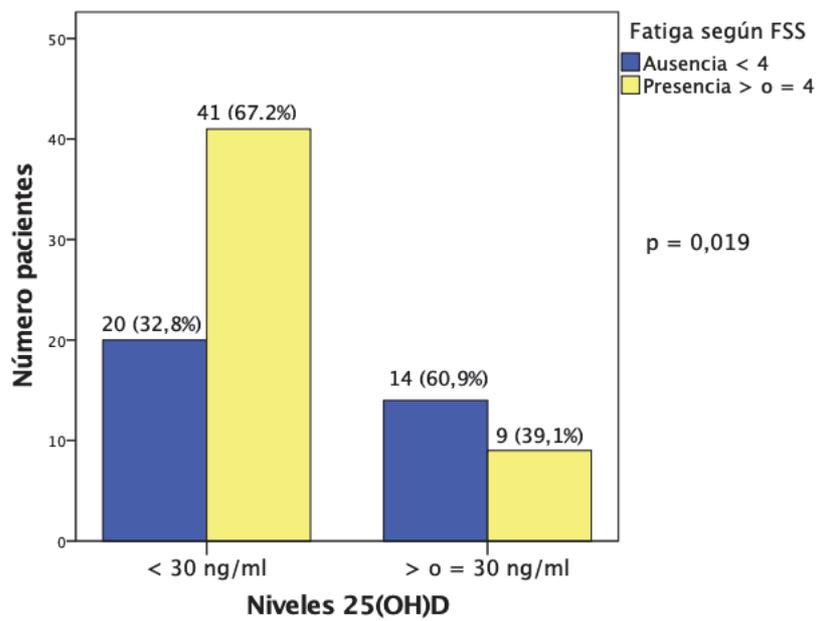
También utilizamos el punto de corte de 4 y 5 para categorizar la variable fatiga en presencia o ausencia y únicamente con el punto de corte de 4 encontramos diferencias significativas entre los pacientes con niveles subóptimos y óptimos de vitamina D, de manera que en el primer grupo el 67,2% presentaban fatiga frente a un 39,1% en el grupo de pacientes con niveles adecuados de vitamina D ($p=0,019$) (figura 42).

Figura 41. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS en función de los niveles de 25(OH)D $< y \geq 30$ ng/ml.



FSS: Fatigue Severity Scale

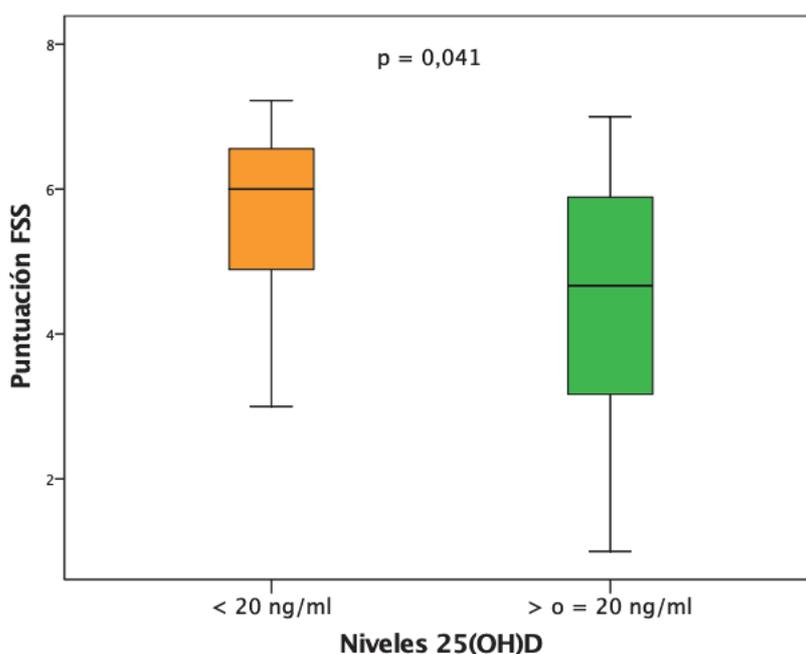
Figura 42. Número de pacientes con EII y presencia o ausencia de fatiga según niveles de 25(OH)D $< y \geq 30$ ng/ml.



FSS: Fatigue Severity Scale

En el subgrupo de pacientes con EC también registramos mayores puntuaciones en la escala FSS cuando los niveles de 25(OH)D eran menores, alcanzando únicamente la significación estadística con el umbral de 20 ng/ml, siendo la mediana en la puntuación FSS de 6 [4,83-6,77] en los pacientes con déficit vs. 4,66 [3,11-5,88] en los pacientes sin déficit (figura 43).

Figura 43. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS en los pacientes con enfermedad de Crohn según niveles de 25(OH)D < y \geq 20 ng/ml.



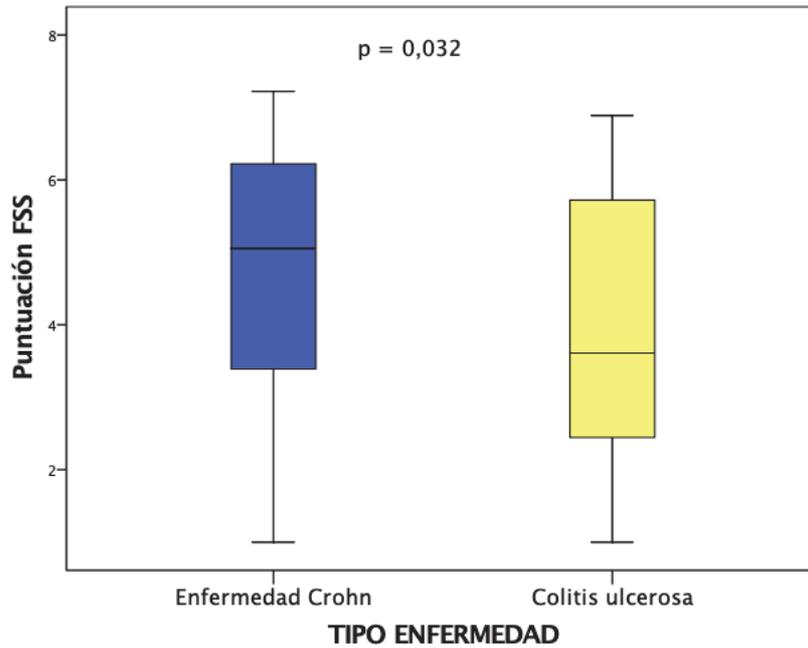
FSS: Fatigue Severity Scale.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con CU no encontramos relación entre la severidad de la fatiga y el estado de la vitamina D.

Además, en nuestro estudio los pacientes con EC tenían una mediana en el score FSS mayor que los pacientes con CU (5,05 [3,36-6,22] vs. 3,61 [2,44-5,80], $p = 0,032$ (figura 44).

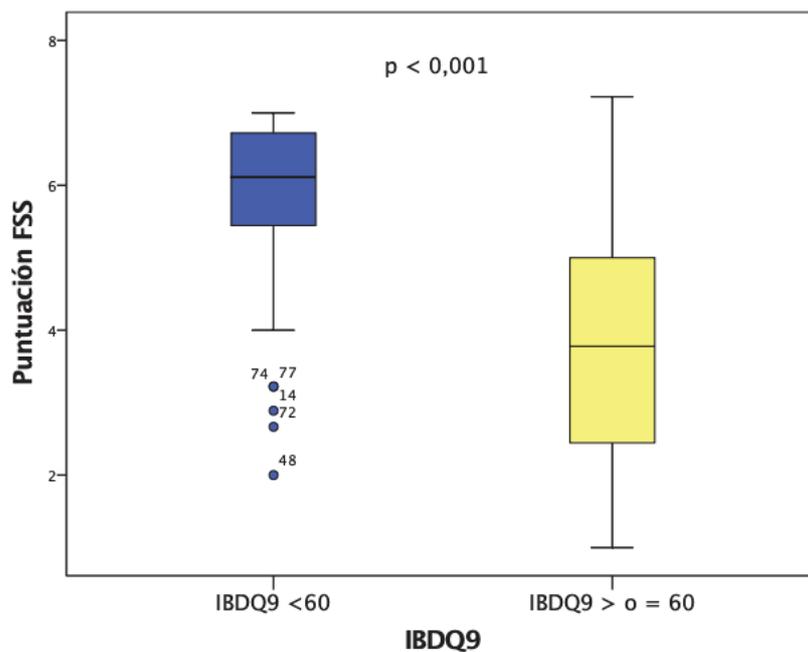
También encontramos una relación entre la puntuación de FSS y la calidad de vida, de manera que los pacientes con EII y buena calidad de vida (IBDQ9 \geq 60) presentaban una puntuación más baja en el FSS (3,77 [2,44-5] comparada con los pacientes con IBDQ9 <60 que presentaban una mediana de FSS de 6,11[5,33-6,77]), $p < 0,001$ (figura 45).

Figura 44. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS según el tipo de enfermedad.



FSS: Fatigue Severity Scale.

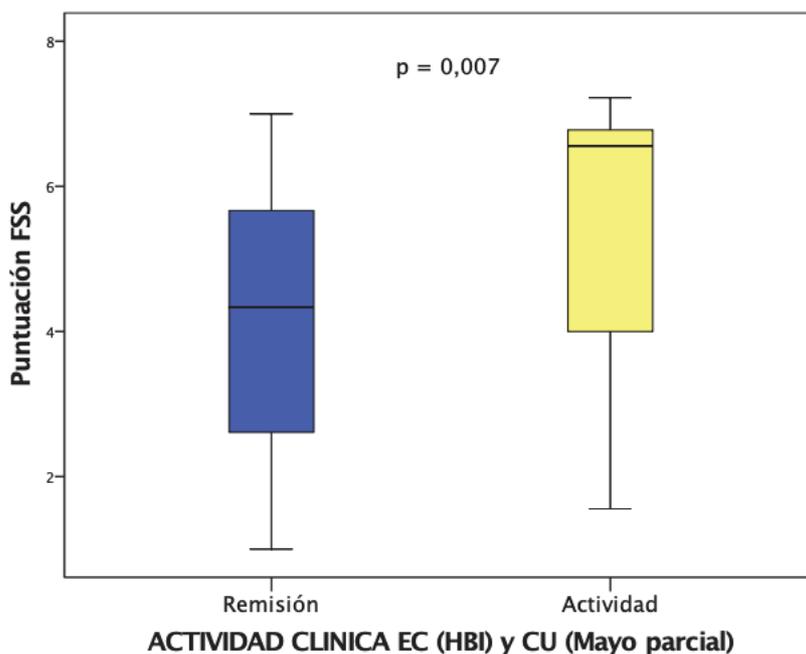
Figura 45. Gráfico de cajas de la puntuación de de FSS según la calidad de vida de los pacientes con EII (IBDQ-9 < y ≥ 60 puntos).



FSS: Fatigue Severity Scale. IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire 9.

Por otra parte, también apreciamos una relación entre la puntuación de FSS y la actividad clínica de la enfermedad, de forma que los pacientes en remisión presentaron una mediana de FSS de 4,33 [2,55-5,66] y los que tenían actividad de 6,55 [3,66-6,83], $p = 0,007$ (figura 46).

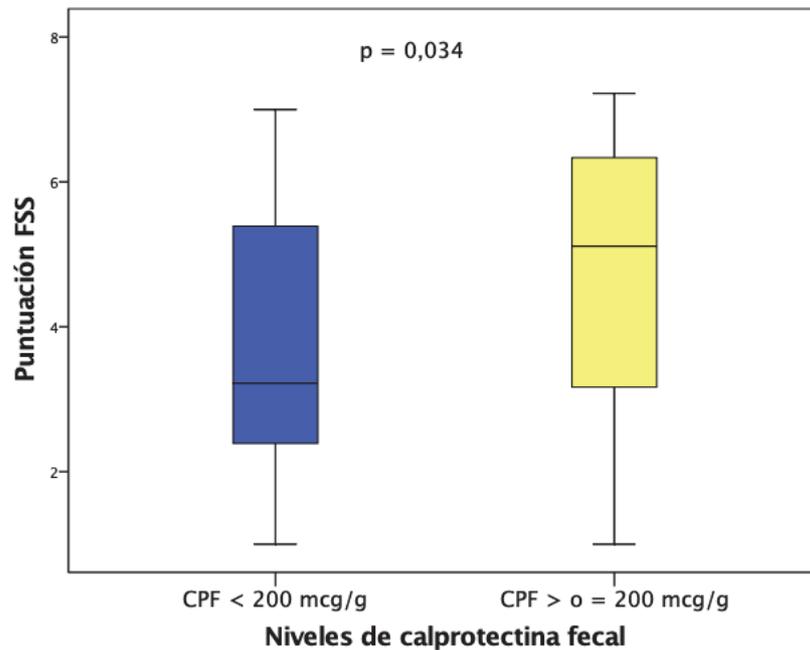
Figura 46. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS según la presencia de actividad en los pacientes con EI.



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial < 2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU. FSS: Fatigue Severity Scale.

No registramos asociación entre el score de FSS y los niveles de PCR. En el caso de la CPF únicamente con el punto de corte de 200 mcg/g apreciamos diferencias significativas, siendo la mediana en el FSS de 3,22 (2,33-5,44) en los pacientes con CPF < 200 mcg/g y de 5,11 (3,11-6,44) en los que tenían CPF > 200 mcg/g, $p = 0,034$ (figura 47).

Figura 47. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS en los pacientes con EII según los niveles de CPF < y \geq 200 mcg/g.

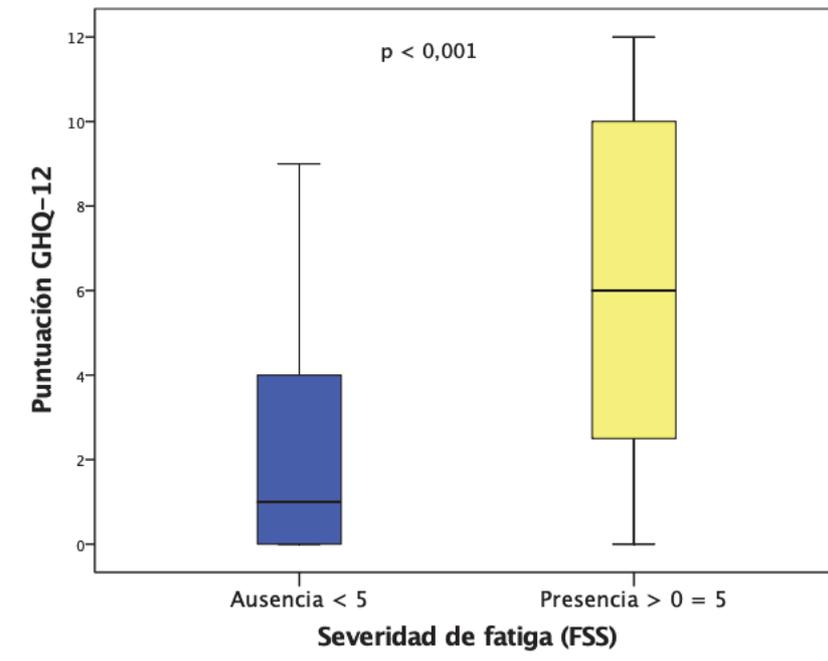


FSS: *Fatigue Severity Scale*.

El cuestionario de aspectos psicológicos GHQ-12 fue rellenado por 90 pacientes y su peor puntuación no se asoció a hipovitaminosis D.

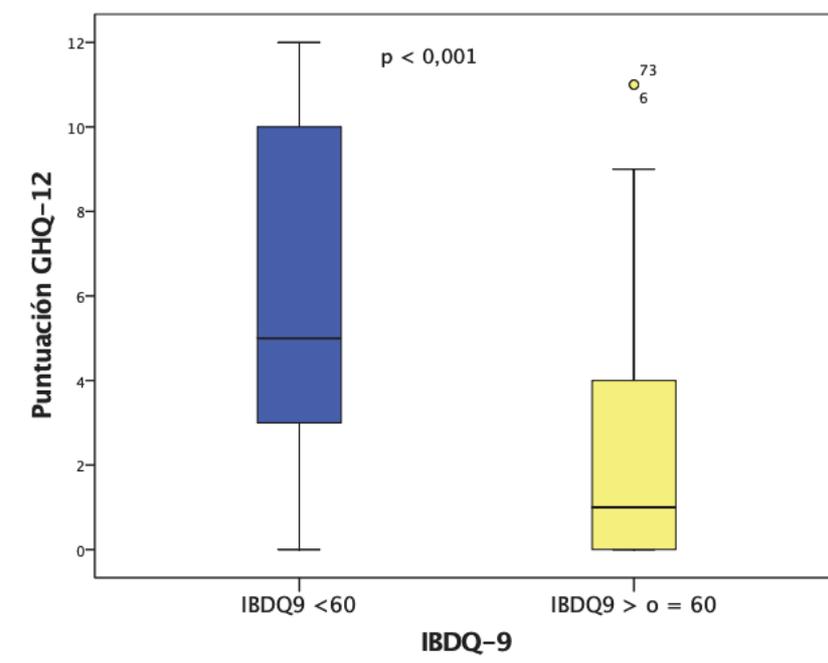
Tampoco encontramos relación entre la puntuación de GHQ-12 y el tipo de enfermedad ni con la actividad clínica ni biológica. Sin embargo, sí hallamos relación entre dicha puntuación y la escala de fatiga y la de calidad de vida. La mediana de puntos del GHQ-12 con el método binario fue 1 (0-4) en los pacientes sin fatiga (FSS <5) y de 6 (2-10) en aquéllos con fatiga (FSS \geq 5), $p < 0,001$ (figura 48). Por otro lado, la puntuación fue de 1 (0-4,5) en los sujetos con buena calidad de vida (IBDQ-9 \geq 60) y de 5 (3-10) en los pacientes con mala calidad de vida (IBDQ-9 <60), $p < 0,001$ (figura 49).

Figura 48. Gráfico de cajas de las puntuaciones de GHQ-12 en función de la ausencia o presencia de fatiga medida mediante la escala FSS.



FSS: Fatigue Severity Scale. GHQ-12: General Health Questionnaire.

Figura 49. Gráfico de cajas de las puntuaciones de GHQ-12 en función de la calidad medida mediante la escala IQDQ-9.



GHQ-12: General Health Questionnaire, IBDQ-9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9.

Para comprobar que variables se asociaron de forma independiente con el déficit e insuficiencia de vitamina D se realizó un análisis de regresión logística binaria.

Incluimos en el análisis las variables edad, sexo, actividad clínica, número de horas de exposición solar, PCR, calprotectina fecal y la escala FSS. De éstas, únicamente fueron las cifras de CPF mayores de 250 mcg/g las que se asociaron de forma independiente a niveles subóptimos de vitamina D (OR 4,04 (IC95% 1,06-15,31); $p = 0,04$). Sin embargo, fue el número de horas de exposición solar a la semana el que se asoció de forma independiente al déficit de vitamina D (OR 0,922 (IC95% 0,85-0,99); $p = 0,047$), al evaluar el efecto de esta variable junto con el resto.

VI.2. Resultados del estudio de seguimiento con tratamiento

Durante el periodo de reclutamiento 107 pacientes consecutivos con EII en seguimiento ambulatorio en la consulta monográfica de EII presentaron niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml, de los cuales 89 iniciaron tratamiento con distintos regímenes de vitamina D. Los 89 cumplían criterios de inclusión y no de exclusión, aceptaron las condiciones del estudio, firmaron el consentimiento informado del mismo e iniciaron el estudio. Los motivos de los 18 pacientes que no iniciaron el tratamiento fueron los siguientes (figura 58):

- Negativa del paciente a iniciar un nuevo tratamiento (n=7)
- Imposibilidad de continuar las visitas de seguimiento del estudio (n=1)
- En proceso hormonal de fertilidad y ya en tratamiento con multivitamínico prescrito por ginecología (n=1)
- Patología renal en seguimiento por nefrología (n=1)
- En tratamiento con tuberculostáticos y polimedicado con posibilidad de interacción con vitamina D (n=1)
- Politratado con fármacos que interaccionaban con la vitamina D (n=1)
- Cálculos renales (n=6)

VI.2.1. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio

En las tablas 21, 22 Y 23 se recogen las principales características sociodemográficas, clínico-biológicas y de los resultados de salud basales de los participantes en el estudio con tratamiento.

Tabla 21. Características sociodemográficas y determinados comportamientos basales de los pacientes que recibieron tratamiento (n= 89)	
Hospital (%)	
HULAMM	51 (57,3%)
HCUVA	38 (42,7%)
Edad (DE)	43 (12,65)
Sexo	
hombres (%)	51 (57,3 %)
mujeres (%)	38 (42,7%)
IMC (DE)	26,89 (5,25)
Perdido	1
País de procedencia	
España (%)	81 (91%)
Marruecos (%)	6 (6,7 %)
Senegal (%)	1 (1,1 %)
Rumanía (%)	1 (1,1 %)
Tabaquismo,	
Fumador actual (%)	21 (23,6%)
No fumador (%)	51 (57,3%)
Exfumador (%)	16 (18%)
Perdidos	1
Exposición al sol	
Horas/semana (RIQ)	11 (7-21,75)
Perdidos	5
Protección solar total	
Nunca (%)	32 (36 %)
Siempre (%)	12 (13,5 %)
Sólo verano (%)	42 (47,2%)
Perdidos	3
Fototipo de piel,	
Clara I,II, III (%)	61 (68,5%)
Oscura IV, V, VI (%)	26 (29,2%)
Perdidos	2
Ingesta suplementos vitamina D (%)	4 (4,45%)
Estación inicio de tratamiento	
Otoño (%)	36 (40,4%)
Invierno (%)	38 (42,7%)
Primavera (%)	15 (16,9%)
<i>HULAMM: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico.</i>	

De los 89 pacientes que iniciaron el estudio, 51 pertenecían al HULAMM y 38 a HCUVA. La edad media fue de 43 años y hubo un ligero predominio del sexo masculino (57,3%). La mayoría eran españoles (91%), seguidos en frecuencia por marroquíes (6,7%). La media del IMC fue de 26,89. El porcentaje de fumadores activos fue de 23,6%.

En cuanto a los hábitos de exposición solar, la mediana de horas al exterior semanales durante las horas centrales del día en los meses más calurosos fue de 11 (RIQ:7-21,75). Aproximadamente la mitad de los pacientes usaban cremas de protección solar sólo en verano (47,2%) y un 13,5% las usaban siempre, mientras que un porcentaje alto no las usaba nunca (36%). La mayoría de los pacientes tenía un fototipo de piel clara (68,5%).

Sólo 4 pacientes ya estaba usando suplementos con vitamina D: uno de ellos con deltius® (colecalfiferol) 25.000 UI cada 15 días, otro con un complejo multivitamínico diario que llevaba 7,5 mcg de vitamina D, otro con ideos unidia® diario (carbonato cálcico 1000 mg y colecalfiferol 880 UI) y otro con mastical D® (calcio 500 mg y colecalfiferol 400 UI). Dado que tenían cifras de 25(OH)D subóptimas suspendieron esos tratamientos e iniciaron los regímenes que comentaremos posteriormente.

La mayoría de los pacientes iniciaron el tratamiento durante los meses de otoño e invierno, mientras que sólo un 16,9% lo inició en primavera y ninguno en verano.

Tabla 22. Características clínicas y biológicas basales en pacientes que recibieron tratamiento (n=89)	
Duración enfermedad (RIQ)	9 (5-13)
Tipo de enfermedad	
EC (%)	44 (49,4%)
CU y CI (%)	45 (50,6%)
AF EII (%)	12 (13,5%)
Extensión CU	
Extensa (%)	11/45 (31,1%)
Izquierda (%)	26/45 (57,8%)
Rectitis (%)	5/45 (11,1%)
Localización EC	
Ileon (%)	10/44 (22,7%)
Colon (%)	5/44 (11,4%)
Ileocolon (%)	22/44 (50%)
GI alta (%)	7/44 (15,9%)
Enfermedad perianal en EC (%)	11/44 (25%)
Cirugía previa (%)	14 (15,7%)

Características clínicas y biológicas basales en pacientes que recibieron tratamiento (n=89) (continuación)	
Fenotipo EC	
Inflamatorio (%)	27/44 (61,4%)
Estenosante (%)	4/44 (9,1%)
Fistulizante (%)	6/44 (13,6%)
Estenosante + fistulizante (%)	7/44 (15,9%)
Manifestación extraintestinal (%)	21 (23,6%)
Actividad de la enfermedad	
EC	
CDAI ¹ (RIQ)	75 (32,5-136)
Actividad (%)	9/44 (20,45%)
HBI ² (RIQ)	2 (1-4)
Actividad (%)	9/44 (20,45%)
CU	
Mayo parcial ³ (RIQ)	1 (0-2,5)
Actividad(%)	15/45 (33,3%)
Truelove ⁴ (RIQ)	7 (6-8)
Actividad (%)	23/45 (51,1%)
Actividad de enfermedad (HBI y Mayo parcial) (%)	24 (27%)
Medicación actual	
% Inmunosupresores	36 (40,4%)
% Biológicos	28 (31,5%)
% Corticoides	6 (6,7%)
Parámetros analíticos	
25(OH)D ng/ml (DE)	19,7 (6,17)
PCR mg/dl (RIQ)	0,22 (0,11-0,65)
Albumina g/dl (RIQ)	4,4 (4,1-4,6)
Hemoglobina g/dl (DE)	14,2 (1,36)
Calcio mg/dl (DE)	9,3 (0,39)
Fósforo mg/dl (DE)	3,3 (0,6)
Fosfatasa alcalina UI/l (DE)	70,16 (25)
PTH pg/ml (DE)	43,7 (20,04)
CPF mcg/g (RIQ)	357,5 (126,5-1072,75).
Perdidos	7
<i>DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada, AF: antecedentes familiares, EI: enfermedad inflamatoria intestinal, GI: gastrointestinal, PCR: proteína C reactiva, PTH: paratohormona, CPF: calprotectina fecal, ¹ CDAI: Crohn's Disease Activity Index (<150 remisión, ≥150 actividad), ² HBI: Índice Harvey-Bradshaw (≤ 4 remisión, > 4 actividad), ³ Índice Mayo parcial (<2 remisión, ≥ 2 actividad), ⁴ Índice Truelove-Witts modificado (≤ 6 remisión, >6 actividad)</i>	

La mediana de duración de enfermedad fue de 9 años (RIQ: 5-13). Prácticamente la mitad de los pacientes padecía de EC y la otra mitad de CU. Un 13.5% presentaba antecedentes familiares de EII. Más de la mitad de los pacientes con CU tenía colitis izquierda (57,8%), aproximadamente un tercio pancolitis (31,1%) y el 11.1 % tenía únicamente afectación rectal. En la EC la afectación exclusiva colónica sólo estaba presente en el 11,4% de los pacientes, el resto presentaba implicación de intestino delgado en mayor o menor medida. Más de la mitad de los pacientes con EC presentaba un fenotipo inflamatorio (61,4%). El 25 % de los pacientes con EC tenía afectación perianal. Presentaron algún antecedente quirúrgico relacionado con su EII 14 pacientes, todos ellos con EC, de los cuales la mitad (n=7) presentaba al menos resección ileal. De los que precisaron resección ileal, 4 necesitaron también hemicolectomía derecha, uno sigmoidectomía y otro resección yeyunal. Los otros 7 pacientes intervenidos fueron por cirugía perianal en 4 de ellos, hemicolectomía derecha en 1, colectomía con ileostomía en 1, y drenaje de absceso en otro. El 23,6 % presentaba una o varias MEI, siendo la más frecuente de todas la articular, presente en 14 pacientes, seguida de la cutánea (n= 6), la ocular (n=3) y la colantitis esclerosante primaria (n=1). Un 20,4% de los pacientes con EC presentaba enfermedad activa. En el caso de la CU el porcentaje fue ligeramente superior. El 40,4% de los pacientes estaba en tratamiento con algún inmunosupresor y el 31,5% con algún biológico (n=27 con antiTNF y n=1 con vedolizumab). De éstos, 9 pacientes estaban en tratamiento combinado (biológico + inmunosupresor). Sólo 6 pacientes estaba en tratamiento con corticoides cuando empezaron el estudio.

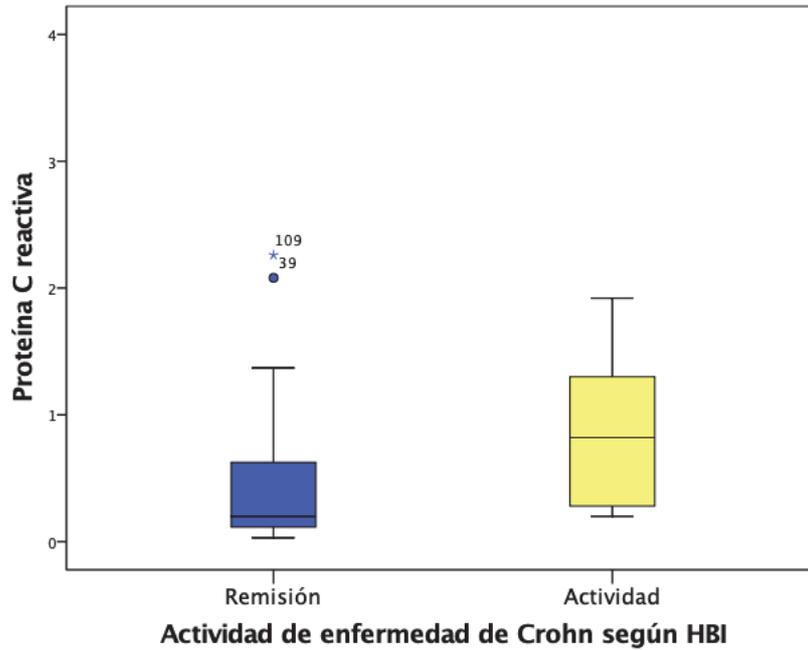
La media de 25(OH)D ng/ml fue de 19,7 (DE=6,17). La mayoría de los parámetros analíticos analizados se encontraba en rango de normalidad. Cabe mencionar que la mediana de la PCR era menor de 0,5 mg/dl, sin embargo, la mediana de CPF sí estaba por encima de los niveles considerados de remisión (357,5 [RIQ: 126,5-1072,75]) mcg/g.

No encontramos correlación entre las medianas de PCR y la presencia de actividad clínica (según HBI en EC e índice Mayo parcial en CU) en el conjunto de pacientes con EII ni en el subgrupo de pacientes con CU (según índice Mayo parcial) ($p=0,11$, $p= 0,57$ respectivamente), sin embargo sí la encontramos en el subgrupo de pacientes con EC (según HBI) siendo la mediana de PCR de 0,2 [RIQ: 0,11-0,66] mg/dl en los pacientes en remisión vs. 0,82 [RIQ: 0,24-1,37] mg/dl en los enfermos activos clínicamente, $p = 0,04$) (figura 50).

Por otra parte, sí encontramos correlación entre las medianas de CPF y la presencia de actividad clínica en el conjunto de pacientes con EII (269 [RIQ: 116-845] mcg/g en los

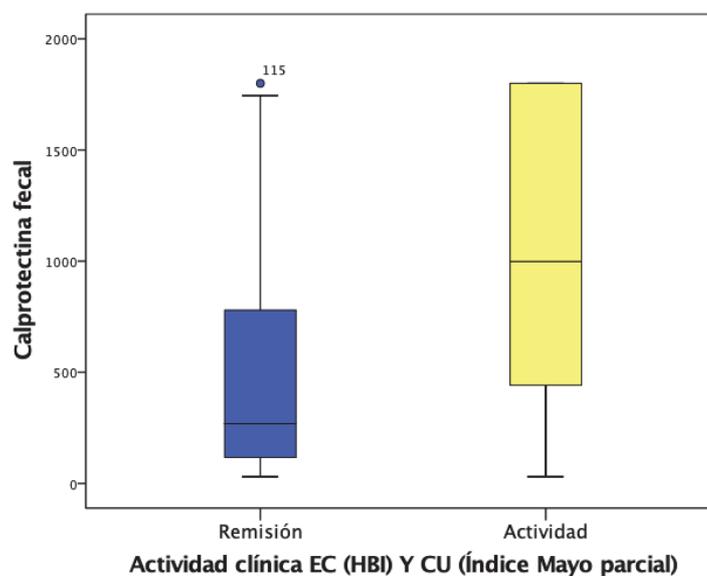
pacientes en remisión vs. 998 [RIQ: 408-1800] mcg/g en los pacientes con actividad ($p=0,001$) (figura 51) y en el subgrupo de pacientes con CU (159 [RIQ: 74-547] mcg/g vs. 868 [370-1800] mcg/g, $p = 0,005$) (figura 52), pero no en el subgrupo de pacientes con EC ($p = 0,053$).

Figura 50. Gráfico de cajas de las concentraciones de PCR (mg/dl) según la actividad de los pacientes con EC medida con HBI.



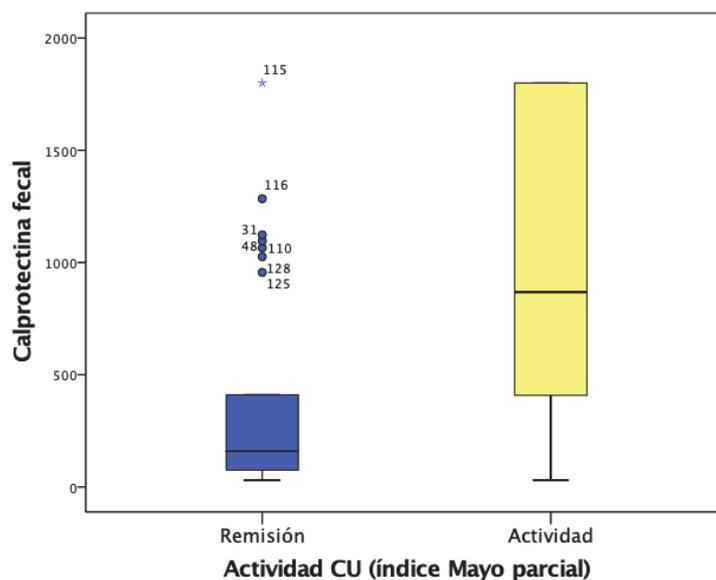
HBI: Índice Harvey-Bradshaw. Remisión: HBI ≤ 4 puntos. Actividad: HBI > 4 puntos.

Figura 51. Gráfico de cajas de las concentraciones de CPF (mcg/g) según la actividad de los pacientes con EII.



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial < 2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU.

Figura 52. Gráfico de cajas de las concentraciones de CPF (mcg/g) según la actividad de los pacientes con CU.



Remisión: índice de Mayo parcial < 2 puntos. Actividad: índice de Mayo parcial \geq 2 puntos.

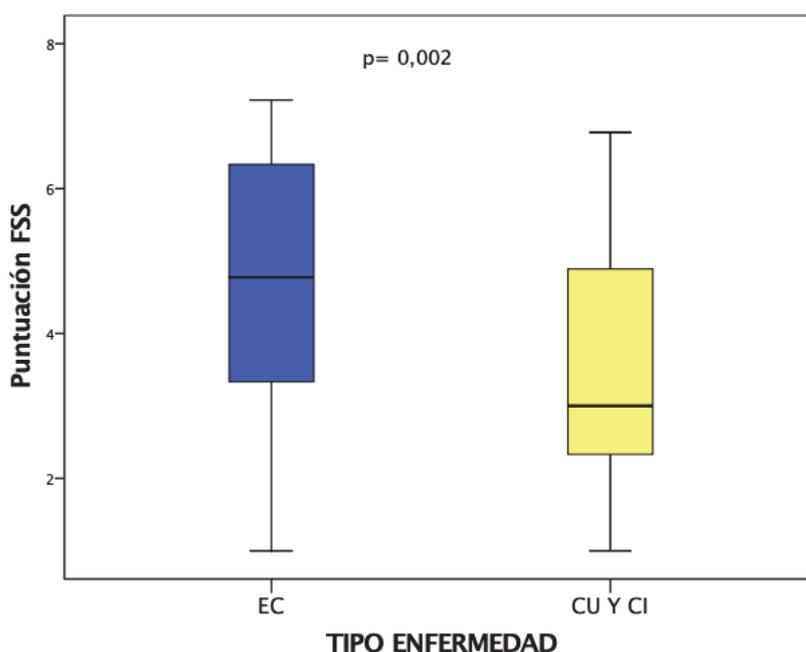
También analizamos si había diferencias según el tipo de enfermedad en el hábito tabáquico, la presencia de MEI, el empleo de anti-TNF, los niveles de 25(OH)D, PCR y CPF. Observamos, de acuerdo con la literatura, que la prevalencia de fumadores activos fue mayor entre los pacientes con EC comparado con los que padecían CU (34,9% vs. 13,3%, $p = 0,018$). También encontramos diferencias en cuanto al empleo de antiTNF, siendo mayor en el subgrupo de pacientes con EC (50% vs. 11,1%), $p = <0,001$. Sin embargo, la presencia de MEI, las medianas de PCR y CPF y las medias de 25(OH)D fueron similares en ambos grupos.

Tabla 23. Resultados de salud basales en pacientes que recibieron tratamiento con vitamina D (n=89)	
IBDQ9¹ (DE)	47 (9,53).
IBDQ9 conversión (DE)	64,9 (9,190)
Perdido	1
Fatiga FSS² (RIQ)	4,22 (2,66-5,66).
FSS \geq 5 (%)	28 (31,5%)
Perdidos	6
GHQ-12³ binario (RIQ)	3 (0-5).
GHQ-12 ³ Likert (RIQ)	13 (8-17)
Perdidos	1
<i>DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico,¹IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9, ²FSS: Fatigue Severity Scale, ³GHQ-12: General Health Questionnaire.</i>	

El 67,4% de los pacientes presentaba una puntuación del IBDQ-9 ≥ 60 . La mediana en la puntuación de la escala de fatiga FSS fue de 4,22 (RIQ: 2,66-5,66), presentando un score ≥ 5 el 31,5 % de los pacientes. En el cuestionario GHQ-12 la mediana según el sistema de puntuación binario fue de 3 (RIQ: 0-5).

No registramos diferencias entre los pacientes con EC y CU en las medias de puntuación de IBDQ-9 ($p=0,64$) ni en las medianas del cuestionario GHQ-12. Sin embargo, los pacientes con EC sí presentaron mayor puntuación en la escala de severidad de fatiga FSS, con una mediana de 4,77 (RIQ: 3,3-6,3) mientras que en los pacientes con CU era de 3 (RIQ: 2,2-4,9), $p=0,002$ (figura 53).

Figura 53. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS según el tipo de enfermedad.



FSS: Fatigue Severity Scale, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada.

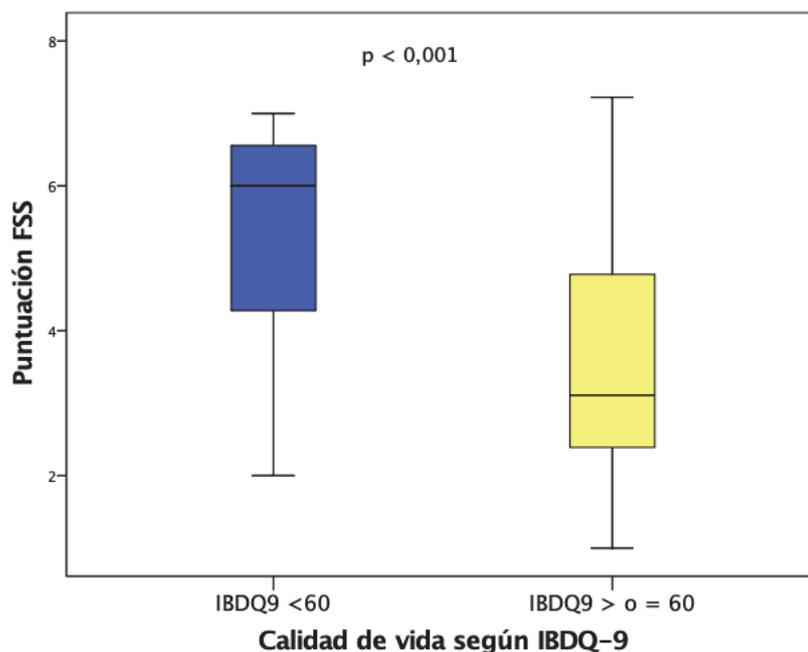
También analizamos la relación entre la actividad clínica y la puntuación en estos cuestionarios, encontrando una relación entre la actividad y el índice IBDQ-9, de manera que los pacientes con actividad presentaron una media en este índice de 58,53 (DE=7,9) mientras que la de los pacientes en remisión fue de 67,1 (D=9,6), $p < 0,001$. Sin embargo, no hallamos asociación entre la actividad clínica y el cuestionario de fatiga FSS ($p = 0,27$) ni el de GHQ-12 ($p = 0,076$).

Al estratificar la actividad por los parámetros biológicos encontramos que no hubo diferencias en el IBDQ-9, FSS ni GHQ-12 según si la PCR era mayor o menor de 0,5

mg/dl ($p=0,2$, $0,2$ y $0,9$ respectivamente). Sin embargo, los pacientes con $CPF \geq 250$ mcg/g sí tuvieron peor puntuación en el IBDQ-9, siendo la media en ellos de $62,9$ ($DE=9,2$) mientras que la de los pacientes con $CPF < 250$ fue de $67,6$ ($DE=9,3$), $p = 0,03$. Pero no registramos diferencias en las medianas de FSS ni de GHQ-12 estratificado por CPF ($p= 0,2$ y $0,5$ respectivamente).

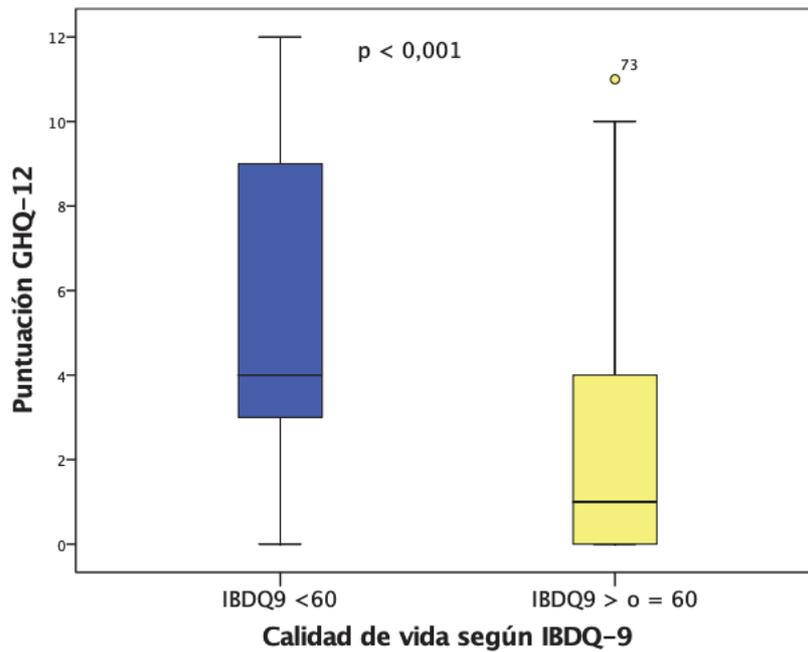
También encontramos que los pacientes con peor calidad de vida ($IBDQ-9 < 60$) tenían más fatiga y distrés psicológico. La mediana en el score FSS en los pacientes con $IBDQ9 < 60$ fue de 6 (RIQ: $4,2-6,5$), mientras que en los que tenían mejor calidad de vida fue de $3,1$ (RIQ: $2,3-4,7$), $p < 0,001$ (figura 54). La mediana en el cuestionario GHQ-12 en los pacientes con $IBDQ9 < 60$ fue de 4 (RIQ: $3-10$), vs. 1 (RIQ: $0-4$) en los pacientes con buena calidad de vida, $p < 0,001$ (figura 55). Además, los pacientes con fatiga ($FSS \geq 5$) también tenían más distrés, dado que la mediana del GHQ-12 en este grupo fue de $4,5$ (RIQ: $1,5-10$) vs. 1 (RIQ: $0-4$), en los pacientes sin fatiga ($FSS < 5$), $p=0,002$ (figura 56).

Figura 54. Gráfico de cajas de la puntuación de FSS según la calidad de vida medida con el cuestionario IBDQ-9.



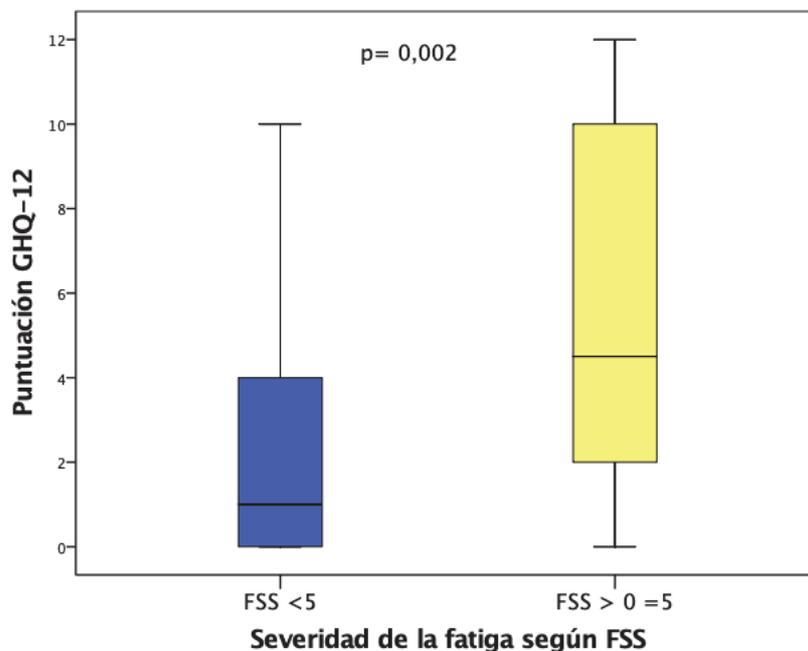
IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9, FSS: Fatigue Severity Scale.

Figura 55. Gráfico de cajas de la puntuación de GHQ-12 según la calidad de vida medida con el cuestionario IBDQ-9.



IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9, GHQ-12: General Health Questionnaire.

Figura 56. Gráfico de cajas de la puntuación de GHQ-12 según la severidad de la fatiga medida con FSS.

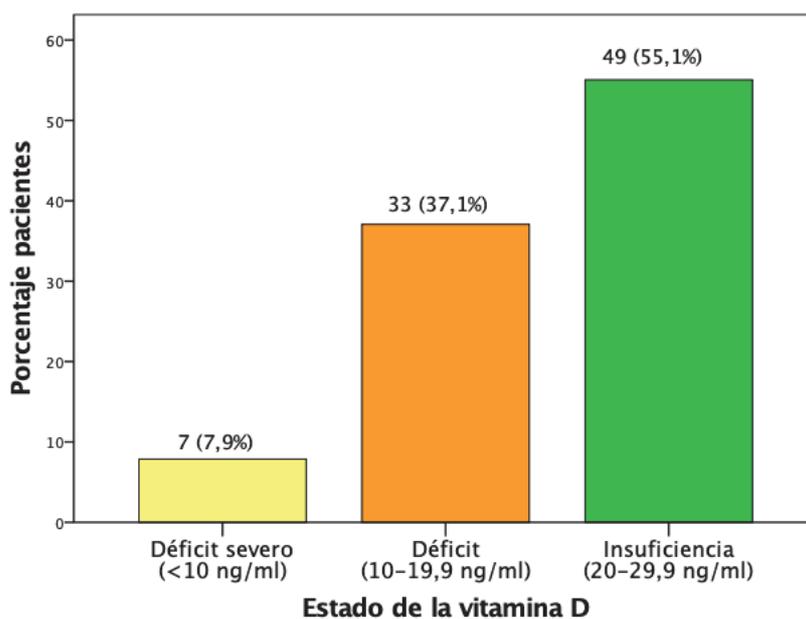


GHQ-12: General Health Questionnaire, FSS: Fatigue Severity Scale.

VI.2.2. Prevalencia de déficit severo, déficit e insuficiencia de vitamina D

El número de pacientes que recibieron tratamiento con déficit severo de vitamina D fue de 7 (7,9%) y el de déficit fue de 33 (37,1%). El grupo mayoritario fue el de insuficiencia con 49 pacientes (55,1%) (figura 57).

Figura 57. Prevalencia de las diferentes categorías del estado de vitamina D en los pacientes que recibieron tratamiento.



VI.2.3. Diferentes regímenes de tratamiento con vitamina D: descripción y número de pacientes

En el presente trabajo los pacientes recibieron calcifediol oral en diferentes formas de administración (cápsulas o ampollas choque) y con distintas pautas posológicas (de forma continuada o en forma de pulsos). Las cápsulas de calcifediol empleadas fueron de 0,266 mg (16.000 UI) y las ampollas de 3 mg (180.000 UI). A continuación, se detallan los distintos regímenes utilizados y el número de pacientes por régimen (figura 58).

- **Régimen 1:** 1 Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 2 meses del estudio (supone un total de 6 mg al final de los 6 meses, pero recibido la mitad al inicio y la otra mitad a los 60 días, ambas antes de la segunda determinación analítica a los 90 días): 20 pacientes.
- **Régimen 2:** 1 Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 3 meses del estudio (supone un total de 6 mg al final de los 6 meses, pero recibido la mitad al inicio y la otra mitad

a los 90 días, después de la segunda determinación analítica): 24 pacientes. Se excluyeron 5 pacientes del análisis del objetivo principal por no disponer de la determinación analítica en los tres momentos del estudio.

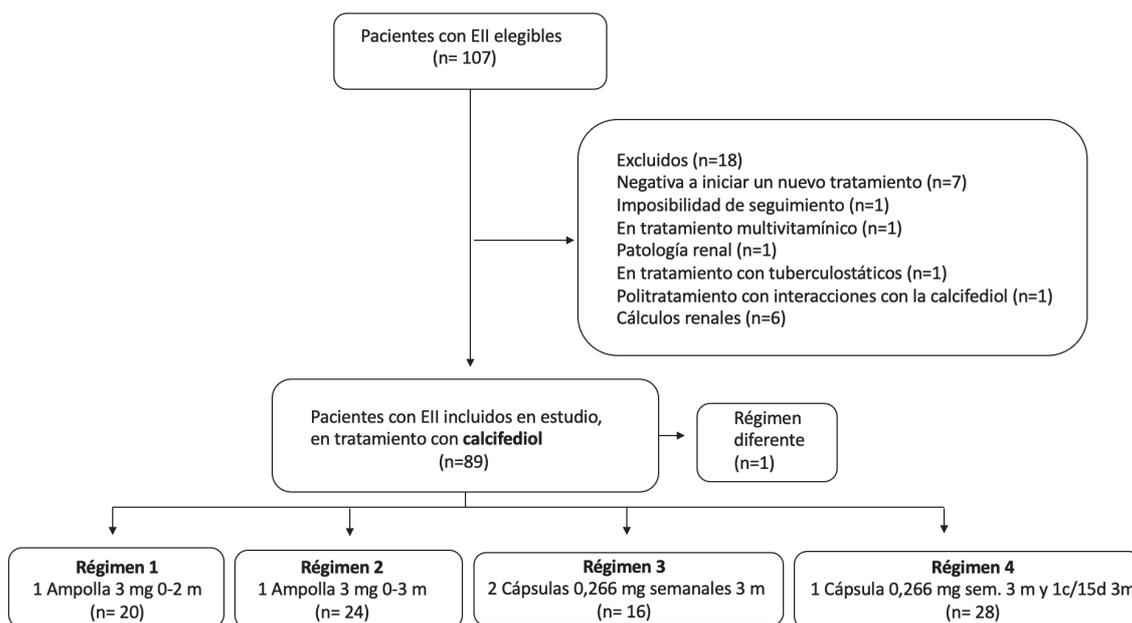
- **Régimen 3:** 2 Cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses (supone un total de 6,38 mg al final de los 6 meses, pero únicamente recibido durante los primeros 3 meses): 16 pacientes. Un paciente se excluyó del análisis del objetivo principal por no disponer de la determinación analítica en los tres momentos del estudio.
- **Régimen 4:** 1 Cápsula calcifediol 0,266 mg semanal durante 3 meses y luego 1 cápsula cada 15 días (supone un total de 4,78 mg de calcifediol al final de los 6 meses): 28 pacientes. Se excluyeron 2 pacientes del análisis del objetivo principal por no disponer de la determinación analítica en los tres momentos del estudio.

Por lo tanto, el total de pacientes que disponían de las tres determinaciones analíticas y que recibieron cualquiera de los 4 regímenes de tratamiento fue de 80.

Los regímenes con toda la dosis de tratamiento en los primeros 3 meses (número 1 y 3) corresponden a los pacientes que habían iniciado el tratamiento de forma retrospectiva, de modo que al apreciar niveles de 25(OH)D en general bastantes altos en la determinación analítica al tercer mes se optó por no dar más dosis en el segundo trimestre del estudio, así como indicar a los nuevos pacientes que iniciaban el tratamiento de forma prospectiva regímenes con dosis más espaciadas (número 2 y 4). En total de forma retrospectiva habían iniciado el tratamiento 45 pacientes: todos los del régimen 1 (n=20) y 3 (n=16), pero también del 2 (n=5) y 4 (n=3). Empezaron el tratamiento de forma prospectiva 44 pacientes: n=19 del régimen 2 y n=25 del 4.

El análisis de los datos se realizó en función de los tipos de tratamiento independientemente de si iniciaron el tratamiento de forma retrospectiva o prospectiva.

Figura 58. Diagrama de flujo de pacientes evaluados en el estudio de tratamiento con calcifediol.



VI.2.4. Resultado del objetivo principal

Objetivo principal: **“Evaluar los cambios en las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D a los 3 y 6 meses en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben tratamiento con vitamina D: régimen de forma continuada comparado con tratamiento en forma de pulsos”**.

Se ha comparado principalmente el régimen 1 con el 3 y el 2 con el 4, ya que en el 1 y 3 se administra toda la dosis de tratamiento en el primer trimestre en forma de pulsos o continuada respectivamente y en el 2 y 4 se espacia la dosis durante los 6 meses también en forma de pulsos o continuada respectivamente.

Para analizar el objetivo principal se ha utilizado la ANOVA Mixta para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de 25(OH)D en el transcurso de los 6 meses de seguimiento y si en estas ha influido el tipo de tratamiento utilizado. No se encontraron valores atípicos significativos y al ser la muestra global mayor de 30 asumimos la distribución normal aplicando el teorema central del límite. En las comparaciones de los distintos tratamientos se cumplían los supuestos de homogeneidad de varianzas y de igualdad de covarianzas o en caso de que no se cumplieren al realizar transformaciones logarítmicas sí se cumplieron. En aquellas comparaciones en las que no se cumplía el supuesto de esfericidad se recurrió a la prueba de corrección o de ajuste que presentaba mayor valor en la potencia observada.

También se realizaron comparaciones múltiples por pares con la corrección de Bonferroni.

1) Comparación del régimen 1 (en forma de pulsos: Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 2 meses del estudio, n=20) **y 3** (continuado: 2 Cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses, n=15) (figura 59).

No se cumplió el supuesto de esfericidad de Mauchly ($p= 0,019$) por lo que se recurrió a la corrección o prueba de ajuste de Huyn-Feldt. El valor de Epsilon fue 0,884 de acuerdo con el cálculo de dicha prueba de ajuste y se utilizó, por tanto, para corregir el valor de la ANOVA mixta.

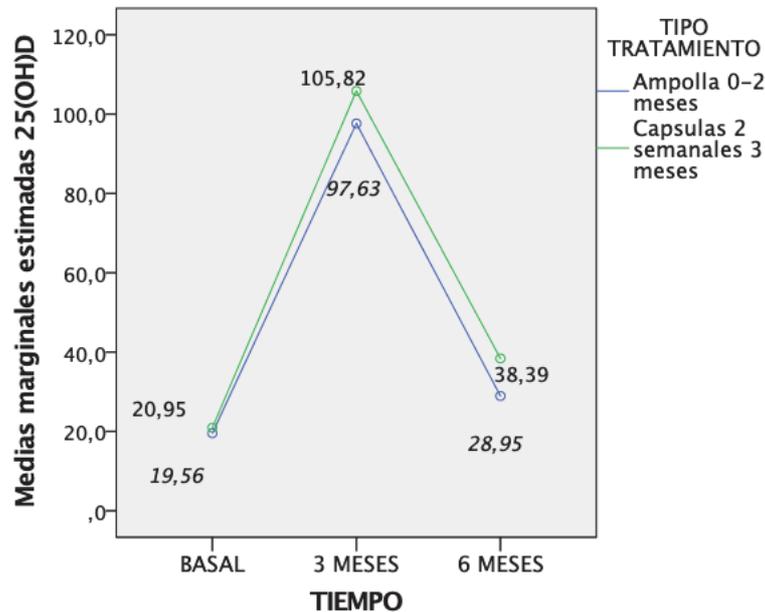
No se apreció una interacción significativa de los factores grupo de tratamiento y tiempo en la variable vitamina D, $F(1,76; 58) 0,31$, $p 0,706$, parcial $\eta^2= 0,009$. Sin embargo sí que registramos un efecto significativo del tiempo sobre las concentraciones de 25(OH)D: $F(1,76;58)=127,32$, $p <0,001$, parcial $\eta^2= 0,794$.

Por lo tanto, ambos tratamientos modificaron de forma significativa las concentraciones de 25(OH)D en los tres momentos del estudio independientemente del tipo de tratamiento.

Al realizar comparaciones múltiples por pares no encontramos diferencias significativas entre los dos tratamientos en las concentraciones de 25(OH)D, ni a nivel basal ni a los 3 ni 6 meses ($p > 0,05$). Al comparar cada tratamiento por cada momento de medición de 25(OH)D apreciamos en el tratamiento 1 (ampollas 0-2) diferencias significativas ($p <0,05$) cuando se comparaba la determinación basal (media: 19,56, DE=6,32 ng/ml) y a los 3 meses (media 97,63, DE=39,2 ng/ml) y al comparar la determinación a los 3 y 6 meses (media: 28,95, DE=24,2 ng/ml). Sin embargo, las diferencias no fueron significativas entre el momento 1 y 3 (determinación basal y a los 6 meses).

Por otra parte, en el tratamiento 3 (2 cápsulas semanales 3 meses) las diferencias fueron significativas al comparar todos los momentos, siendo la media de 25(OH)D a nivel basal de 20,95 (DE= 6,5) ng/ml, a los 3 meses de 105,82 (DE= 30,7) ng/ml y a los 6 meses de 38,39 (DE= 23,7) ng/ml.

Figura 59. Medias marginales estimadas de 25(OH)D en los tres momentos de análisis distribuidos por el tipo de tratamiento (1 y 3).



2) Comparación del régimen 2 (en forma de pulsos: Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 3 meses del estudio, n=19) **y 4** (continuado: 1 Cápsula calcifediol 0,266 mg semanal durante 3 meses y luego 1 cápsula cada 15 días, n=26) (figura 60).

Se apreció una interacción significativa de los factores grupo de tratamiento y tiempo sobre las concentraciones de 25(OH)D, $F(2, 86) = 13,182$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,235$.

Existe un efecto principal significativo del grupo de tratamiento en las concentraciones de 25(OH)D, $F(1,43) = 368,181$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,895$, así como del tiempo sobre las concentraciones de dicha vitamina, $F(2, 86) = 35,338$, $p < 0,001$, parcial $\eta^2 = 0,451$.

Se realizaron comparaciones múltiples por pares y obtuvimos **diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos a los tres meses** ($p < 0,001$), dado que la concentración de 25(OH)D con el tratamiento 2 (ampollas 0-3) fue de 31,45 (DE=10,38) ng/ml y con el tratamiento 4 (cápsulas de forma continua) de 63,91 (DE= 28,07) ng/ml, sin diferencias en los otros momentos (figura 61: medianas de 25(OH)D a los 3 meses según el tipo de tratamiento). Al comparar los niveles de 25(OH)D de los 2 tratamientos por cada momento obtuvimos que con el tratamiento en forma de pulsos (2) hubo diferencias significativas entre la medición basal (19,64,

DE=6,04 ng/ml) y a los 6 meses (41,64, DE= 27,30 ng/ml), ($p < 0,001$) pero no entre otros momentos. Y con el tratamiento continuado de cápsulas (4) sí que obtuvimos diferencias en las concentraciones de 25(OH)D al comparar los tres momentos (basal: 19,33, DE= 6,15 ng/ml, a los 3 meses: 63,91 (DE= 28,07) ng/ml y a los 6 meses 43,43 (DE= 17,87) ng/ml, $p < 0,05$).

Figura 60. Medias marginales estimadas de 25(OH)D en los tres momentos de análisis distribuidos por el tipo de tratamiento (2 y 4).

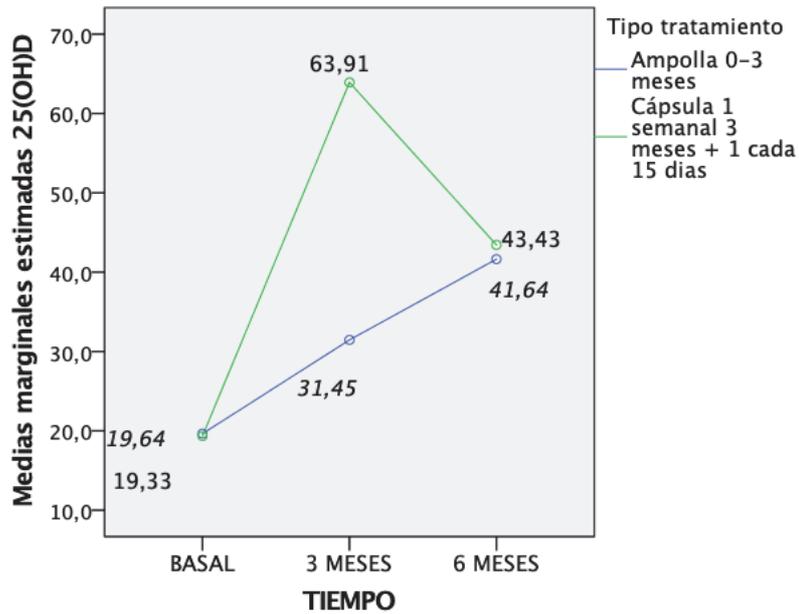
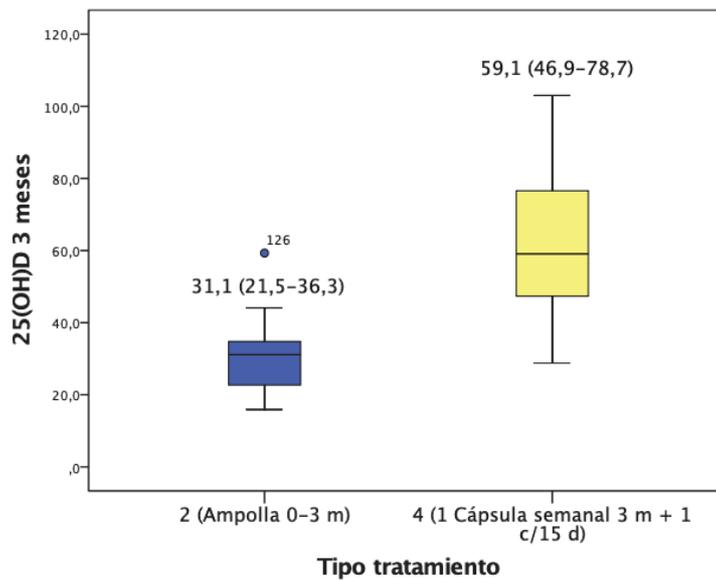


Figura 61. Gráfico de cajas de las concentraciones de 25(OH)D a los 3 meses de tratamiento en función del tipo de tratamiento (2 y 4).



En esta comparación el supuesto de homogeneidad de covarianzas no se cumplió ($p < 0,05$) y el de igualdad de varianzas tampoco se cumplió en todos los niveles ($p < 0,05$ a los 3 meses). Por este motivo también realizamos el análisis con transformaciones logarítmicas de la variable principal y obtuvimos las mismas diferencias significativas que sin dicha transformación además de diferentes medias ($p=0,002$) en las concentraciones de 25(OH)D con el tratamiento 2 (ampolla 0-3) entre la determinación basal (media con transformación logarítmica: 2,91, DE=0,39, sin ella: 19,64, DE=6,04 ng/ml) y a los 3 meses (media con transformación logarítmica: 3,4, DE=0,31, sin ella: 31,45, DE=10,38 ng/ml).

3) Comparación de los 4 tratamientos: 1 (pulsos: Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 2 meses del estudio, $n=20$), 2 (pulsos: Ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 3 meses del estudio, $n=19$), 3 (continuado: 2 Cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses, $n=15$) y 4 (continuado: 1 Cápsula calcifediol 0,266 mg semanal durante 3 meses y luego 1 cápsula cada 15 días, $n=26$) (figura 62).

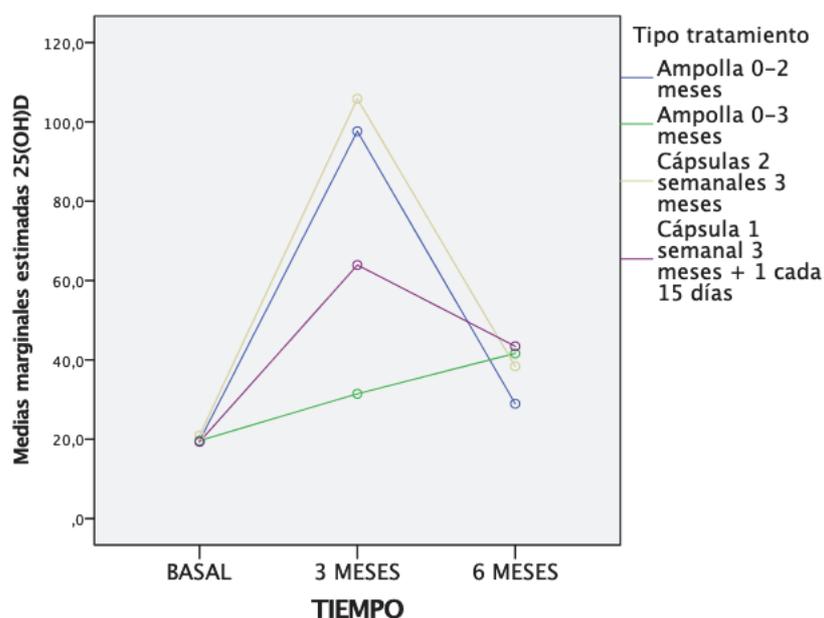
Realizamos también este análisis, obteniendo los mismos resultados que en las comparaciones previas más alguno más fruto de comparaciones entre otros regímenes.

A los tres meses, los tratamientos que alcanzaron mayores niveles de 25(OH)D fueron el 1 (ampollas 0-2) y el 3 (2 cápsulas semanales 3 meses) sin diferencias estadísticamente significativas entre éstos, pero sí cada uno de ellos con el resto de los tratamientos (1 con 2, 1 con 4, 3 con 2 y 3 con 4) y entre el 2 y el 4. El tratamiento que obtuvo cifras de 25(OH)D más bajas fue el 2 (ampolla 0-3). A los 6 meses no se apreció ninguna diferencia. Sin embargo, dado que de nuevo no se cumplió el supuesto de igualdad de covarianzas y de varianzas a los 3 meses realizamos también el análisis con la transformación logarítmica de las concentraciones de 25(OH)D. En este caso sí se apreció una diferencia significativa a los 6 meses entre el tratamiento que consiguió cifras más altas de vitamina D en ese momento, que fue el 4 y el que consiguió cifras más bajas, que fue el 1, $p=0,013$. La media a los 6 meses con el tratamiento 4, con transformación logarítmica fue de 3,67, DE=0,48 (sin ella: 43,43, DE=17,87 ng/ml) y con el tratamiento 1, con transformación logarítmica fue de 3,15, DE=0,64 (sin ella: 28,95, DE=24,26 ng/ml).

Los tratamientos con régimen continuado con cápsulas (3 y 4) presentaron diferencias entre los tres momentos, aunque con curvas distintas ya que el tratamiento 3 (2 cápsulas semanales 3 meses) presentó un ascenso rápido y marcado de las cifras de 25(OH)D a

los 3 meses, así como también un descenso acusado a los 6 meses, pero aún así mantuvo cifras a los 6 meses más altas que a nivel basal. El tratamiento 4 presentó una curva menos acusada, con un ascenso y descenso menos marcado y fue el régimen con mayores niveles de 25(OH)D a los 6 meses. Con el tratamiento 1 (ampollas 0-2) se produjo un ascenso muy marcado al tercer mes y un descenso también muy acusado al sexto mes de manera que entre la determinación basal y la última no hubo diferencias. Con el tratamiento 2 (ampollas 0-3) el ascenso en los niveles de 25(OH)D fue más lento y menos pronunciado con un aumento significativo entre la determinación basal y 3 meses y también entre la basal y 6 meses, pero no entre los 3 y 6 meses.

Figura 62. Medias marginales estimadas de 25(OH)D en los tres momentos de análisis distribuidos por cada uno de los 4 tipos de tratamiento.



4) Comparación de los regímenes en forma de pulsos (1 y 2, n= 39) y los regímenes en forma de cápsulas con pauta continuada (3 y 4, n= 41) (figura 63).

No se cumplió el supuesto de esfericidad de Mauchly ($p < 0,001$) por lo que se recurrió a la corrección o prueba de ajuste de Greenhouse-geisser. El valor de Epsilon fue 0,702 de acuerdo con el cálculo de dicha prueba de ajuste y se utilizó para corregir el valor de la ANOVA mixta.

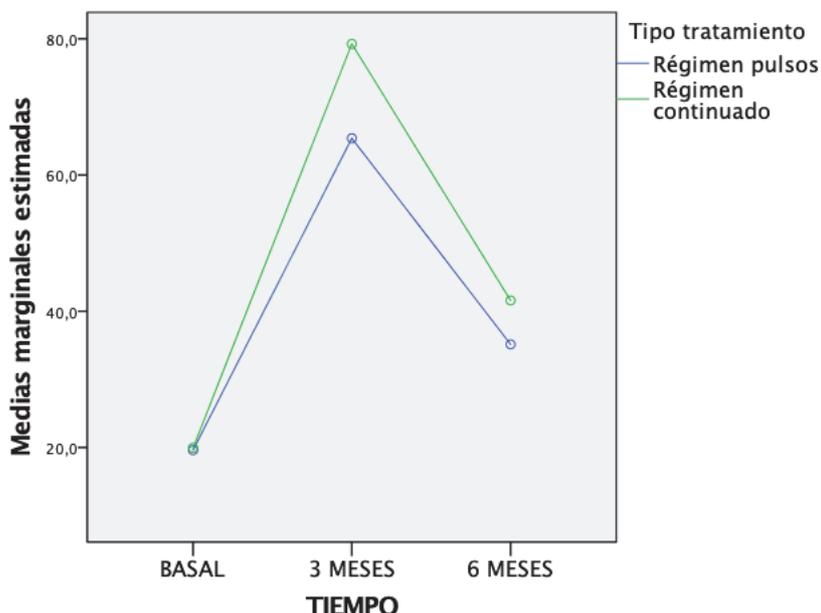
No se apreció una interacción significativa de los factores grupo de tratamiento y tiempo en la variable vitamina D, $F(1,4; 109,52) = 1,35$, $p = 0,256$, parcial $\eta^2 = 0,017$.

Sí se obtuvo un efecto significativo del tiempo sobre las concentraciones de 25(OH)D: $F(1,4;109,52) = 84,15$, $p < 0,001$, $\text{parcial } \eta^2 = 0,519$ de manera que éstas cambiaron de forma significativa a lo largo de las tres determinaciones que realizamos.

Por lo tanto, los dos regímenes de tratamiento modificaron las concentraciones de 25(OH)D a lo largo del tiempo, aunque sin diferencias entre ellos.

Al realizar comparaciones múltiples por pares no encontramos diferencias entre los dos tratamientos en las concentraciones de 25(OH)D en ninguno de los tres momentos ($p > 0,05$). Sin embargo, cada tratamiento presentó cambios significativos al comparar cada uno de los momentos de medición de 25(OH)D ($p < 0,001$). Con el régimen de pulsos las medias en los niveles de 25(OH)D fueron de 19,6 (DE=6,1), 65,3 (DE=44), 35,1 (DE=26,2) ng/ml, a nivel basal, 3 y 6 meses respectivamente. Con el régimen de pauta continuada las medias fueron de 19,9 (DE=6,2), 79,2 (DE= 35,2), 41,5 (DE=20) ng/ml, también a nivel basal, 3 y 6 meses respectivamente.

Figura 63. Medias marginales estimadas de 25(OH)D en los tres momentos de análisis distribuidos por cada uno de los regímenes que se comparan (pulsos vs. continuado).



Régimen de pulsos engloba tratamiento 1 (ampolla calcifediol 3 mg 0-2 meses) y 2 (ampolla calcifediol 3 mg 0-3 meses).

Régimen continuado engloba tratamiento 3 (2 cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales 3 meses) y 4 (1 cápsula calcifediol 0,266 mg semanal 3 meses + 1 cápsula c/15 días 3 meses)

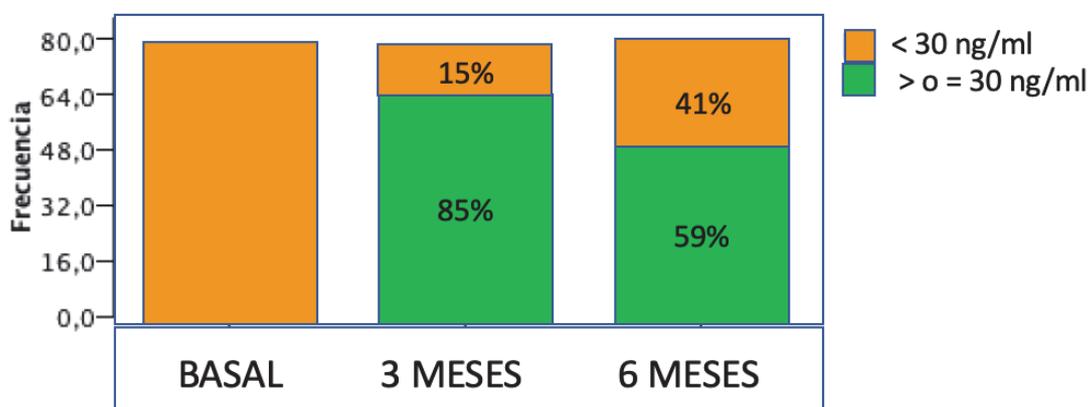
En esta comparación el supuesto de igualdad de varianzas (Levene) no se cumplió en todos los niveles ($p < 0,05$ a los 3 meses). Por este motivo también realizamos el análisis con transformaciones logarítmicas de la variable principal, aunque en este caso seguía sin cumplirse el supuesto de igualdad de varianzas a los 3 meses y además tampoco se cumplía el de igualdad de covarianzas ni el de esfericidad de Mauchly. La diferencia con respecto a esta prueba sin las transformaciones es que aquí con las comparaciones por parejas sí que sale que hay diferencias significativas ($p=0,02$) en las concentraciones de 25(OH) entre los dos tratamientos a los 3 meses.

VI.2.5. Comparación de la proporción de pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D ≥ 30 ng/ml a los 3 y 6 meses

Para comparar la proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones de 25 (OH)D ≥ 30 ng/ml a los 3 y 6 meses y también compararlo con el momento basal se utilizó la prueba Q de Cochran y se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

En el conjunto global de los 80 pacientes con EII que iniciaron tratamiento con cualquier régimen de tratamiento con vitamina D y de los que disponíamos de concentraciones de 25(OH)D en los tres momentos del estudio obtuvimos diferencias significativas entre las tres determinaciones analíticas ($p < 0,05$: $p < 0,001$ entre basal y 3 meses y entre basal y 6 meses y $p = 0,008$ entre 3 y 6 meses). La proporción de pacientes con cifras de 25 (OH)D ≥ 30 ng/ml subió de 0% en el momento basal a 85% a los 3 meses y descendió a 59% a los 6 meses (figura 64).

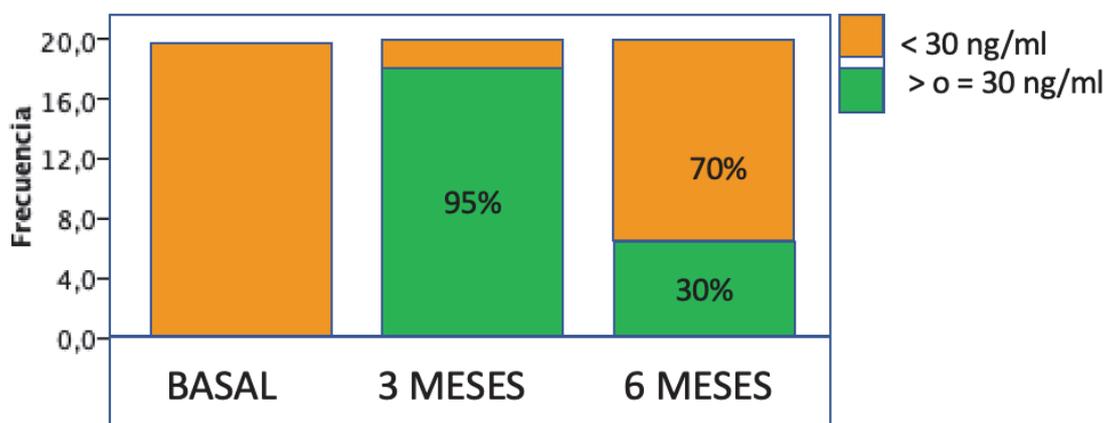
Figura 64. Proporción de pacientes que recibieron cualquier tratamiento con vitamina D con niveles de 25(OH)D $< \geq 30$ ng/ml en el momento basal, a los 3 y 6 meses.



También analizamos dichas proporciones en cada subgrupo de pacientes según el tipo de tratamiento que recibió:

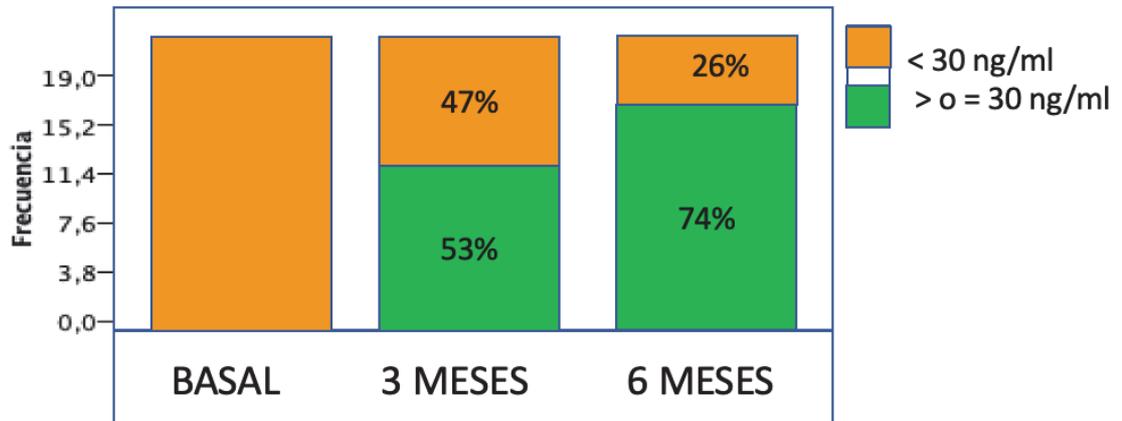
- **Tratamiento 1 (ampolla 3 mg 0-2 meses):** la proporción de pacientes con niveles óptimos de vitamina D ascendió a 95% a los 3 meses y descendió a 30% a los 6 meses, siendo las diferencias significativas entre el momento basal y 3 meses ($p < 0,001$) y entre 3 y 6 meses ($p = 0,001$), pero no entre momento basal y 6 meses ($p = 0,301$) (figura 65). Sin embargo, esta última comparación sí alcanzó la significación estadística con la prueba de McNemar ($p = 0,031$).

Figura 65. Proporción de pacientes que recibieron el tratamiento 1 (ampolla 0-2 meses) con niveles de 25(OH)D $<$ y \geq 30 ng/ml en el momento basal, a los 3 y 6 meses.



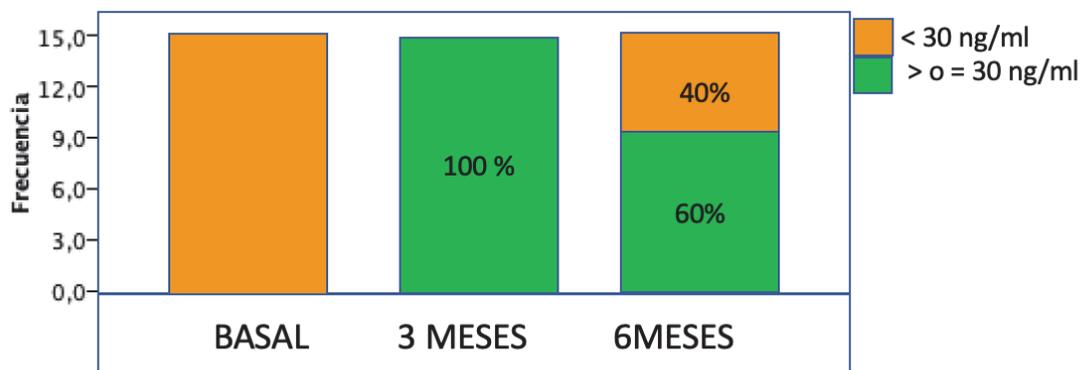
- **Tratamiento 2 (ampolla 3 mg 0-3 meses):** en este caso a los 3 meses aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzaron niveles suficientes de vitamina D y a los 6 meses el porcentaje subió a 74%. Las diferencias fueron significativas entre momento basal y 3 meses ($p = 0,003$) y entre el momento basal y 6 meses ($p < 0,001$) (figura 66).

Figura 66. Proporción de pacientes que recibieron el tratamiento 2 (ampolla 0-3 meses) con niveles de 25(OH)D < y ≥ 30 ng/ml en el momento basal, a los 3 y 6 meses.



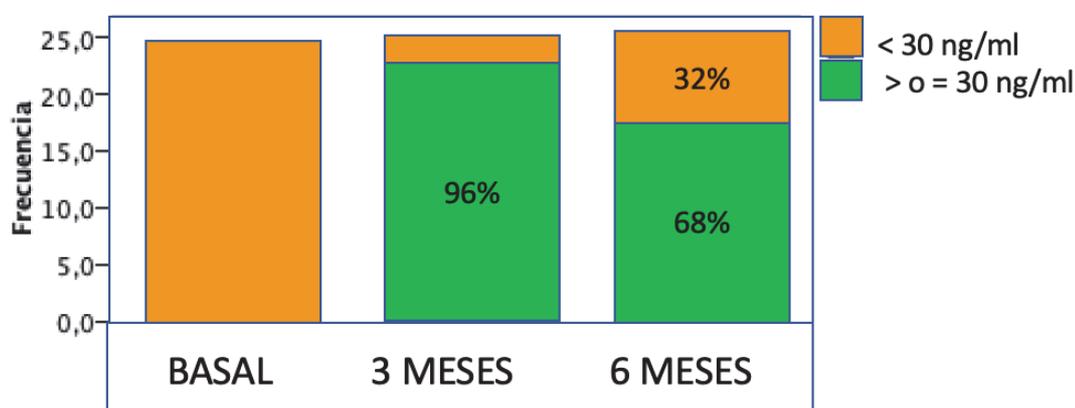
- **Tratamiento 3 (2 cápsulas 0,266 mg semanales durante 3 meses):** todos los pacientes alcanzaron cifras óptimas de vitamina D a los 3 meses, sin embargo, a los 6 meses el 40% no consiguió mantener estas cifras. Las diferencias fueron significativas entre momento basal y 3 meses ($p < 0,001$), entre el momento basal y 6 meses ($p < 0,001$), pero no entre 3 y 6 meses ($p = 0,24$) (figura 67). Sin embargo, esta última comparación sí que alcanzó la significación estadística con la prueba de McNemar ($p = 0,031$).

Figura 67. Proporción de pacientes que recibieron el tratamiento 3 (2 cápsulas semanales durante 3 meses) con niveles de 25(OH)D < y ≥ 30 ng/ml en el momento basal, a los 3 y 6 meses.



- **Tratamiento 4 (1 cápsula 0,266 mg semanal durante 3 meses seguida de 1 cápsula cada 15 días durante otros 3 meses):** casi todos los pacientes (96%) consiguieron cifras adecuadas de 25(OH)D a los 3 meses y también una proporción elevada (68%) de los mismos consiguieron mantener estas cifras a los 6 meses. Las diferencias fueron significativas entre momento basal y 3 meses ($p=0,000$), entre momento basal y 6 meses ($p=0,013$), pero no entre 3 y 6 meses ($p=0,173$) (figura 68). Sin embargo, esta última comparación de nuevo sí que alcanzó la significación estadística con la prueba de McNemar ($p=0,016$).

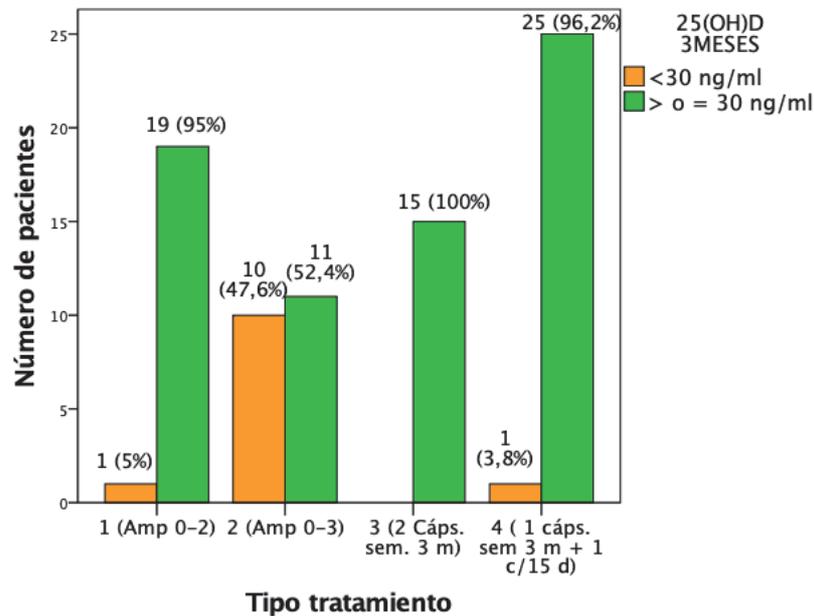
Figura 68. Proporción de pacientes que recibieron el tratamiento 4 (1 cápsula semanal 3 meses seguida de 1 c/15 días) con niveles de 25(OH)D < y \geq 30 ng/ml en el momento basal, a los 3 y 6 meses.



También comparamos por separado a los 3 y 6 meses la proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones de 25(OH)D óptimas en función del tipo de tratamiento mediante la prueba de chi cuadrado o test de Fisher según correspondiese. En este caso se analizaron 82 pacientes en los dos momentos.

En la figura 69 se aprecia como a los 3 meses, salvo con el tratamiento 2 (ampolla 3 mg a los 0 y 3 meses), casi el 100 % de los pacientes alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml. Sin embargo, con el tratamiento 2 el 47,6% permaneció con concentraciones subóptimas. Obviamente no encontramos significación estadística al comparar el tratamiento 1 con el 3 ($p=0,571$), pero sí al comparar el 2 con el 4 ($p < 0,001$).

Figura 69. Proporción de pacientes con niveles óptimos y subóptimos de 25(OH)D a los tres meses de seguimiento según el tipo de tratamiento.

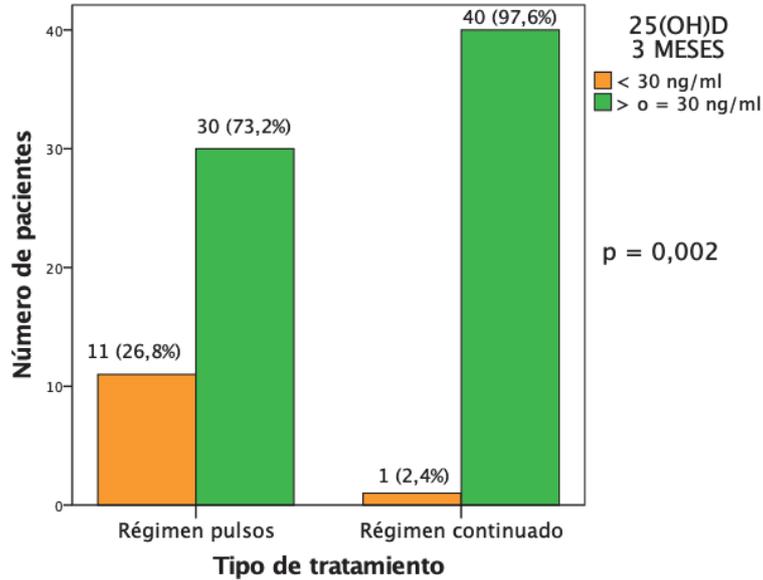


De nuevo comparamos a nivel global el régimen en forma de pulsos (tratamientos 1 y 2) con el régimen en forma de cápsulas con pauta continuada (3 y 4), obteniendo diferencias significativas ($p=0,002$), ya que prácticamente el 100 % de los pacientes con el régimen continuado obtuvieron niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses frente a un 73,2% con el régimen de pulsos (figura 70).

A los 6 meses comparando los cuatro tratamientos entre sí obtuvimos una $p=0,016$. Sin embargo, la diferencia relevante fue entre el tratamiento 1 (ampolla choque 3 mg a los 0 y 2 meses) con el resto, dado que con este régimen el 70 % de los pacientes volvieron a tener concentraciones de 25(OH)D subóptimas, mientras que con el resto de los regímenes esta proporción fue de alrededor del 30% (figura 71).

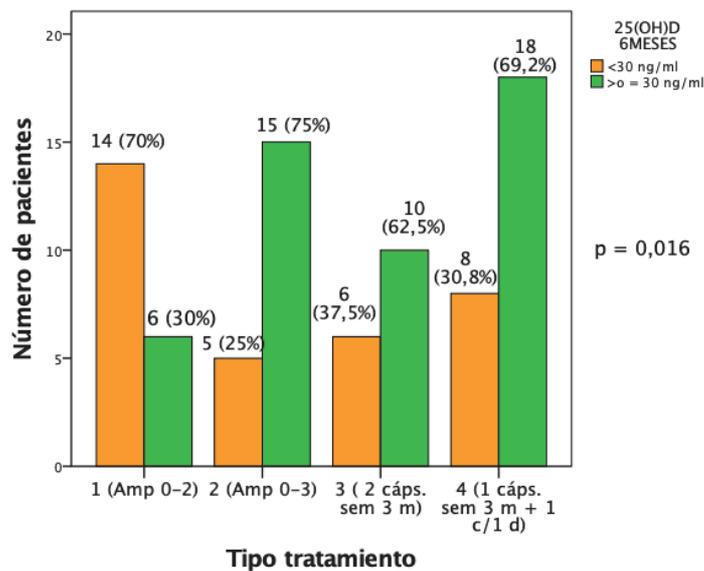
Por otra parte, al comparar a los 6 meses de forma global el régimen de pulsos con el continuado, aunque la proporción de pacientes con niveles óptimos de vitamina D fue menor con el primero (52,5%) que con el segundo (66,7%), no se alcanzó la significación estadística ($p = 0,191$).

Figura 70. Proporción de pacientes con niveles óptimos y subóptimos de 25(OH)D a los tres meses de seguimiento según el régimen de pulsos vs. continuado.



Régimen de pulsos engloba tratamiento 1 (ampolla calcifediol 3 mg 0-2 meses) y 2 (ampolla calcifediol 3 mg 0-3 meses). Régimen continuado engloba tratamiento 3 (2 cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales 3 meses) y 4 (1 cápsula calcifediol 0,266 mg semanal 3 meses + 1 cápsula c/15 días 3 meses).

Figura 71. Proporción de pacientes con niveles óptimos y subóptimos de 25(OH)D a los seis meses de seguimiento según el tipo de tratamiento.



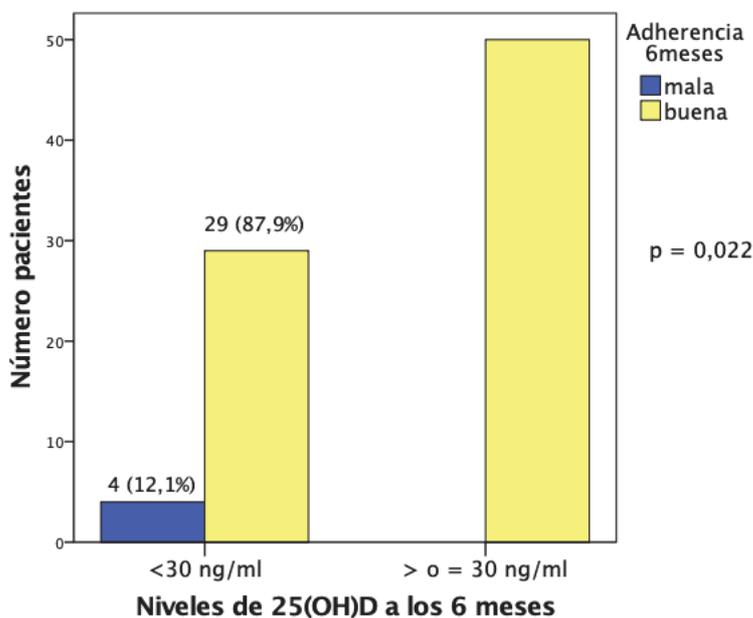
VI.2.6. Evaluación de la adherencia al tratamiento con vitamina D

Este parámetro se evaluó directamente preguntando durante la entrevista clínica de la visita de 3 y 6 meses si habían tomado la medicación exactamente como se les había indicado en la consulta previa. Para analizarlo agrupamos los pacientes según si estaban tomando vitamina D en forma de pulsos (ampollas choque 3 mg: tratamiento 1 y 2) o de forma continuada (cápsulas semanales 0,266 mg: tratamiento 3 y 4). Todos los pacientes que estaban en tratamiento en forma de pulsos con ampollas reflejaron buena adherencia (ningún olvido) en todo momento, mientras que durante el primer trimestre 3 pacientes (6,8%) que estaban en tratamiento con cápsulas (uno con el tratamiento 3 y dos con el 4) reconocieron algún olvido (mala adherencia) así como 4 (9%) durante el segundo trimestre (todos del tratamiento 4, ya que con el régimen 3 no tenían que tomar nada durante los últimos tres meses). Los 3 pacientes que se olvidaron alguna cápsula durante el primer trimestre aún así alcanzaron niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml a los tres meses, sin embargo, los 4 que no se adhirieron en el segundo trimestre tuvieron niveles subóptimos a los 6 meses ($p=0,022$) por lo que la mala adherencia en el segundo trimestre influyó en los niveles de 25(OH)D a los 6 meses (tabla 24 y figura 72).

Tabla 24. Adherencia y niveles 25(OH)D			
A los 3 meses			
Adherencia	25(OH)D <30 ng/ml (n=13)	25(OH)D \geq 30 ng/ml (n=70)	p-valor
Mala (%)	0 (0%)	3 (4,3%)	1 ^c
Buena (%)	13 (100%)	67 (95,7%)	
A los 6 meses			
Adherencia	Con 25(OH)D <30 ng/ml (n=33)	Con 25(OH)D \geq 30 ng/ml (n=50)	p-valor
Primer trimestre			0,56 ^c
Mala (%)	2 (6,1%)	1 (2%)	
Buena (%)	31 (93,9%)	49 (98%)	
Segundo trimestre			0,022^c
Mala (%)	4 (12,1%)	0	
Buena (%)	29 (87,9%)	50	

^c Test de Fisher

Figura 72. Número de pacientes con mala y buena adherencia en el segundo trimestre según los niveles de 25(OH)D a los 6 meses.



VI.2.7. Efectos secundarios relacionados con el tratamiento con vitamina D

Dos pacientes presentaron un episodio de cólico renoureteral no complicado durante el seguimiento. Ambos habían recibido tratamiento en forma de pulsos con ampollas choque 3mg. Uno de ellos estaba en tratamiento con el primer régimen (ampollas 0-2) y el episodio lo tuvo después de la segunda visita, tras tomar ambas ampollas. Los niveles de 25(OH)D fueron de 142 ng/ml al tercer mes, con cifras de calcio y fósforo dentro de rango normal (9 y 3,5 mg/dl respectivamente) pero con niveles de PTH bajas (8 pg/ml, cuando el límite inferior bajo es de 14 pg/ml). El otro paciente estaba con el segundo régimen (ampollas 0-3) y presentó el cólico nefrítico a los dos meses de la primera ampolla por lo que ya no se le dio la segunda. Los niveles de 25(OH)D fueron de 31,3 ng/ml al tercer mes y los de calcio, fósforo y PTH fueron normales (9,35 mg/dl, 3,1 mg/dl y 35 pg/ml, respectivamente). No se extrajo la tercera analítica del estudio. Ningún paciente presentó ningún otro efecto secundario clínico.

Sólo 5 pacientes presentaron concentraciones de 25(OH)D \geq 150 ng/ml a los 3 meses, cifras que se consideran toxicidad analítica. Dos estaban tomando el tratamiento 1 (ampolla choque 0-2), 2 el tratamiento 3 (2 cápsulas semanales 3 meses) y 1 el tratamiento 3 (1 cápsula semanal los primeros 3 meses). Sin embargo, ninguno reflejó

ningún efecto secundario y sólo uno de ellos tuvo mínima hipofosfatemia (2,2 mg/dl siendo el límite inferior bajo de 2,4) que se corrigió en la siguiente determinación. Ningún paciente presentó parámetros alterados de calcio ni de PTH. No hubo diferencias entre las medias de calcio entre los pacientes con 25(OH)D < 150 ng/ml (9,28, DE=0,36 mg/dl) y los que tenían niveles \geq 150 ng/ml (9,41, DE=0,41 mg/dl), $p=0,43$. Ni tampoco entre las medias de fósforo (4,14, DE=4,4 vs. 3,12, DE=0,83 mg/dl, $p=0,61$, en pacientes sin y con toxicidad analítica de vitamina D respectivamente) ni de PTH (39,9, DE=16,6 vs. 38,2, DE=9,6 pg/ml, $p=0,82$ en pacientes sin y con toxicidad analítica de vitamina D respectivamente).

A los 6 meses ningún paciente alcanzó concentraciones de 25(OH)D tóxicas.

Dado que fueron muy pocos los pacientes que alcanzaron cifras de 25(OH)D superiores a 150 ng/ml analizamos también el número de pacientes que tenían concentraciones \geq 100 ng/ml tanto a los 3 como a los 6 meses. A los 6 meses únicamente fueron dos pacientes, ambos en tratamiento con ampollas choque 3 mg, uno a los 0-2 meses (régimen 1) y otro a los 0-3 meses (régimen 2). Ambos refirieron que se habían tomado la medicación y se habían realizado la extracción analítica cuando les correspondía. Uno de ellos asoció cifra de PTH mínimamente baja (13 pg/ml). A los 3 meses fueron 22 pacientes los que presentaron niveles \geq 100 ng/ml, siendo la mayoría ($n=20$) los que recibieron toda la dosis de suplementos de vitamina D en el primer trimestre (12 seguían el tratamiento 1 de ampollas 0-2 meses y 8 el tratamiento 3 de 2 cápsulas semanales durante los 3 primeros meses). Sólo dos de estos pacientes estaba tomando el régimen 4 (1 cápsula semanal durante 3 meses seguida de 1 cada 15 días), $p<0,001$ (figura 73). Como ya hemos comentado uno de ellos sufrió un cólico nefrítico. Éste y otros dos pacientes presentaron niveles de PTH bajos (dos de 13 pg/ml y uno de 8 pg/ml). Ninguno presentó niveles alterados de calcio ni de fósforo. En este caso sí hubo diferencias significativas entre los niveles de PTH según los niveles de vitamina D, de manera que la media de PTH fue de 41,91 (DE=16,1) pg/ml en los pacientes con niveles de 25(OH)D < 100 ng/ml y de 32,5 (DE=13,9) pg/ml en los pacientes con niveles de 25(OH)D \geq 100 ng/ml, $p=0,021$. No encontramos diferencias significativas en las concentraciones de calcio ni fósforo. En las figuras 74 y 75 se reflejan las medianas y RIQ de calcio, fósforo y PTH en función de las concentraciones de 25(OH)D < y \geq 100 ng/ml a los 3 meses.

Figura 73. Número de pacientes con concentraciones de 25(OH)D $< o \geq 100$ ng/ml a los tres meses en función del tipo de tratamiento.

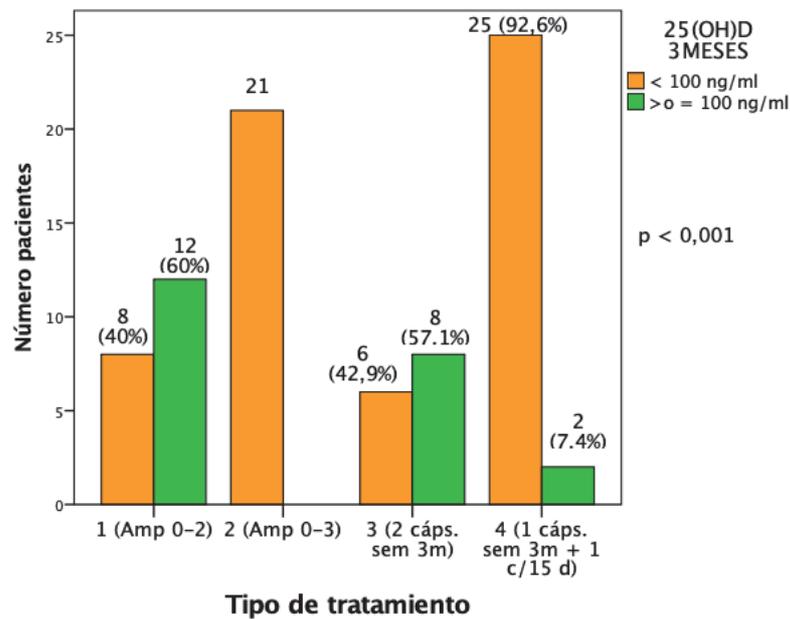


Figura 74. Gráfico de cajas de las concentraciones de calcio y fósforo en función de las concentraciones de 25(OH)D $< y \geq 100$ ng/ml a los 3 meses.

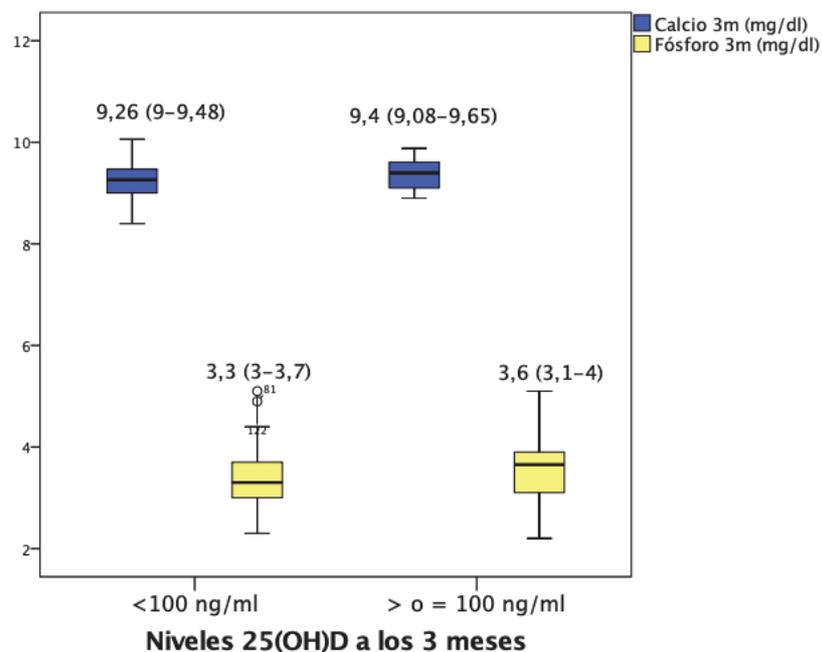
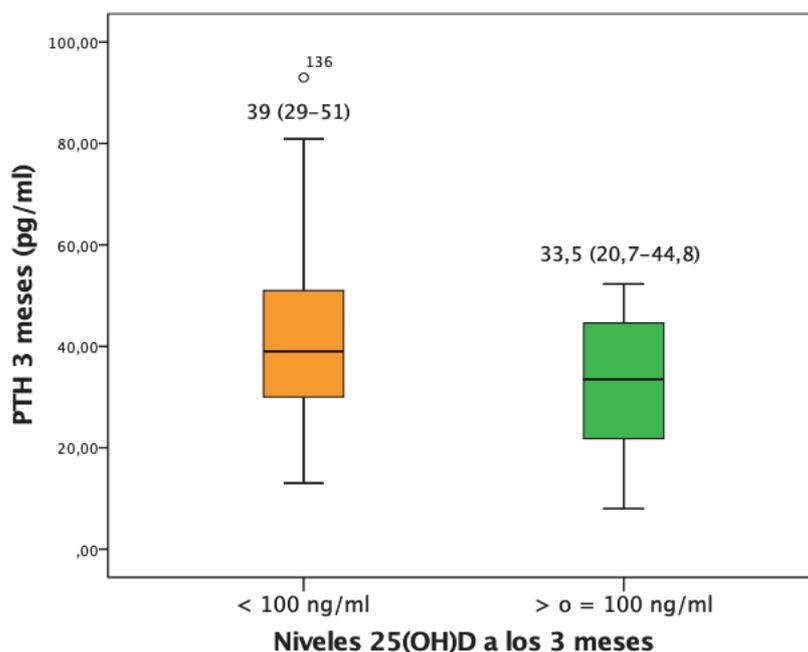


Figura 75. Gráfico de cajas de las concentraciones PTH en función de las concentraciones de 25(OH)D < y ≥ 100 ng/ml a los 3 meses.



VI.2.8. Análisis comparativo de las características sociodemográficas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según niveles óptimos o no de vitamina D a los 3 y 6 meses.

Las tablas 25 y 26 resumen las asociaciones de las variables sociodemográficas con la presencia o no de niveles óptimos de vitamina D a los 3 y 6 meses respectivamente.

Casi todas las variables sociodemográficas analizadas no influyeron en los niveles de 25(OH)D a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento. También comprobamos que el empleo de la fotoprotección que dijeron que usaban en el cuestionario al principio del estudio tampoco se relacionó con los niveles de 25(OH)D una vez iniciado el tratamiento con suplementos.

La estación de inicio de tratamiento no influyó en la presencia de niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses, sin embargo, sí influyó a los 6 meses ($p=0,024$). El inicio de tratamiento en otoño fue claramente superior entre los pacientes con niveles subóptimos, siendo del 60,6% en este grupo comparado con el 32% en los pacientes con niveles óptimos. Sin embargo esta asociación no es real y actúa como factor confusor dado que existe una asociación entre la estación del año de inicio de tratamiento y determinados regímenes, en concreto entre la estación de otoño y los tratamientos 1 y 3 ($p<0,001$) (figura 76). Todos los pacientes en tratamiento con los

regímenes 1 y 3 iniciaron el tratamiento en otoño e invierno, sobre todo en otoño (83,3%). Recordamos que con estos tratamientos se tomaba toda la dosis de tratamiento en los primeros tres meses y alcanzaban las cifras menores de 25(OH)D a los 6 meses, así como las menores proporciones de niveles óptimos.

Tabla 25. Características sociodemográficas en pacientes que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses de tratamiento (n=83)

	25(OH)D <30 ng/ml (n=13)	25(OH)D ≥ 30 ng/ml (n=70)	p-valor
Edad (DE)	38,62 (8,52)	43,57 (13,21)	0,198 ^a
Sexo, hombres (%)	10 (76,9 %)	37 (52,9 %)	0,108 ^b
IMC (DE)	29,92 (6,98)	26,32 (4,86)	0,025^a
Nacionalidad			
Española (%)	12 (92,3 %)	63 (90 %)	1 ^c
No española (%)	1 (7,7 %)	7 (10 %)	
Tabaquismo			
Fumador actual (%)	3 (25%)	16 (22,9 %)	0,96 ^b
No fumador (%)	7 (58,3%)	40 (57,1%)	
Exfumador (%)	2 (16,7%)	14 (20%)	
Perdido	1		
Fototipo de piel,			
Clara I,II, III (%)	7 (53,8%)	52 (76,5%)	0,093 ^b
Oscura IV, V, VI (%)	6 (46,2%)	16 (23,5%)	
Perdidos		2	
Estación inicio tratamiento			
Otoño (%)	2 (15,4%)	32 (45,7%)	0,123 ^b
Invierno (%)	8 (61,5%)	27 (38,6%)	
Primavera (%)	3 (23,1%)	11 (15,7%)	

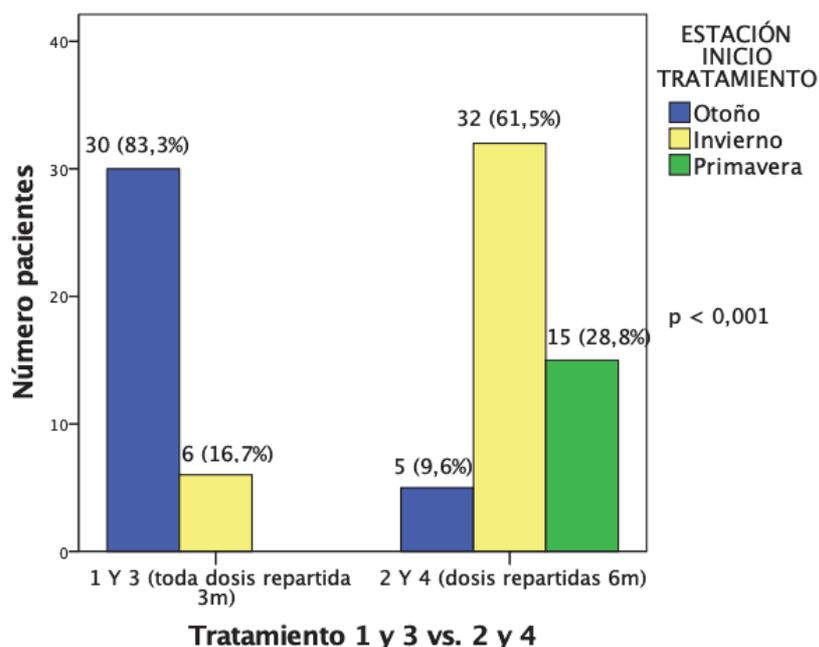
DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher

Tabla 26. Características sociodemográficas en pacientes que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 6 meses de tratamiento (n=83)

	25(OH)D <30 ng/ml (n=33)	25(OH)D ≥ 30 ng/ml (n=50)	p-valor
Edad (DE)	40 (12,4)	44,34 (12,7)	0,129 ^a
Sexo, hombres (%)	17 (51,7 %)	32 (64 %)	0,258 ^b
IMC (DE)	26,47 (4,71)	27,27 (5,7)	0,509 ^a
País			
España (%)	28 (84,8 %)	47 (94 %)	0,255 ^c
Marruecos (%)	5 (15,2 %)	3 (6 %)	
Tabaquismo,			
Fumador actual (%)	10 (31,3%)	10 (20 %)	0,47 ^b
No fumador (%)	16 (50%)	31 (62%)	
Exfumador (%)	6 (18,8%)	9 (18%)	
Perdido	1		
Fototipo de piel			
Clara I,II, III (%)	22 (68,8%)	36 (73,5%)	0,596 ^b
Oscura IV, V, VI (%)	10 (31,3%)	13 (26,5%)	
Perdidos	1	1	
Estación inicio tratamiento			
Otoño (%)	20 (60,6%)	16 (32%)	0,024^b
Invierno (%)	8 (24,2%)	26 (52%)	
Primavera (%)	5 (15,2%)	8 (16%)	

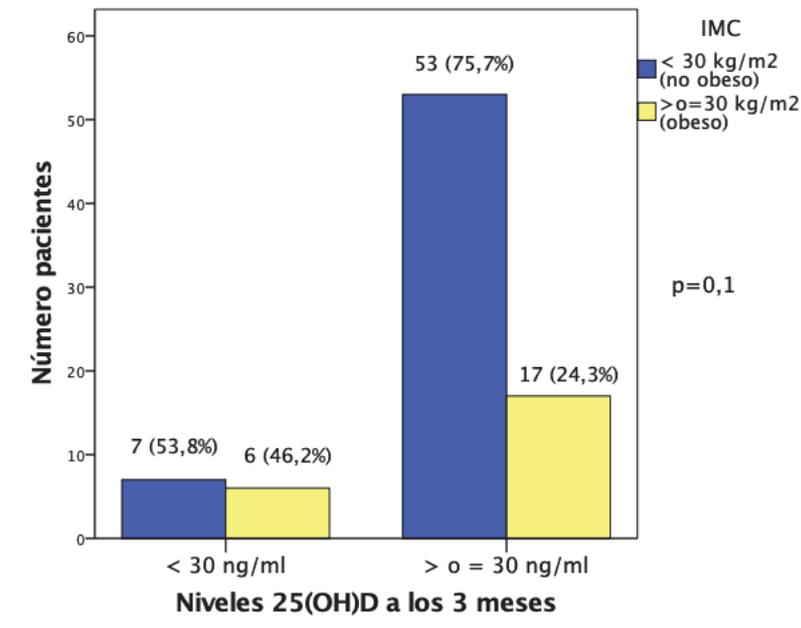
DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher

Figura 76. Número de pacientes que iniciaron el tratamiento en las diferentes estaciones del año en función del régimen de tratamiento 1 y 3 vs. 2 y 4.



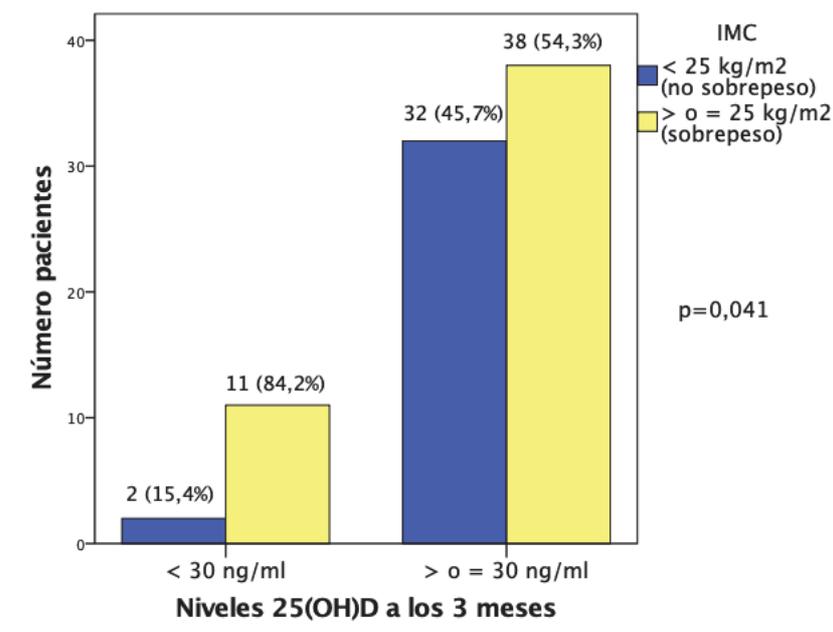
El mayor IMC se asoció a niveles subóptimos de vitamina D a los 3 meses, ya que fue de 29,92 kg/m² (DE=6,98) en este grupo comparado con 26,32 kg/m² (DE=4,86) en los pacientes con niveles adecuados, $p=0,025$. También estratificamos según la presencia de obesidad ($IMC \geq 30$) y de sobrepeso ($IMC \geq 25$) y la proporción de obesos fue mayor en los pacientes con niveles insuficientes de vitamina D comparado con los que tenían niveles óptimos (46,2% vs. 24,3% respectivamente), aunque con $p=0,1$, pero el porcentaje de pacientes con sobrepeso fue aún mayor con diferencias significativas (84,6% vs. 54,3%, $p=0,041$) (figuras 77 y 78). También comprobamos que el IMC no se asociaba ni con la adherencia ni con el tipo de tratamiento ni con la estación de inicio, por lo que no actuaba como factor de confusión. Sin embargo, a los 6 meses no encontramos una asociación entre el IMC y los niveles de 25(OH)D.

Figura 77. Número de pacientes con obesidad o no en función de los niveles de 25(OH)D a los 3 meses.



IMC: índice de masa corporal.

Figura 78. Número de pacientes con sobrepeso o no en función de los niveles de 25(OH)D a los 3 meses.



IMC: índice de masa corporal.

VI.2.9. Análisis comparativo de las características clínico-biológicas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según niveles óptimos o no de vitamina D a los 3 y 6 meses.

Las tablas 27 y 28 resumen las asociaciones de las variables clínico-biológicas con la presencia o no de niveles óptimos de vitamina D a los 3 y 6 meses respectivamente.

Tabla 27. Características clínicas y biológicas en pacientes que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses de tratamiento			
	25(OH)D <30 ng/ml (n=13)	25(OH)D ≥30 ng/ml (n=70)	p-valor
Duración enfermedad (RIQ)	7 (3-10,5)	9 (5-13)	0,431 ^d
Tipo de enfermedad			
EC (%)	9/41 (69,2%)	32/41 (45,7%)	0,119 ^b
CU y CI (%)	4/42 (30,8%)	38/42 (54,3%)	
Extensión CU			
Extensa (%)	3/4 (75%)	27/38 (71,1%)	1 ^c
Izquierda y rectitis (%)	1/4 (25%)	11/38 (28,9%)	
Localización EC agrupada			
Implicación ID (%)	7/9 (77,8%)	29/32 (90,6%)	0,299 ^c
Colon aislado (%)	2/9 (22,2%)	3/32 (9,4%)	
Fenotipo EC agrupado			
Inflamatorio (%)	6/9 (66,7%)	20/32 (62,5%)	1 ^c
No inflamatorio (%)	3/9 (33,3%)	12/32 (37,5%)	
Enfermedad perianal (%)	1/9 (11,1%)	10/32 (31,3%)	0,405 ^c
Manifestación extraintestinal (%)	1 (7,7%)	20 (28,6%)	0,168 ^c
Cirugía previa (%)	3 (23,1%)	9 (12,9%)	0,39 ^c
Actividad de la enfermedad			
EC			
CDAI ¹ (RIQ)	94 (5-168,5)	39 (9,25-95)	0,312 ^d
Actividad (%)	2/9 (22,2%)	3/32 (9,4%)	0,299 ^c
Harvey ² (RIQ)	3 (0-4)	1 (0-2,75)	0,218 ^d
Actividad (%)	2/9 (22,2%)	3/32 (9,4%)	0,299 ^c
CU			
Mayo ³ (RIQ)	1(0-4,25)	0 (0-1)	0,327 ^d
Actividad (%)	2/4 (50%)	5/38 (13,2%)	0,123 ^c
Truelove ⁴ (RIQ)	6,50 (6-7,75)	6 (6-7)	0,494 ^d
Actividad (%)	2/4 (50%)	12/38 (31,6%)	0,590 ^c

Características clínicas y biológicas en pacientes que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses de tratamiento (continuación)			
Actividad de enfermedad (HBI y Mayo parcial) (%)	4 (30,8%)	8 (11,4%)	0,069 ^b
Medicación actual			
Inmunosupresores (%)	6 (46,2%)	27 (38,6%)	0,608 ^b
Biológicos (%)	5 (38,5%)	22 (31,4%)	0,749 ^c
Corticoides (%)	1 (7,7%)	5 (7,1%)	1 ^c
Intensificación tratamiento primer trimestre (%)	3 (23,1%)	5 (7,1%)	0,074 ^b
Parámetros analíticos			
25(OH)D ng/ml (DE) 3m	22,43 (5,48)	80,24 (37,15)	<0,001^a
25(OH)D ng/ml (DE) basal	17,13 (6,51)	19,97(5,99)	0,126 ^a
PCR mg/l (RIQ)	0,23 (0,075-0,39)	0,15 (0,06-0,52)	0,839 ^d
Albumina g/dl (RIQ)	4,5 (4,2-4,65)	4,4 (4,1-4,6)	0,462 ^d
Hemoglobina g/dl (DE)	14,21 (1,72)	14,13 (1,52)	0,868 ^a
Calcio mg/dl (DE)	9,26 (0,38)	9,29 (0,37)	0,774 ^a
Fósforo mg/dl (RIQ)	3,3 (3,1-3,75)	3,4 (3-3,9)	0,94 ^d
Fosfatasa alcalina U/l (RIQ)	60 (47-71)	68,5 (53-80,75)	0,209 ^d
PTH pg/ml (DE)	47,56 (15,72)	38,4 (16,16)	0,064 ^a
Perdidos	0	4	
CPF mcg/g(RIQ)	626 (244,5-1229)	276 (75-1041)	0,126 ^d
Perdidos	0	6	
<i>DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada, ID: intestino delgado, PCR: proteína C reactiva, PTH: paratohormona, CPF: calprotectina fecal ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher, ^d U de Mann Whitney ¹ CDAI: Crohn's Disease Activity Index (<150 remisión, ≥150 actividad), ² Índice Harvey-Bradshaw (≤ 4 remisión, > 4 actividad), ³ Índice Mayo parcial (<2 remisión, ≥ 2 actividad), ⁴ Índice Truelove-Witts modificado (≤ 6 remisión, >6 actividad)</i>			

Tabla 28. Características clínicas y biológicas en pacientes que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 6 meses de tratamiento			
	25(OH)D <30 ng/ml (n=33)	25(OH)D ≥ 30 ng/ml (n=50)	p-valor
Duración enfermedad (RIQ)	9 (3,5-12,5)	9 (5-13,25)	0,585 ^d
Tipo de enfermedad			
EC (%)	19/41 (57,6%)	22/41 (44%)	0,226 ^b
CU y CI (%)	14/42 (42,4%)	28/42 (56%)	
Extensión CU			
Extensa (%)	3/14 (21,4%)	10/28 (31,7%)	0,485 ^c
Izquierda y rectitis (%)	11/14 (78,6%)	18/28 (64,3%)	
Localización EC agrupada			
Implicación ID (%)	18/19 (94,7%)	19/22 (86,4%)	0,61 ^c
Colon aislado (%)	1/19 (5,3%)	3/22 (13,6%)	
Fenotipo EC agrupado			
Inflamatorio (%)	11/19 (57,9%)	14/22 (63,6%)	0,707 ^b
No inflamatorio (%)	8/19 (42,1%)	8/22 (36,4%)	
Enfermedad perianal (%)	7/19 (36,8%)	4/22 (18,2%)	0,173 ^c
Manifestación extraintestinal (%)	6 (18,2%)	14 (28%)	0,306 ^b
Cirugía previa (%)	7 (21,2%)	6 (12%)	0,258 ^b
Actividad de la enfermedad			
EC			
CDAI ¹ (RIQ)	75 (53-136)	34 (0-90,25)	0,015^d
Actividad (%)	2/19 (10,5%)	2/22 (9,1%)	1 ^c
Harvey ² (RIQ)	2 (1-3)	1,5 (0-2)	0,287 ^d
Actividad (%)	4/19 (21,1%)	2/22 (9,1%)	0,390 ^c
CU			
Mayo ³ (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,39 ^d
Actividad (%)	2/14 (14,3%)	6/28 (21,4%)	0,697 ^c
Truelove ⁴ (RIQ)	6 (6-6,25)	6 (6-7)	0,348 ^d
Actividad (%)	3/14 (21,4%)	10/28 (35,7%)	0,485 ^c
Actividad de enfermedad (HBI y Mayo parcial) (%)	6 (18,2%)	8 (16%)	0,795 ^b
Medicación actual			
Inmunosupresores (%)	11 (33,3%)	23 (46%)	0,251 ^b
Biológicos (%)	14 (42,4%)	13 (26%)	0,118 ^b
Corticoides (%)	1(3%)	5 (10%)	0,395 ^c
Intensificación tratamiento segundo trimestre (%)	5 (15,2%)	11(22%)	0,439 ^b

Características clínicas y biológicas en pacientes que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 6 meses de tratamiento (continuación)			
Parámetros analíticos			
25(OH)D ng/ml (DE) 6m	20,35 (6,04)	51,03 (22,26)	<0,001^a
25(OH)D ng/ml (DE) basal	18,48 (6,3)	20,89 (5,85)	0,079 ^a
PCR mg/dl (RIQ)	0,18 (0,06-0,43)	0,16 (0,08-0,5)	0,929 ^d
Albumina g/dl (RIQ)	4,4 (4,1-4,6)	4,5 (4,4-4,8)	0,585 ^d
Hemoglobina g/dl (RIQ)	13,9 (12,8-15)	14,8 (13,2-15,52)	0,419 ^d
Calcio mg/dl (DE)	9,18 (0,34)	9,34 (0,32)	0,041^a
Fósforo mg/dl (DE)	3,37 (0,58)	3,19 (0,58)	0,164 ^a
Fosfatasa alcalina U/l (RIQ)	67,5 (53-81,5)	65,5 (54,75-75,25)	0,687 ^d
PTH pg/ml (RIQ)	51 (38-66,5)	34 (27,15-48,75)	0,006^d
Perdidos	2	5	
CPF mcg/g(RIQ)	343 (123-541)	186 (103-417)	0,134 ^d
Perdidos	4	2	

DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis indeterminada, ID: intestino delgado, PCR: proteína C reactiva, PTH: paratohormona, CPF: calprotectina fecal, ^a t de student, ^b Chi-cuadrado, ^c Test de Fisher, ^d U de Mann Whitney ¹ CDAI: Crohn's Disease Activity Index (<150 remisión, ≥150 actividad), ² Índice Harvey-Bradshaw (≤ 4 remisión, > 4 actividad), ³ Índice Mayo parcial (<2 remisión, ≥ 2 actividad), ⁴ Índice Truelove-Witts modificado (≤ 6 remisión, >6 actividad)

No se encontró relación estadísticamente significativa entre las variables clínicas analizadas (duración de la enfermedad, extensión de CU, localización y fenotipo de la EC, presencia de enfermedad perianal o MEI y antecedente quirúrgico) y los niveles de 25(OH)D a los 3 y 6 meses. En los dos momentos de medición de la 25(OH)D la proporción de pacientes con EC fue ligeramente mayor (aproximadamente 60% vs 40%) en el grupo de niveles subóptimos sin alcanzar la significación estadística. La presencia de cirugía fue también mayor entre los pacientes con 25(OH)D < 30ng/ml pero de nuevo con $p > 0,05$ (20% vs 10 % aproximadamente). También se analizó en el subgrupo de pacientes con EC si en concreto la resección ileal se asociaba con insuficiencia de vitamina D pero tampoco se encontró tal asociación. El empleo de fármacos biológicos, inmunosupresores e incluso corticoides tampoco difirió entre ambos grupos de pacientes con niveles óptimos o no de vitamina D.

Durante el estudio también se recogió información sobre si los pacientes precisaron intensificación del tratamiento para su enfermedad inflamatoria por ausencia de control de sus síntomas o persistencia de actividad analítica, radiológica o endoscópica. Se consideró intensificación de tratamiento a cualquier optimización de su tratamiento,

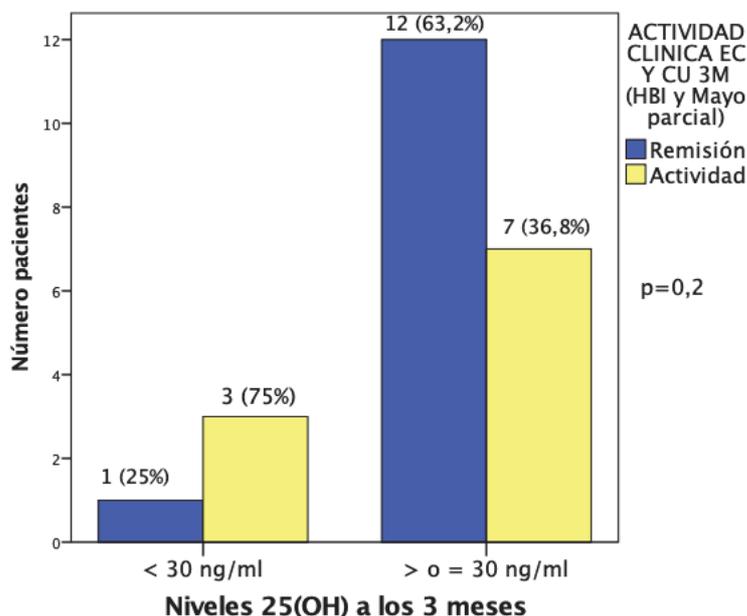
como aumento de dosis de mesalazina oral, añadir tratamiento tópico con mesalazina, asociar corticoides tanto de acción tópica como sistémica, añadir inmunosupresores, intensificar la dosis de biológicos o cambiar biológico por falta de respuesta. Se analizó si esta intensificación en el primer o segundo trimestre se relacionaba con los niveles de 25(OH)D y no se encontraron diferencias entre ambos grupos ($<$ y ≥ 30 ng/ml) ni a los 3 ni a los 6 meses de tratamiento, aunque a los 3 meses sí hubo una mayor proporción de pacientes que precisaron intensificación (23,1%) en el grupo de niveles subóptimos comparado con el de niveles óptimos (7,1%), $p=0,074$.

En cuanto a la actividad clínica se comparó la puntuación de los índices clínicos recogidos durante la visita a los 3 y 6 meses según la presencia de niveles óptimos o no de vitamina D, así como categorizando los índices según la puntuación considerada de actividad o remisión.

Cabe decir que el número de pacientes con EII con actividad clínica (según HBI y Mayo parcial) fue pequeño y aún menor a los 3 meses ($n=12$) y 6 meses ($n=14$) que a nivel basal ($n= 24$). Como se puede apreciar en la tabla 27 a los 3 meses de tratamiento tanto la puntuación de todos los índices como la proporción de pacientes con actividad tanto en la EC como en la CU fue mayor en el subgrupo de pacientes con niveles subóptimos, pero con $p > 0,05$. En los pacientes con EC la proporción de pacientes con enfermedad activa fue alrededor de 20% en el grupo de niveles subóptimos de vitamina D comparado con un 10% en aquéllos que tenían niveles óptimos. En la CU la proporción de enfermos activos fue algo mayor, en torno al 50% si tenían niveles inadecuados frente a 15 % cuando tenían cifras adecuadas de 25(OH)D. A los 6 meses se igualaron más las proporciones de pacientes con actividad clínica y en torno a un 15-20% tanto en la EC como en la CU presentaron actividad en el grupo de pacientes con niveles de 25(OH)D menores y mayores de 30 ng/ml. Sin embargo, la puntuación de CDAI resultó más alta de forma significativa en el primer grupo (75, RIQ= 53-136) que en el segundo (34, RIQ=0-90,25), $p= 0,015$, pero sin relevancia dado que una puntuación <150 se considera remisión.

También analizamos de los 24 pacientes con EII que iniciaron el estudio y presentaban actividad clínica si la proporción de los que entraron en remisión fue diferente según los niveles de 25(OH)D y apreciamos una tendencia a mayor remisión en el grupo de pacientes con niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses (63,2% vs. 25%) aunque $p=0,2$ (figura 79). A los 6 meses sin embargo el 70% de los pacientes con niveles subóptimos estaba en remisión frente a un 46,2% en los pacientes con niveles óptimos, $p= 0,25$.

Figura 79. Número de pacientes que presentaban actividad al inicio del tratamiento con vitamina D y que estaban en remisión o actividad en función de los niveles óptimos o subóptimos de vitamina D a los 3 meses.



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial < 2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU.

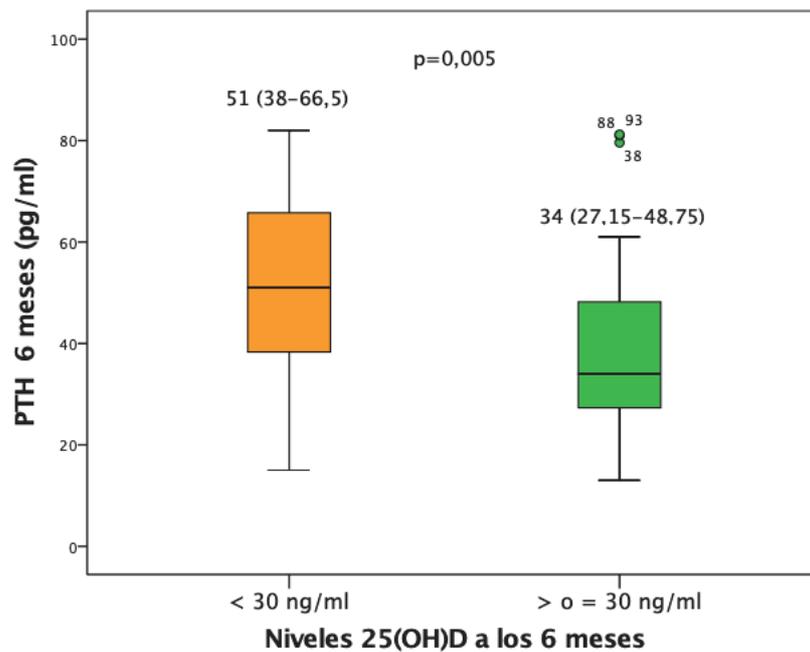
También analizamos de los 65 pacientes con EI que iniciaron el estudio en remisión si la recidiva clínica fue diferente en ambos grupos y no obtuvimos diferencias significativas, pero es que la proporción de recidiva entendida como HBI > 4 o índice de mayo parcial ≥ 2 fue muy baja. Tan sólo recidivaron 2 pacientes a los 3 meses y la proporción de recidiva fue de 11,1% en el grupo de niveles subóptimos vs. 2% en el de niveles óptimos ($p = 0,28$). A los 6 meses la recidiva ocurrió en 4 pacientes y fue del 13 % en caso de niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml y de 2,7% si presentaban niveles adecuados de vitamina D ($p = 0,153$).

En cuanto a las variables analíticas las concentraciones de albumina y hemoglobina fueron similares en ambos grupos de vitamina D en los dos momentos. También comprobamos que la concentración basal de 25(OH)D no influía en la probabilidad de alcanzar niveles óptimos de vitamina D ni a los 3 ni a los 6 meses.

En los parámetros del metabolismo óseo tampoco encontramos diferencias en las cifras del fósforo. Los niveles de calcio fueron similares a los 3 meses, pero sí fueron

ligeramente más altos a los 6 meses en el grupo con concentraciones óptimas de 25(OH) D (9,34, DE= 0,32 mg/dl) comparado con el de concentraciones subóptimas (9,18, DE= 0,34 mg/dl), $p=0,041$. Las cifras de PTH fueron inferiores en el grupo con niveles óptimos de vitamina D, alcanzando la significación estadística a los 6 meses (34, RIQ= 27,15-48,75 pg/ml en los pacientes con niveles óptimos vs. 51, RIQ= 38-66,5 pg/ml en los que tenían concentraciones subóptimas, $p=0,005$) (figura 80).

Figura 80. Gráfico de cajas de las concentraciones PTH a los 6 meses en función del grupo de pacientes con niveles óptimos o subóptimos de vitamina D.

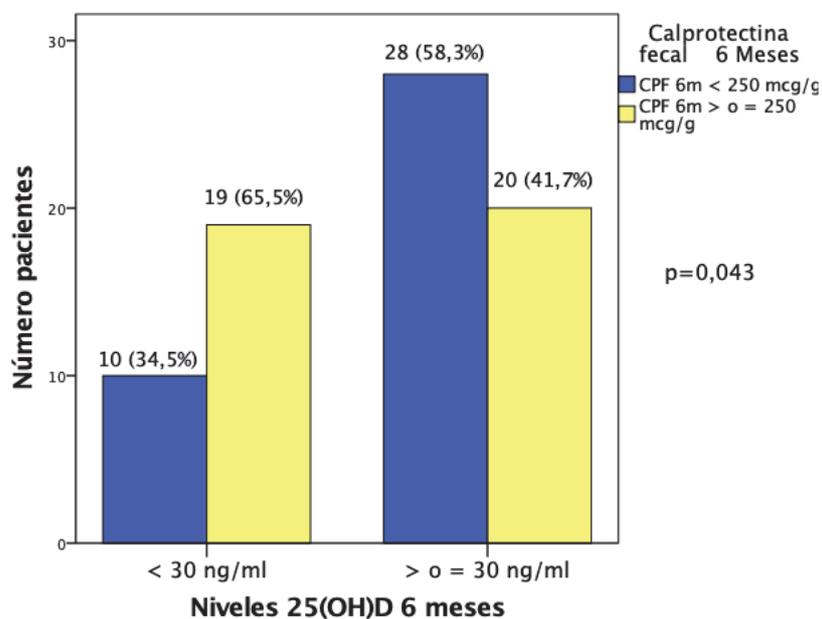


Respecto a los parámetros analíticos de actividad que estudiamos (PCR y CPF) no registramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los dos momentos de medición, sin embargo, sobre todo las medianas de concentración de calprotectina fecal fueron inferiores en los pacientes con niveles adecuados de vitamina D tanto a los 3 como a los 6 meses.

También analizamos la proporción de pacientes con $PCR \geq 0,5$ mg/dl en ambos grupos y fue similar, aproximadamente un 20% tanto en el conjunto de enfermos con niveles óptimos como subóptimos a los 3 y 6 meses ($p>0,05$). También estudiamos el porcentaje de pacientes con niveles elevados de CPF con diferentes puntos de corte (150, 200 y 250 mcg/g) y con todos ellos la proporción fue mayor en el grupo de niveles subóptimos de vitamina D alcanzando la significación estadística con el umbral de 250 mcg/g a los 6 meses. En ese momento el porcentaje de enfermos con $CPF \geq 250$ mcg/g

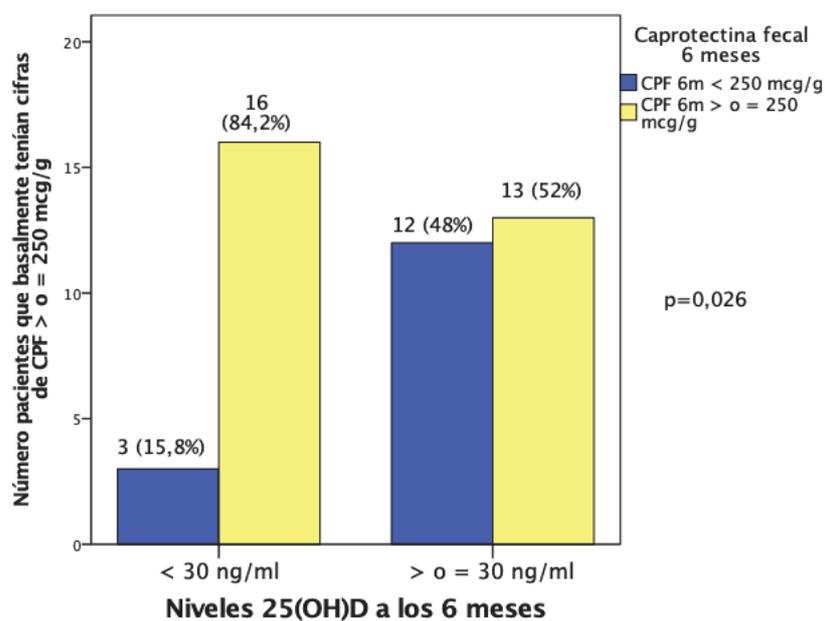
fue de 65,5% en el grupo de niveles subóptimos vs. 41,7% en el de niveles óptimos, $p=0,043$ (figura 81).

Figura 81. Número de pacientes con cifras de CPF $< o \geq 250$ mcg/g según los niveles de vitamina D a los 6 meses.



También analizamos en los 44 pacientes que iniciaron el tratamiento con cifras de CPF ≥ 250 mcg/g la proporción de pacientes que consiguieron descender estas cifras a < 250 mcg/g a lo largo del seguimiento del estudio y ésta fue mayor en el grupo de pacientes con niveles óptimos de vitamina D tanto a los 3 como 6 meses, alcanzando la significación estadística a los 6 meses (un 48% en el grupo de pacientes con niveles óptimos de vitamina D consiguió cifras de CPF < 250 mcg/g vs. 15,8% en el grupo de pacientes con niveles subóptimos de vitamina D, $p=0,026$) (figura 82). Además, se comprobó que no influyó en este descenso la tasa de intensificación de tratamiento, ya que fue similar el porcentaje de intensificación en los pacientes que descendieron o mantuvieron alta la concentración de CPF ($p > 0,05$) a los 3 y 6 meses.

Figura 82. Número de pacientes que iniciaron el estudio con CPF ≥ 250 mcg/g y consiguieron descender cifras de CPF a < 250 mcg/g vs los que se mantuvieron ≥ 250 mcg/g a los 6 meses de tratamiento según si tenían o no niveles óptimos de vitamina D.



Veintinueve pacientes iniciaron el estudio con cifras de CPF < 250 mcg/g y de ellos 8 a los 3 meses y 9 a los 6 meses presentaron ascenso de CPF a > 250 mcg/g, sin diferencias significativas entre los grupos de niveles óptimos y subóptimos de vitamina D.

VI.2.10. Análisis comparativo de los resultados de salud en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal según niveles óptimos o no de vitamina D a los 3 y 6 meses.

Las tablas 29 y 30 resumen las asociaciones de las variables calidad de vida, severidad de la fatiga y distrés psicológico según la presencia o no de niveles óptimos de vitamina D a los 3 y 6 meses respectivamente.

La puntuación en la escala de calidad de vida (IBDQ-9) fue mayor en los pacientes con niveles óptimos de vitamina D tanto a los 3 como a los 6 meses, aunque sólo alcanzó la significación estadística a los 3 meses ($p=0,025$). Además, categorizando la calidad de vida en buena o mala según el umbral de 60 puntos registramos una tendencia a una mayor proporción de pacientes con buena calidad de vida con niveles óptimos (81,5%) que con niveles subóptimos (58,3%), $p=0,075$ (figura 83). Sin embargo, a los 6 meses la proporción fue la misma (71%).

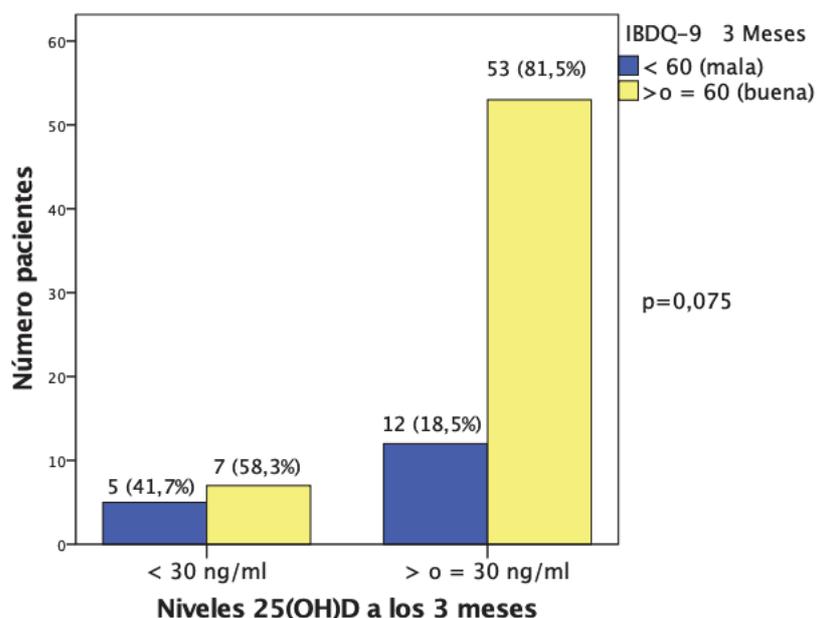
Tabla 29. Comparación de resultados de salud en pacientes en tratamiento que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses de tratamiento			
	25(OH)D <30 ng/ml (n=13)	25(OH)D ≥ 30 (n=70)	p-valor
IBDQ9¹ (RIQ)	42,5 (36,5-48,25)	51 (45-55)	0,032^b
IBDQ9 conversión (DE)	60,36 (6,05)	66,82 (9,37)	0,025^a
Perdidos	1	5	
Fatiga FSS² (RIQ)	4,33 (3,36-6,08)	3,33 (1,86-5,02)	0,064 ^b
FSS ≥ 5 (%)	5 (41,7%)	17 (27,4%)	0,323 ^c
Perdidos	1	8	
GHQ-12³ binario (RIQ)	5 (2-10,25)	1 (0-4)	0,014^b
GHQ-12 ³ Likert (RIQ)	15 (8,25-22)	11 (8-15)	0,195 ^b
Perdidos	1	9	

^a t de student, ^b U de Mann Whitney, ^c Chi cuadrado, ¹IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9 ²FSS: Fatigue Severity Scale ³GHQ-12: General Health Questionnaire.

Tabla 30. Comparación de resultados de salud en pacientes en tratamiento que alcanzaron o no niveles óptimos de vitamina D a los 6 meses de tratamiento			
	25(OH)D <30 ng/ml (n=33)	25(OH)D ≥ 30 (n=50)	p-valor
IBDQ9¹ (RIQ)	49 (39-54,2)	48,5 (40-55)	0,683 ^b
IBDQ9 conversión (DE)	64,58 (8,21)	66,33 (11,28)	0,461 ^a
Perdidos	2	3	
Fatiga FSS² (RIQ)	3,72 (2,27-5,86)	4 (2-5,66)	0,810 ^b
FSS ≥ 5 (%)	13 (43,3%)	17 (36,2%)	0,53 ^c
Perdidos	3	3	
GHQ-12³ binario (RIQ)	1,5 (0-5)	2 (0-3,25)	0,841 ^b
GHQ-12 ³ Likert (RIQ)	12,5 (9-16,25)	12 (8-14,25)	0,573 ^b
Perdidos	3	4	

^a t de student, ^b U de Mann Whitney, ^c Chi cuadrado, ¹IBDQ9: Inflammatory bowel disease questionnaire-9 ²FSS: Fatigue Severity Scale ³GHQ-12: General Health Questionnaire.

Figura 83. Número de pacientes con IBDQ-9 < 60 o ≥ 60 puntos en función de la presencia o no de niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses.

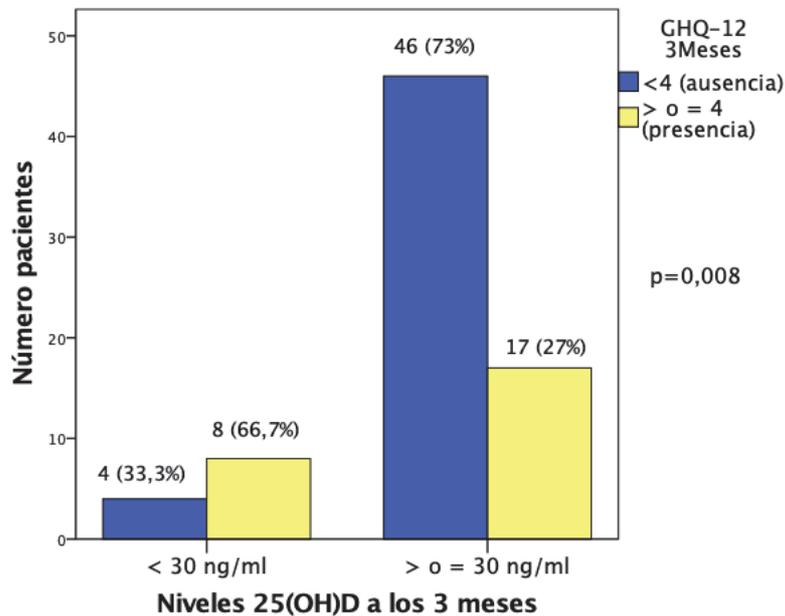


¹IBDQ9: *Inflammatory bowel disease questionnaire-9.*

La puntuación en la escala de severidad de fatiga FSS fue ligeramente mayor en los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D, sobre todo a los 3 meses, aunque sin alcanzar la significación estadística. Al categorizar la fatiga con el punto de corte de 4 y 5 no apreciamos diferencias significativas entre los pacientes con niveles óptimos y subóptimos de vitamina D. Con el umbral de 5 tanto a los 3 como a los 6 meses la proporción de pacientes con $FSS \geq 5$ fue en torno a 40 % entre los pacientes con niveles subóptimos frente a un 30% en los pacientes con niveles óptimos, $p > 0,05$.

La puntuación en el cuestionario de aspectos psicológicos GHQ-12 fue significativamente mayor a los 3 meses en los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D (5, RIQ:2-10,25, con el método binario) comparado con el grupo de individuos con niveles óptimos (1, RIQ: 0-4), $p=0,014$. Sin embargo, a los 6 meses fue similar. Al categorizar la presencia de distrés psicológico con el umbral de 3 y 4 puntos se obtuvieron también diferencias significativas sólo a los 3 meses, de modo que con el punto de corte de 4 el 66,4% de los pacientes con niveles subóptimos tenían distrés, frente a un 27% de los pacientes con niveles adecuados de vitamina D ($p=0,008$) (figura 84).

Figura 84. Número de pacientes con ausencia o presencia de distrés psicológico a los 3 meses (escala GHQ-12) en función de niveles óptimos o subóptimos de vitamina D.



GHQ-12: General Health Questionnaire.

Para comprobar que variables se asociaron de forma independiente con niveles subóptimos de vitamina D a los 3 y 6 meses se realizó un análisis de regresión logística binaria.

A los tres meses incluimos en el análisis la edad, el sexo, el IMC, la escala IBDQ-9, GHQ-12 y el tipo de tratamiento y las variables que se asociaron a niveles subóptimos de vitamina D fueron: el IMC elevado (OR 1,3 (IC95% 1,03-1,63); $p = 0,023$), la puntuación baja en la escala IBDQ-9 (OR 0,73 (IC95% 0,57-0,93); $p = 0,01$) y el tipo de tratamiento, en concreto el régimen 2 de una ampolla calcifediol 3mg 0-3 meses (OR 66,9 (IC95% 2,17-2062); $p = 0,016$).

Sin embargo, a los 6 meses fueron las cifras de CPF mayores de 250 mcg/g (OR 4,01 (IC95% 1,19-13,54); $p = 0,025$) y el tipo de tratamiento, el régimen 1 de una ampolla calcifediol 3 mg 0-2 meses, (OR 12,03 (IC95% 2,39- 60,57); $p = 0,003$), los que se asociaron de forma independiente a niveles subóptimos de vitamina D, al evaluar el efecto de estas variables junto con la edad, el sexo y la adherencia al tratamiento.

VI.2.11. Análisis comparativo de los índices clínicos y parámetros biológicos de actividad inflamatoria en los pacientes que recibieron tratamiento con vitamina D a nivel basal, a los 3 y 6 meses.

Se utilizó la prueba de Friedman para determinar si había diferencias en la puntuación de los índices de actividad clínica y en la concentración de PCR y CPF a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses del tratamiento con vitamina D en los pacientes con EII que recibieron dicho tratamiento y disponían de esta información en los 3 momentos, debido a que la distribución no fue normal evaluado por Kolmogorov Smirnov ($p < 0,05$). Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Las puntuaciones en el índice CDAI ($n=43$) fueron diferentes de forma estadísticamente significativas, $\chi^2(2) = 20,748$, $p < 0,001$. El análisis post hoc reveló que existían diferencias de la mediana de la puntuación de este score cuando se comparaba pre-intervención o basal (75, RIQ: 32,5-136) y a los 3 meses (42, RIQ: 9-102) $p=0,001$, y pre-intervención y a los 6 meses (57, RIQ: 21-97) $p=0,006$ pero no cuando se comparaba los 3 y 6 meses ($p=1$).

Las puntuaciones en el índice HBI ($n=43$) también fueron diferentes de forma estadísticamente significativas, $\chi^2(2) = 15,281$, $p < 0,001$. El análisis post hoc reveló que existían diferencias estadísticamente significativas de la mediana de la puntuación de HBI cuando se comparaba pre-intervención (2, RIQ:1-4) y a los a 3 meses (1, RIQ:0-3), $p=0,013$, y pre-intervención y a los 6 meses (2, RIQ: 0-2) $p=0,025$ pero no cuando se comparaba los 3 y 6 meses ($p=1$).

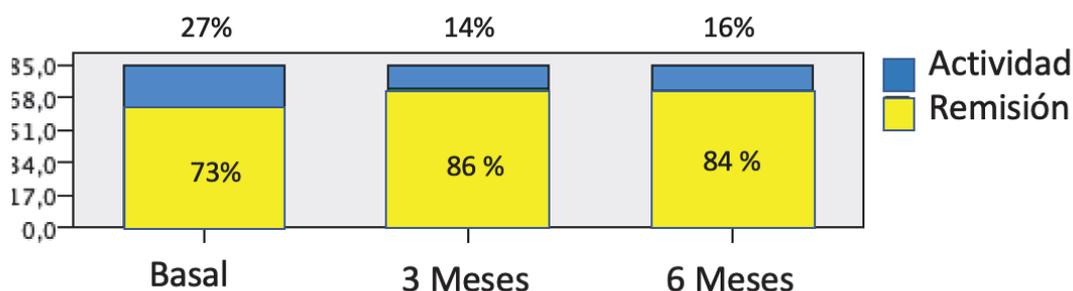
Las puntuaciones en el índice Truelove y mayo parcial ($n=42$) también presentaron diferencias significativas ($p = 0,028$ y $p = 0,007$ respectivamente), sin embargo, el análisis post hoc posterior reveló que las medianas eran similares al comparar por parejas los momentos de estudio y además su puntuación era muy baja, de remisión (6-7 para el índice Truelove y 0-1 para el de mayo parcial).

Por lo tanto, en los índices clínicos analizados de CU no hubo diferencias entre la visita basal ni a los 3 ni 6 meses y en cuanto a los índices de EC sí hubo un descenso significativo entre la visita pretratamiento con vitamina D y los 3 y 6 meses sin embargo las medianas de las puntuaciones en estos índices en los tres momentos fueron muy bajas, en rango de remisión clínica por lo que la trascendencia clínica es mínima. Por este motivo también realizamos comparaciones de la proporción de pacientes que presentaban actividad o remisión según los puntos de corte establecidos en los índices

clínicos (HBI y mayo parcial si padecían EC o CU respectivamente), así como en los parámetros analíticos de actividad (PCR y CPF) en los tres momentos del estudio. Para ello utilizamos la prueba Q de Cochran y de nuevo se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

En los 85 pacientes con EII que iniciaron tratamiento con cualquier régimen de tratamiento con vitamina D y de los que disponíamos de estos índices clínicos en los 3 momentos del estudio obtuvimos diferencias significativas ($p=0,007$). La proporción de pacientes con actividad bajó de 27% a nivel basal a 14 % a los 3 meses ($p=0,010$) y se mantuvo estable a los 6 meses (16%, $p=1$ entre 3 y 6 meses, pero 0,048 entre pretratamiento y a los 6 meses) (figura 85).

Figura 85. Proporción de pacientes con actividad o remisión clínica (HBI o índice de Mayo parcial) a nivel basal, a los 3 y 6 meses de iniciar tratamiento con vitamina D.



Remisión: HBI (Índice Harvey-Bradshaw) ≤ 4 en EC (enfermedad de Crohn) o Índice Mayo parcial <2 en CU (colitis ulcerosa). Actividad: HBI > 4 en EC o índice Mayo parcial ≥ 2 en CU.

También comparamos el porcentaje de pacientes con actividad según el régimen de tratamiento con vitamina D que recibían y sólo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con el tratamiento 4 ($p=0,03$). A nivel basal el 25 % de los 27 pacientes que iniciaron dicho tratamiento presentaba actividad, mientras que bajó a 11% a los 3 meses y a 7% a los 6 meses, con diferencia significativa sólo entre la visita basal y los 6 meses (0,037).

Las medianas en la concentración de PCR ($n=83$) fueron diferentes entre las tres visitas ($p=0,037$), sin embargo, al realizar el análisis post hoc y ajustar por la corrección de Bonferroni no se alcanzó la significación estadística. La mediana de PCR fue de 0,21 mg/dl (RIQ:0,11-0,51) a nivel basal, 0,15 mg/dl (RIQ:0,06-0,44) a los 3 meses y 0,16 mg/dl (0,07-0,44) a los 6 meses. Además, la proporción de pacientes con PCR $\geq 0,5$

mg/dl fue similar en los 3 momentos, $p=0,119$ (31% basalmente y 22% a los 3 y 6 meses).

Las medianas en la concentración de CPF ($n=70$) fueron similares en las tres determinaciones, $p=0,42$: 343,5 mcg/g (RIQ: 120-1072) a nivel basal, 315 mcg/g (RIQ: 85-1044) en la segunda visita y 257 mcg/g (RIQ: 101-538) en la tercera visita. Tampoco hubo diferencias en la proporción de pacientes que presentaban CPF ≥ 250 mcg/g en los tres momentos, $p=0,531$ (60%, 57% y 52% a nivel basal, 3 y 6 meses respectivamente). Con el punto de corte de 100 y 150 mcg/g tampoco se apreciaron diferencias significativas.

VI.2.12. Análisis comparativo de los resultados de salud en los pacientes que recibieron tratamiento con vitamina D a nivel basal, a los 3 y 6 meses.

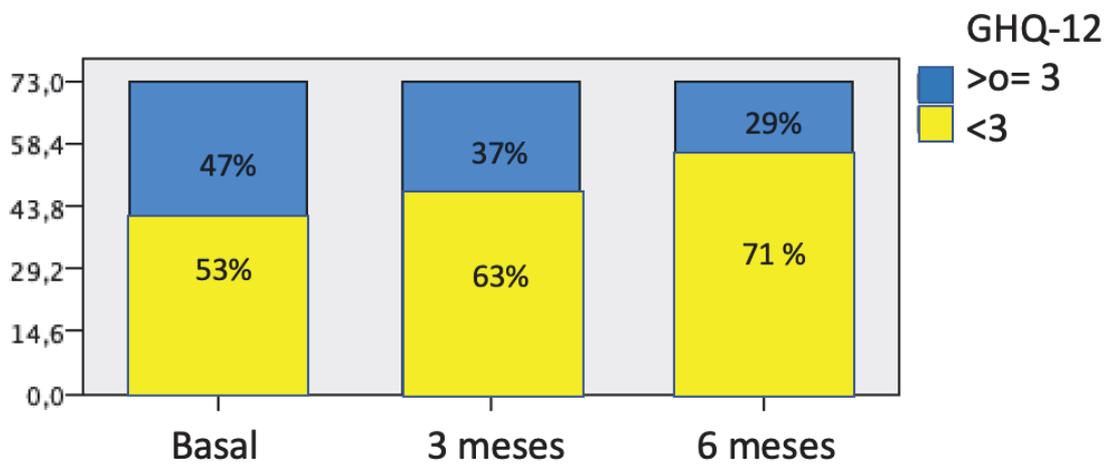
Se utilizó la prueba de ANOVA de una vía para medidas repetidas para comprobar si había diferencias en las puntuaciones en la escala que va de 0 a 100 de IBDQ-9 y la prueba de Friedman para comparar los scores de FSS y GHQ-12 (distribución no normal) en los tres momentos. Y de nuevo se utilizó la prueba Q de Cochran para realizar las comparaciones de las proporciones de pacientes con buena/mala calidad de vida, ausencia/presencia de fatiga y distrés psicológico según los umbrales elegidos en las escalas utilizadas.

El tratamiento con vitamina D no modificó la puntuación en la escala de IBDQ-9 ($n=74$) de las tres visitas, $F(2,146)=0,773$, $p=0,46$. Las medias de puntos fueron 65,18 (DE=9,7), 65,82 (DE=9,3) y 66,3 (DE=10) en visita basal, a los 3 y 6 meses respectivamente. Apreciamos una tendencia a una mejoría en la proporción de pacientes con buena calidad de vida (IBDQ-9 ≥ 60) aunque sin diferencias significativas ($p=0,08$), dado que pretratamiento dicha proporción fue 66%, a los 3 meses fue de 78% y a los 6 meses de 74%. Con el punto de corte de 50 tampoco hubo diferencias.

La puntuación en la escala de severidad de fatiga FSS ($n=70$) sí fue diferente ($p=0,02$), aunque al comparar por parejas ajustando por la prueba de Bonferroni sólo se alcanzó la significación estadística al comparar la visita basal con la de 3 meses ($p=0,023$) ya que las medianas en los scores fueron de 4,1 (RIQ:2,6-6), 3,5 (RIQ: 2-5,6), 3,6 (RIQ: 2-5,6) pretratamiento, a los 3 y 6 meses respectivamente. La proporción de pacientes que presentaba fatiga según la escala FSS (≥ 5) fue similar en los 3 momentos, $p=0,89$. El porcentaje fue de 35%, 33% y 36% a nivel basal, 3 y 6 meses respectivamente. Con el umbral de 4 puntos tampoco obtuvimos diferencias.

La puntuación en la escala GHQ-12 (n=73) fue similar en los tres momentos (p=0,866). Las medianas fueron de 2 (RIQ:0-4), 2 (RIQ:0-4,5) y 1 (RIQ:0-3) en la visita basal, 3 y 6 meses. No hubo tampoco diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaban distrés psicológico según el umbral GHQ-12 ≥ 4 , p=0,084. Sin embargo, con el punto de corte de 3 puntos sí registramos diferencias significativas, p=0,017, que al hacer comparaciones por parejas la diferencia significativa se mantenía únicamente entre la visita basal y a los 6 meses (p= 0,013), dado que la proporción de presencia de distrés fue de 47%, 37% y 29% (figura 86).

Figura 86. Proporción de pacientes con o sin distrés psicológico (GHQ-12 \geq o $<$ 3 puntos respectivamente) a nivel basal, a los 3 y 6 meses de iniciar tratamiento con vitamina D.



GHQ-12: General Health Questionnaire.

DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

VII.1. Discusión del estudio transversal

En el presente estudio se pone de manifiesto la **elevada prevalencia** de niveles subóptimos de 25(OH)D en pacientes ambulatorios con EII en nuestro entorno, alcanzando el 70,2%. En concreto, 23,4% presentaron déficit y 46,8% insuficiencia.

En España, son pocos los datos sobre la prevalencia de este déficit vitamínico. No obstante, el estudio español transversal de Olmedo y cols. (105) en un hospital de tercer nivel con 224 pacientes ambulatorios con EII, obtuvo cifras similares a las nuestras: 29 % de déficit y 34,4% de insuficiencia. El reciente metaanálisis de Li y cols. (103) encontraba también niveles subóptimos de vitamina D en más de la mitad de los pacientes con EII, además de que la media en la concentración de 25(OH)D era significativamente menor en los pacientes con EII que en los controles sanos y coincidía con nosotros en la ausencia de diferencias entre los enfermos con EC y CU.

En nuestro trabajo, no se apreció un **efecto estacional** en las concentraciones de 25(OH)D. Sin embargo, el tamaño muestral fue pequeño especialmente durante los meses de invierno. Además, las únicas estaciones que pudimos comparar fueron invierno y otoño y la mayoría de los estudios que encuentran diferencias comparan periodos más amplios y diferenciados (invierno-primavera vs. verano-otoño). Es el caso de los trabajos de Olmedo (105) y Schäffler (135) con valores significativamente más altos de 25(OH)D en los meses de verano-otoño. No obstante, otros autores tampoco hallan diferencias en la estacionalidad en diferentes latitudes (106)(107).

Al igual que la mayoría de las publicaciones, no observamos una asociación de la concentración de 25(OH)D con la **edad y el sexo** de los pacientes (100)(101)(125)(126)(131)(132)(133)(134). Sin embargo, apreciamos una tendencia a una mayor proporción de déficit de vitamina D entre las mujeres con EII ($p= 0,056$), como ocurre, en las mujeres con CU del trabajo de Olmedo y cols., donde la deficiencia de vitamina D fue también mayor que en los hombres (105).

El **IMC** fue ligeramente mayor en pacientes con niveles subóptimos o con déficit de vitamina D, pero sin diferencias significativas. En la literatura, los hallazgos son dispares, ya que múltiples estudios encuentran una asociación entre el mayor IMC y el déficit de vitamina D (101)(126)(131)(133)(134), mientras que otros no hallan esta relación (98)(100)(105)(125)(132).

Respecto al **hábito tabáquico**, en nuestro estudio no encontramos relación con la hipovitaminosis D ni en la serie completa de pacientes con EII ni el subgrupo de pacientes con EC ni con CU, como en la mayoría de los artículos publicados (99)(101)(105)(133). Sin embargo, el trabajo irlandés de Suibhne (100) sí presentó una mayor asociación con el tabaquismo en la EC, así como la cohorte europea con 238 pacientes con EII donde los fumadores al diagnóstico fueron los que tuvieron los niveles más bajos de 25(OH)D (136).

En cuanto a los **hábitos de exposición solar**, coincidimos con la literatura publicada, dado que el menor número de horas semanales en áreas de exterior se asoció a niveles más bajos de 25(OH)D. En este sentido, la mayoría de estudios, tanto en población general (33)(34)(35) como en pacientes con EII, (101)(131) encuentran una clara relación entre determinados comportamientos de exposición solar y el estado de la vitamina D. En concreto, conviene destacar el trabajo de Bruyn y cols. (101) que analizaba este aspecto mediante cuestionarios de exposición solar que previamente habían sido validados con el uso de dosímetros de radiación ultravioleta. En estos cuestionarios hacían 5 preguntas sobre hábitos de exposición solar que puntuaban de 0 a 5 de menor a mayor protección y preguntaban sobre fototipo de piel, vacaciones soleadas, uso de solárium, horas al exterior durante el verano de 10 a 16h entre semana o fin de semana y el empleo de protección solar (cremas, manga larga, sombrero, estar en la sombra y llevar gafas de sol). El análisis de regresión multivariante reveló una asociación significativa entre los mayores comportamientos de protección solar, la ausencia de uso de solárium y de vacaciones soleadas o activas en el último año, con los niveles bajos de 25(OH)D en los pacientes con EC ($R=0.62$). Bours (131) obtuvo resultados similares asociando pasar más tiempo en el exterior en áreas soleadas, visitas frecuentes a solárium y vacaciones en zonas de sol en últimos 6 meses con niveles adecuados de vitamina D.

Por otro lado, no encontramos relación entre el empleo de cremas de protección solar ni los fototipos de piel oscura con la hipovitaminosis D. Una vez más, coinciden nuestros hallazgos con la literatura, ya que aunque inicialmente sí se asoció el empleo de cremas de fotoprotección con el déficit de vitamina D, en los últimos años los datos más sólidos revelan que el uso juicioso de dichas cremas no afecta al estado de la vitamina D, a diferencia de los comportamientos más estrictos de fotoprotección como el empleo de ropa de manga larga, cremas muy específicas de protección y el estar la mayor parte del tiempo a la sombra (33)(34)(35). De la misma manera, los estudios más recientes que investigan el rol de la melanina son inconsistentes, y parece que la inhibición en la

producción de vitamina D por la melanina es modesta por lo que individuos con pieles oscuras tienen más capacidad para producir vitamina D₃ que lo que se pensaba previamente (40).

Por otra parte, en nuestro estudio sí hallamos una asociación entre el fototipo de piel y el empleo de fotoprotección, de manera que los pacientes con fototipo de piel clara se ponían más fotoprotección que los pacientes de piel oscura (p 0,034).

No encontramos una asociación entre los niveles de 25(OH)D y el consumo de **suplementos con vitamina D**. No obstante, nuestro trabajo no tiene suficiente potencia estadística para analizar esta relación, dado que únicamente el 7,4% de los pacientes estaba recibiendo dichos suplementos. Algunos trabajos observacionales, sí encuentran una asociación entre estado adecuado de vitamina D y el empleo de suplementos (126)(131)(133)(135), pero aún así, la mayoría coinciden en que un porcentaje importante de pacientes que los reciben, siguen con niveles subóptimos de 25(OH)D y lo atribuyen a que la mayoría tomaban dosis bajas de los mismos (100)(131)(133).

La **larga evolución de la enfermedad** conlleva niveles más bajos de 25(OH)D (98)(100) en algunos trabajos, aunque la mayoría coinciden con nuestros hallazgos y no aprecian esto (99)(105)(131)(132)(133).

En cuanto a la **localización de la enfermedad**, a pesar del pequeño número de pacientes con CU (n= 41), coincidimos con los datos publicados (105)(133) y no encontramos una asociación entre la extensión de la CU y la concentración de 25(OH)D.

En la EC, registramos una tendencia hacia niveles inferiores de vitamina D cuando estaba implicado el intestino delgado, aunque sin alcanzar la significación estadística. En este caso, hay discrepancias en la literatura revisada y además, los distintos estudios no lo analizan de forma homogénea. La mayoría no consiguen demostrar una relación entre la localización de la enfermedad y la hipovitaminosis D (98)(99)(100)(101)(126)(132). Algunos sí aprecian niveles inferiores de 25(OH)D cuando la afectación es intestinal, como el trabajo de Sentongo (125) y de Schaffler (135), donde objetivan esta asociación si la afectación es intestinal alta (proximal a ileon terminal), o el estudio de Olmedo (105) y Domislovic (133) que hallan niveles más bajos de 25(OH)D cuando la localización es ileal.

Nosotros no obtuvimos asociación entre el fenotipo de la EC, la enfermedad perianal y la concentración de 25(OH)D. Son pocos los trabajos que estudian estos aspectos. Ulitsky tampoco encontró diferencias entre los distintos fenotipos (99), sin embargo,

Olmedo y cols. sí observaron medianas significativamente inferiores de 25(OH)D en el patrón fistulizante con respecto al inflamatorio y al estenosante (105), sin hallar relación con la presencia de enfermedad perianal.

En nuestro estudio, el antecedente de **resección quirúrgica** en los pacientes con EC no se asoció con hipovitaminosis D. La literatura al respecto de nuevo es contradictoria. Varios artículos no encuentran asociación (99) (100)(101). En el trabajo de Olmedo y cols. (105) los pacientes con EC e intervenciones quirúrgicas previas presentaron una mediana de concentración de 25(OH)D inferior a la de los pacientes no operados (23,31 [13,47] ng/ml vs. 25,47 [15,27] ng/ml; $p = 0,022$). Schaffler (135) encontró esta relación en concreto cuando la resección era de intestino delgado proximal a ileon terminal y Domlosvic cuando la resección era ileal o ileocólica (133). En el estudio de Tajika (98) el 100 % de los pacientes con resección ileal tuvo déficit de vitamina D comparado con el 38% de los pacientes no sometidos a cirugía ($p=0,01$).

En cuanto a la **actividad clínica** según los índices clínicos, de nuevo, hay discrepancias en los estudios observacionales. Sin embargo, un reciente metaanálisis (164) sí asoció la hipovitaminosis a un riesgo aumentado de enfermedad clínicamente activa tanto en la EC como en la CU y en las cohortes que combinaban ambas enfermedades. En nuestro caso, también apreciamos tal relación en el conjunto de los pacientes con EII, siendo la media en la concentración de 25(OH)D en los pacientes en remisión de 26,27 ng/ml (DE=9,4), comparado con 22,04 ng/ml (DE=5,3) en aquéllos con actividad ($p=0,013$). Además, con el punto de corte de 30 ng/ml tanto en el global de pacientes con EII como en el subgrupo de pacientes con CU la proporción de enfermos activos en el grupo de niveles subóptimos fue mayor que en el de niveles óptimos. Sin embargo, en el análisis multivariante la actividad clínica no se asoció de forma independiente con niveles subóptimos ni deficitarios de vitamina D.

El **tipo de tratamiento médico** (corticoides, inmunosupresores y biológicos) que estaba recibiendo el paciente no se relacionó con los niveles de 25(OH)D. No obstante, en el caso de los corticoides no es posible valorar esta relación porque sólo fueron 5 pacientes los que estaban tomando dicha medicación. Varios estudios, sí asocian la mayor necesidad de uso de corticoides con el déficit de vitamina D (105)(125)(132)(136)(169) (170) a diferencia de otros (98)(100). Con respecto al empleo de biológicos, una vez más, hay resultados dispares en la literatura. Además, los trabajos estudian aspectos distintos. En el contexto de una peor evolución, el estudio retrospectivo de Ulitsky (99) ($n=504$) y la cohorte de seguimiento a 5 años de Kabani y cols. (170) ($n= 965$) encontraron como factor de riesgo independiente de deficiencia de vitamina D el empleo

de fármacos biológicos. Sin embargo, en población pediátrica, Levin y cols. (132) no encontraron tal asociación. Otros trabajos analizan la relación entre los niveles de 25(OH)D y la eficacia o durabilidad del tratamiento con antiTNF. Zator y cols. (171) observaron, en su estudio retrospectivo con 101 pacientes con EII, que niveles subóptimos de 25(OH)D se asociaban a una interrupción temprana de dicho tratamiento por pérdida de eficacia. Winter y cols. (172) hallaron que los niveles normales de 25(OH)D aumentaban la probabilidad de alcanzar la remisión a los tres meses de iniciar antiTNF. En los trabajos de Schaffler (135) y Domilosvic (133) el empleo de anti-TNF conllevó niveles mayores de 25(OH)D.

Aunque en nuestro trabajo para la evaluación de la inflamación mucosa no estudiamos la actividad endoscópica, sí analizamos la **actividad biológica** mediante PCR en todos los pacientes y con la CPF en 79 enfermos. Además, comprobamos que existía una relación positiva entre los niveles de PCR y los índices de actividad clínica en el conjunto de pacientes con EII y en el subgrupo de pacientes con EC pero no en el subgrupo de pacientes con CU. Este dato es consistente con la literatura donde se describe una mayor elevación de la PCR en la EC que en la CU activa (138). En el caso de la CPF, también apreciamos mayores niveles en el conjunto de pacientes con EII y actividad y en el subgrupo de pacientes con CU activa, pero no en el subgrupo de enfermos con EC. De nuevo, también coincidimos con la literatura donde la correlación entre CPF y actividad clínica es mayor cuando la afectación es colónica que cuando es de intestino delgado (138).

Registramos, una asociación entre los niveles de 25(OH)D y la actividad biológica de la enfermedad, tanto en el conjunto de pacientes con EII como en el subgrupo de pacientes con EC. En ambos casos, las medias y medianas de 25(OH)D en los pacientes sin actividad biológica (PCR <0,5 mg/dl o CPF < 250 mcg/g) fueron mayores que en los pacientes con actividad biológica. Sin embargo, no encontramos diferencias en el subgrupo de pacientes con CU. En el análisis multivariante fueron únicamente las cifras de CPF mayores 250 mcg/g en el global de pacientes con EII las que se asociaron de forma independiente a niveles subóptimos de vitamina D (OR 4,04 (IC95%1,06-15,31); $p = 0,04$).

La falta de asociación entre la concentración de 25(OH)D y la PCR es mayoritaria en la bibliografía (100)(101)(106)(132)(137)(165)(166), sin embargo otros estudios como el de Tajika (98) y Olmedo (105) sí la aprecian. Este último sí encuentra relación entre niveles menores de 25(OH)D y PCR elevada en el conjunto de EII, pero no por separado en la CU y la EC. Probablemente la falta de asociación en algunos estudios podría

deberse a la inclusión de pocos pacientes activos y a la falta de elevación de la PCR en muchos pacientes con actividad demostrada endoscópicamente.

Respecto a la relación entre la inflamación mucosa y la vitamina D, el metaanálisis de Gubatan (164) que incluye 9 estudios que lo valoran, asoció la deficiencia de 25(OH)D con riesgo aumentado de inflamación mucosa, independientemente del biomarcador que usaran para medirla (CPF o índices endoscópicos). Sin embargo, esta asociación fue significativa en la EC pero no en la CU. Realmente son muy pocos los estudios que analizan la relación en concreto de la CPF con la vitamina D: el de Olmedo (105) y 4 de los trabajos incluidos en metaanálisis referido (106)(165)(166)(167). Olmedo, encontró una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y CPF en el conjunto de pacientes con EII y EC pero no en la CU, aunque sí apreció medianas de 25(OH)D más altas tanto en EC como CU en el grupo de pacientes con CPF < 170 mcg/g. Garg (165) observó esta correlación tanto en la CU como en la EC. Raftery (166) sólo lo estudió en los pacientes con EC y en el análisis por subgrupos únicamente encontró esta asociación en los pacientes que estaban en remisión. Frigstad (106) sin embargo, sólo halló dicha asociación en el subgrupo de pacientes con CU.

En cuanto a los parámetros del metabolismo mineral óseo, no apreciamos diferencias en los niveles de calcio ni fósforo en función del estado de la vitamina D, pero sí encontramos una clara relación inversa entre los **niveles de PTH** y de 25(OH)D, siendo más acusada al comparar el grupo de pacientes con déficit de vitamina D con el grupo sin déficit. Esto es coherente con los aspectos metabólicos del sistema endocrino de la vitamina D ya que ésta constituye un potente modulador de la función paratiroidea de manera que su elevación inhibe la expresión del gen de la PTH y frena su secreción. Y por el contrario, su déficit produce hiperplasia paratiroidea e incrementa la síntesis y secreción de PTH.

No apreciamos diferencias significativas en la puntuación del cuestionario de calidad de vida **IBDQ-9** en función del estado de vitamina D ni en la serie completa de pacientes con EII ni en el subgrupo de pacientes con EC ni CU. Esto coincide con los estudios transversales de Toriki (107) y Olmedo (105), con población iraní y española respectivamente, los cuales emplearon el cuestionario IBDQ-9, utilizado en nuestro estudio. Sin embargo, contrasta con otros trabajos, como la cohorte europea multicéntrica de Chetcuti (136) y el metaanálisis de Gubatan (164), que incluyó 4 estudios con 1756 pacientes en los que puntuaciones bajas del sIBDQ se relacionaron con niveles bajos de vitamina D. No obstante, en este último, tal asociación sólo fue significativa en la EC. En nuestro estudio los resultados podrían estar condicionados por

el escaso número de pacientes con actividad y la inclusión únicamente de pacientes ambulatorios.

Por otra parte, también analizamos la relación entre los niveles de la calidad de vida y la actividad clínica, y como se ha descrito en la literatura (190)(191), hallamos una mayor puntuación en el IBDQ-9 en los pacientes en remisión, comparada con los pacientes con actividad. Por el contrario, no encontramos relación entre la calidad de vida y la actividad biológica.

En el caso de la severidad de la fatiga, sí apreciamos una puntuación mayor del score **FSS** en los pacientes con 25(OH)D < 30 ng/ml comparado con los que tenían niveles óptimos. En los pacientes con EC las diferencias significativas aparecían sólo con el umbral de 20 ng/ml y de nuevo en la CU no encontramos relación entre la severidad de la fatiga y el estado de la vitamina D. Es remarcable que en nuestro estudio los pacientes con EC tenían una mediana en el score FSS mayor que los pacientes con CU. No obstante, en el análisis multivariante, la puntuación de la escala FSS no se asoció de forma independiente con los niveles de vitamina D. El estudio multicéntrico noruego de Frigstad (219) con 405 pacientes con EII que tenía como objetivo principal analizar la asociación entre fatiga y déficit de vitamina D no encontró dicha relación. Tampoco la halló el estudio prospectivo español de Chavarría (213) que evaluaba los factores asociados a la fatiga en la EII. Sin embargo, en otras enfermedades, como el cáncer y otras condiciones inflamatorias crónicas, sí se asocia con mayor evidencia, la deficiencia en vitamina D con la fatiga (222)(223)(224).

Por otra parte, apreciamos que los pacientes con mejores puntuaciones en la escala FSS presentaban buena calidad de vida (IBDQ-9 \geq 60). Esto está en consonancia con el estudio de Chavarría (213) donde los pacientes con fatiga (FSS \geq 5) tuvieron un descenso significativo del IBDQ-9 comparado con los pacientes sin fatiga (63 % vs 68% $p < 0.001$).

La relación entre la fatiga y los índices en la actividad clínica presenta discrepancias en la literatura. En general, la prevalencia de fatiga en la EII es elevada, incluso en periodos de remisión. En nuestro estudio, sí registramos mayor actividad clínica en los pacientes con fatiga, sin embargo no hallamos asociación con la actividad biológica de la enfermedad (PCR y CPF), hallazgo respaldado por la bibliografía (213)(219). En esta dirección, hay trabajos que asocian la fatiga con síntomas digestivos no relacionados directamente con la inflamación intestinal. Es el caso de un estudio sueco que encontró mayor tasa de fatiga en pacientes con alteraciones gastrointestinales funcionales que

en aquellos que tenían enfermedades gastrointestinales orgánicas (216), así como otro estudio en pacientes con síndrome de intestino irritable, en el que la severidad en síntomas digestivos se relacionaba con puntuaciones más altas de fatiga (217).

En cuanto al cuestionario de **aspectos psicológicos GHQ-12** no registramos asociación entre sus puntuaciones y los niveles de 25(OH)D ni tampoco con el tipo de enfermedad ni con la actividad clínica ni biológica. Sin embargo, sí hallamos relación entre dicha puntuación y la escala de fatiga y la de calidad de vida, de manera que conforme era mayor (mayor distrés psicológico) presentaban mayor puntuación en la escala de fatiga y peor calidad de vida.

El trabajo de Olmedo (105), aunque emplea la escala HADS, coincide con nosotros en no apreciar relación entre niveles bajos de 25(OH)D y síntomas depresivos. La bibliografía también encuentra una relación entre el distrés psicológico y peor calidad de vida (260) y mayor fatiga (212).

VII.2. Discusión del estudio de seguimiento con tratamiento

Evaluación de los cambios en las concentraciones de 25(OH)D y la proporción de pacientes con niveles óptimos según el tipo de tratamiento

Teniendo en cuenta los análisis realizados, consideramos que **el tratamiento continuado con calcifediol cápsulas 0,266 mg, repartido entre los 2 trimestres, es la mejor opción de tratamiento, con una posología de 1 cápsula semanal durante 3 meses seguida de 1 cápsula cada 15 días (régimen 4)**. Esta pauta fue la que consiguió mayor efectividad y menores efectos secundarios. Entendemos la efectividad como una proporción elevada de niveles adecuados de 25(OH)D a los 3 y 6 meses (96% y 68% respectivamente). Además, fue el tratamiento que consiguió una media más alta de concentración de 25(OH)D a los 6 meses (43,43, DE=17,87 ng/ml). En cuanto a efectos secundarios, ningún paciente presentó efecto adverso clínico y a los 3 meses sólo 2 de los 26 que siguieron este régimen tuvo cifras de 25(OH)D > 100 ng/ml (uno de ellos > 150 ng/ml). El único inconveniente fue que al ser un tratamiento continuado, la adherencia, aunque mayor del 90%, fue ligeramente inferior al régimen de pulsos, como también está documentado en la bibliografía (38). En nuestro estudio, esta discreta menor adherencia, influyó en los niveles de 25(OH)D a los 6 meses. De manera, que, si el cumplimiento hubiese sido óptimo, probablemente la proporción de pacientes con niveles adecuados de 25(OH)D hubiese sido aún más alta en ese momento. Por lo

tanto, es el régimen que recomendamos salvo que cuestionemos la adherencia del paciente, que recomendaríamos un régimen en forma de pulsos.

Los tratamientos en pulsos fueron más inestables a la hora de alcanzar cifras suficientes de 25(OH)D, dado que el régimen 1 (ampolla calcifediol 3 mg 0-2 meses) sólo consiguió que un 30% de los pacientes tuviese niveles óptimos de vitamina D a los 6 meses, a costa de un número muy elevado de pacientes (n=12) con cifras de 25(OH)D superiores a 100ng/ml a los 3 meses. El régimen 2 (ampollas 3 mg 0-3 meses) sólo consiguió que aproximadamente un 50% de pacientes alcanzase niveles suficientes de 25(OH)D a los 3 meses. Además, el único posible efecto secundario clínico del estudio fue el cólico renoureteral presente en un paciente con el tratamiento 1 y en otro con el régimen 2. No obstante, dada la corta duración del tratamiento y la ausencia de hipercalcemia asociada, lo más probable es que el calcifediol no fuese el responsable de esta clínica. En la literatura, el riesgo de cálculos renales se ha relacionado con el tratamiento con vitamina D, pero durante largos periodos de tiempo y en combinación con dosis sustanciales de calcio (de 1000 a 1500 mg por día) (96).

El otro tratamiento continuado con cápsulas de calcifediol a dosis altas durante sólo 3 meses (régimen 3: 2 cápsulas de calcifediol 0,266 mg semanales 3 meses) consiguió un 100% de niveles óptimos a los 3 meses, pero a costa de un 53% de pacientes con concentraciones de 25(OH)D superiores a 100 ng/ml en ese momento.

Las concentraciones séricas de calcio y fósforo se mantuvieron estables, a pesar de las modificaciones en las cifras de 25(OH)D. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas entre los niveles de PTH según las cifras de 25(OH)D, de manera que la media de PTH fue de 41,91 (DE=16,1) pg/ml en los pacientes con niveles de 25(OH)D < 100 ng/ml y de 32,5 (DE=13,9) pg/ml en los pacientes con niveles de 25(OH)D ≥ 100 ng/ml, p=0,021.

Todo esto denota la buena **seguridad del tratamiento** prescrito con calcifediol incluso con dosis altas.

En la actualidad, los trabajos publicados sobre tratamiento con vitamina D en pacientes con EII son de baja calidad y con dificultad para establecer comparaciones dado que difieren en muchos aspectos, especialmente las distintas pautas posológicas y el tiempo de duración. Coinciden con nosotros en cuanto a la escasez de efectos secundarios tanto con dosis altas como bajas (175). En ellos, el aumento en las concentraciones de 25(OH)D en los brazos de tratamiento con vitamina D es significativamente superior al placebo (175)(176)(178)(180)(181) y mayor cuando comparan dosis altas con bajas (175)(179).

Otro inconveniente, es que, en la mayoría de estos estudios, el objetivo principal no fue la concentración de 25(OH)D. Por ello, es interesante el ensayo piloto de Yang y cols. (177) en pacientes con EC leve-moderada que aunque con pequeño tamaño muestral (n= 18) tuvo por objetivo encontrar la dosis necesaria para alcanzar niveles de 25(OH)D > 40 ng/ml en 24 meses, encontrando que la mayoría de los pacientes (14 de 18) precisaba de dosis de 5000 UI/día para alcanzar dicho propósito.

Asociación de variables sociodemográficas, clínicas, analíticas y resultados de salud con niveles óptimos de vitamina D

La relación entre el tratamiento con vitamina D y la concentración de 25(OH)D no es directa, si no que parece que hay factores que afectan a la magnitud de los cambios en dicha concentración en respuesta a los suplementos de vitamina D, sin embargo, la evidencia es escasa y prácticamente inexistente en población con EII. Por otro lado, lo interesante de este tratamiento no es únicamente que se acompañe de elevaciones en la concentración de 25(OH)D, si no averiguar si se asocia a una mejoría en la evolución de la propia enfermedad. Es por ello, que también hemos querido analizar los factores sociodemográficos y las características clínico-biológicas y resultados de salud asociados a niveles óptimos o subóptimos de vitamina D.

En nuestro estudio observamos que una vez iniciado el tratamiento con calcifediol, prácticamente ningún **factor sociodemográfico** influyó en la presencia de niveles óptimos de 25(OH)D a los 3 y 6 meses, incluidos los relacionados con el comportamiento frente a la exposición solar.

La estación de inicio de tratamiento en otoño se relacionó en el análisis crudo con los niveles subóptimos de vitamina D a los 6 meses ($p=0,024$). Sin embargo, una limitación de nuestro estudio es que no podemos analizar correctamente esta relación dado que existe una asociación entre la época de inicio del tratamiento y el tipo de tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento con los regímenes 1 y 3 iniciaron el tratamiento en otoño e invierno (sobre todo en otoño) y recordemos que con estos tratamientos se tomaba toda la dosis de tratamiento en los primeros tres meses y alcanzaban las cifras menores de 25(OH)D a los 6 meses, así como las menores proporciones de niveles óptimos. En el ensayo clínico de Jorgensen y cols. (176) no se encontraron diferencias en las concentraciones de 25(OH)D en los 12 meses de seguimiento según la estación del año. La mayoría de los estudios analizados en la amplia revisión de Mazahery y cols. (38) encontraron que cuando se empieza el tratamiento con vitamina D en los meses más fríos, el cambio en las concentraciones de 25(OH)D es mayor. Pero concluyen que

en parte el efecto estacional es debido al efecto de la concentración basal de 25(OH)D en la respuesta al tratamiento.

El mayor **IMC** (OR 1,3 (IC95% 1,03-1,63); $p = 0,023$) se asoció a niveles subóptimos de vitamina D a los 3 meses, pero no a los 6 meses. Esto probablemente sea debido a la liposolubilidad de la vitamina D que se almacena en las reservas de grasa corporal para un uso posterior, de manera, que podemos deducir que pacientes con mayor IMC presentan más dificultad y lentitud para alcanzar niveles óptimos de vitamina D.

En la literatura publicada, el IMC o el porcentaje de grasa corporal es uno de los factores que influye, con evidencia más consistente, en los niveles de 25(OH)D en respuesta al tratamiento (38). Incluso insisten en que la ausencia de asociación en algunos estudios puede deberse a la insuficiencia de participantes con distintas categorías de IMC.

La extensa revisión de Mazahery y cols. (38) también encontró como claros factores influyentes la concentración basal de 25(OH)D, la dosis y el tipo de vitamina D. Los resultados sobre otros posibles determinantes (etnia, edad, genética, consumo de estrógenos, consumo de grasas, de calcio, determinadas enfermedades y fármacos y la estación del año) fueron dispares o con evidencia muy incipiente. La concentración basal de 25(OH)D y el IMC se correlacionaron inversamente con los cambios en los niveles de 25(OH)D tras el tratamiento. Sin embargo, en aquellos estudios en los que se analizaban los factores predictores de normalización de las cifras de 25(OH)D (>30 ng/ml) tras el tratamiento, los niveles basales más altos eran uno de ellos junto con el empleo de suplementos de vitamina D (173). En nuestro estudio la **concentración basal de 25(OH)D** no influyó en la probabilidad de alcanzar niveles óptimos de vitamina D ni a los 3 ni a los 6 meses. Por otra parte, en la citada revisión, también hubo unanimidad en que el tratamiento con vitamina D2 es menos potente que con vitamina D3, especialmente a largo plazo y cuando se administra en bolos. Dosis altas se asociaron a aumentos mayores en los niveles de 25(OH)D y el incremento fue dosis dependiente. No obstante, la hidroxilación hepática es un proceso saturable y el exceso de vitamina D parece que se almacena en el tejido adiposo y se libera progresivamente, por lo que dosis altas pueden desencadenar ascensos con pendiente más plana que las dosis bajas, y probablemente con mayores vidas medias. Se observó también que la frecuencia de dosis influye, sobre todo, a través del grado de adherencia al tratamiento. Regímenes intermitentes presentan mejor adherencia que regímenes diarios. En cuanto a la ruta de tratamiento, hay mayores dudas sobre la seguridad y efectividad de la vía intramuscular, no obstante, se prefiere sobre todo en caso de mala adherencia, en patologías con absorción muy comprometida o en áreas donde el tratamiento oral no

esté disponible. También hacen referencia a que probablemente sólo se necesita un seguimiento de 6 meses para valorar la máxima respuesta biológica al tratamiento en las concentraciones de 25(OH)D, ya que la mayoría de estudios indican que el pico máximo se alcanza a los 3-6 meses (38).

En nuestro trabajo la frecuencia de administración del tratamiento fue primordial a la hora de conseguir niveles óptimos de vitamina D. Los regímenes de pulsos/bolos con ampollas de calcifediol 3 mg (180.000 UI) fueron los que se asociaron a niveles subóptimos. En concreto, a los tres meses, fue el régimen 2 de una ampolla calcifediol 3mg 0-3 meses (OR 66,9 (IC95% 2,17-2062); p= 0,016). Éste, aunque prácticamente proporcionaba durante los 3 primeros meses la misma dosis de calcifediol (3mg) que el régimen 4 (3,192 mg) con el que se comparaba, al hacerlo en forma de dosis única (ampolla choque 3 mg) vs. continuada (1 cápsula 0,266 mg semanal) conseguía una menor proporción de niveles óptimos: 53% vs. 96%. A los 6 meses, fue el régimen 1 de una ampolla calcifediol 3 mg 0-2 meses, el que se asoció a niveles subóptimos en ese momento (OR 12,03 (IC95% 2,39- 60,57); p = 0,003). En este caso, la dosis de 6 mg de calcifediol, administrada en dos únicas dosis en los primeros dos meses del estudio (régimen 1), fue menos eficaz en conseguir niveles óptimos a los 6 meses que la dosis de 6,384 mg, administrada de forma continuada durante el primer trimestre del estudio (régimen 3: 2 cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses): 30% vs. 62,5%. Por otro lado, a los 6 meses, tanto el régimen 2 (1 Ampolla 3 mg 0-3 m) como el 4 (1 cápsula 0,266 mg sem. 3 m y 1c/15d) alcanzaron altas proporciones de niveles óptimos de vitamina D: 74% y 68% respectivamente. Esto confirma la importancia de la administración continuada, ya que el régimen 4, que es el proporciona menos dosis de cacifediol en 6 meses (4,788 mg de calcifediol), consigue similares proporciones de niveles adecuados de 25(OH)D.

Ninguna de las **variables clínicas** analizadas (tipo de enfermedad, duración de la enfermedad, extensión de colitis ulcerosa, localización y fenotipo de la EC, presencia de enfermedad perianal o manifestación extraintestinal y antecedente quirúrgico) se asoció de forma significativa a niveles óptimos o subóptimos de 25(OH)D a los 3 y 6 meses.

El empleo de fármacos propios de la EII (biológicos, inmunosupresores e incluso corticoides), tampoco fue diferente entre ambos grupos de pacientes con niveles óptimos o no de vitamina D.

Respecto a la **actividad clínica**, aunque tampoco se alcanzó la significación estadística, sí que apreciamos una tendencia a mayor actividad a los 3 meses de iniciar el tratamiento con vitamina D en el subgrupo de pacientes con niveles subóptimos de 25(OH)D en los aspectos analizados: mayor puntuación en índices clínicos, mayor proporción de pacientes activos, menor tasa de remisión entre los que iniciaron el estudio con actividad y mayor necesidad de intensificación de tratamiento. Sin embargo, a los 6 meses no apreciamos esta tendencia. Por otra parte, aunque la tasa de recidiva clínica fue mínima y una vez más no se consiguió la significación estadística, la proporción de recidiva fue ligeramente mayor entre los pacientes con niveles subóptimos tanto a los 3 como a los 6 meses.

También comparamos la proporción de pacientes con actividad clínica una vez iniciado el tratamiento, y ésta bajó del 27% antes de iniciar el tratamiento con vitamina D, a 14% a los 3 meses ($p=0,010$) y se mantuvo estable a los 6 meses (16%). Además, el mayor descenso se consiguió con el tratamiento 4. Sin embargo, la bajada en la puntuación en los índices de actividad fue significativa entre los pacientes con EC pero no con CU.

La **actividad biológica** medida mediante la PCR no difirió según el estado de la vitamina D ni durante el transcurso del estudio. Sin embargo, las cifras de CPF fueron mayores entre los pacientes con niveles subóptimos, y a los 6 meses, en el análisis multivariante, las cifras de CPF mayores de 250 mcg/g se asociaron de forma independiente con niveles insuficientes de vitamina D (OR 4,01 (IC95% 1,19-13,54); $p = 0,025$). Además, en los pacientes que iniciaron el tratamiento con cifras de CPF ≥ 250 mcg/g, la proporción de pacientes que consiguieron descender estas cifras a < 250 mcg/g fue mayor en el grupo de pacientes con niveles óptimos, con $p < 0,05$ a los 6 meses, independientemente de la intensificación del tratamiento.

En la literatura, los hallazgos son dispares y con dificultados para establecer comparaciones debido a la heterogeneidad entre los diferentes estudios, y porque en ocasiones comparan los resultados entre el grupo tratado con vitamina D y el grupo con placebo, y otras veces entre los que alcanzan niveles óptimos o no de dicha vitamina. En cuanto a los índices clínicos, el pequeño ensayo de Yang y cols (177) en 18 pacientes con EC leve-moderada sí relacionó los niveles altos de vitamina D con una mejoría significativa en el CDAI, sin embargo, Raftery y cols. (181) no apreció tal asociación en sus 27 pacientes con EC en remisión. Por otra parte, Marthur y cols. (179) apreciaron un descenso leve del índice de mayo parcial en su ensayo clínico, que incluía 18 pacientes con CU que fueron randomizados a recibir 2000 UI o 4000 UI al día de vitamina D3 durante 3 meses, aunque sin diferencias entre ambos grupos. El

metaanálisis de Li y cols. (175) encontró que el tratamiento con vitamina D redujo la tasa de recidiva clínica significativamente con respecto al grupo control, no obstante, sólo fueron 3 los ensayos que lo analizaron. Sin embargo, en el ensayo de Jorgensen y cols. (176) con 94 pacientes con EC en remisión, la recidiva también fue menor en el grupo de tratamiento, pero sin significación estadística. Respecto a la actividad biológica, la mayoría de estudios coinciden con nuestros resultados y no encuentran asociación entre los niveles de PCR y el estado de vitamina D (177) (179) (182), ni diferencias en la PCR entre pacientes tratados con vitamina D o con placebo (175). En contraposición, en los ensayos de Raftery (181) y Baffuto (182) con pacientes con EC en remisión y con actividad respectivamente, sí se apreció una asociación entre niveles más altos de PCR y concentraciones de 25(OH)D < 30 ng/ml. En el caso del ensayo de Sharifi y cols (180), con 90 pacientes con CU que fueron randomizados a recibir una dosis única de 300.000 UI de vitamina D3 im o placebo, hallaron un descenso significativo de la PCR en el grupo de tratamiento. En la larga cohorte de Ananthakrishnan (173), la normalización en los niveles de 25(OH)D se asoció a cifras menores de PCR entre los pacientes con EC pero no con CU. Por otra parte, son muy pocos los ensayos que miden los niveles de CPF, y de nuevo las conclusiones son dispares. Raftery (181) no relaciona la CPF con el estado de vitamina D, pero Baffuto (182) halló mayor proporción de recidiva, definida por un CDAI>150 y CF>200 entre los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D y además sólo el grupo que trató con mayor dosis de vitamina D (50.000 UI/semana) presentó un descenso significativo de CPF. Esta disparidad quizás pueda atribuirse a la diferencia en los niveles basales de CPF, inferiores en el estudio de Raftery (181) con enfermos en remisión.

En cuanto al **metabolismo óseo**, la suficiencia de vitamina D se asoció a cifras inferiores de PTH y mayores de calcio, con significación estadística a los 6 meses.

Respecto a los **resultados de salud**, cabe recalcar que los pacientes, que al inicio presentaban buenas medianas en las escalas de calidad de vida y distrés psicológico, las mantuvieron a lo largo del estudio. Aún así, a los 3 meses, los pacientes con niveles óptimos de vitamina D presentaron significativamente mejor calidad de vida y menor distrés psicológico, hallazgo que no se observó a los 6 meses.

A los tres meses, la mayor puntuación en la escala IBDQ-9 (OR 0,73 (IC95% 0,57-0,93); p= 0,01) fue factor protector para niveles subóptimos de 25(OH)D. Por otra parte, la puntuación en la escala de severidad de fatiga mejoró desde la visita basal a los 3 y 6 meses y no se asoció al estado de la vitamina D.

La mayoría de los ensayos clínicos publicados encuentran una asociación positiva entre niveles altos de 25(OH)D y puntuaciones altas en los índices de calidad de vida (177) (181). Además, en aquellos estudios que comparan distintas pautas, el grupo que recibe más dosis presenta también mejor calidad de vida (179)(182) (196). No obstante, varios estudios observacionales retrospectivos (193) 194) no consiguen demostrar esta asociación de forma significativa, probablemente debido a las bajas dosis de vitamina D que emplean. Quizás éste sea también el motivo por el que no se alcanza la significación estadística a los 6 meses del estudio, porque las dosis empleadas de calcifediol son menores en el segundo trimestre con el consecuente descenso en los niveles de 25(OH)D.

El tratamiento con vitamina D se ha asociado de forma positiva con mejoría en los síntomas de fatiga en otras condiciones inflamatorias crónicas (223) (224), así como con un mayor beneficio en personas con depresión mayor. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido estudiado el efecto de este tratamiento en la mejoría de la fatiga ni del distrés psicológico en pacientes con EII. Por lo que, para nuestro conocimiento, el presente trabajo es el primero que aborda el posible beneficio del tratamiento con vitamina D en el distrés psicológico y en la fatiga de los pacientes con EII.

Limitaciones

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el modesto tamaño muestral total y, en concreto, por régimen de tratamiento. Además de la pequeña proporción de pacientes con actividad y malas puntuaciones en las escalas empleadas para los resultados de salud, que otorgan al tratamiento con vitamina D menos margen de mejora. Por otro lado, a los 3 meses también son muy pocos los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D para poder establecer comparaciones.

Para el análisis global, mezclamos pacientes con los dos tipos de EII (EC y CU), así como con actividad y remisión.

El seguimiento a 6 meses es suficiente para valorar la respuesta del tratamiento con vitamina D en las concentraciones de 25(OH)D, pero probablemente insuficiente para ver otros efectos como la evolución de la carga inflamatoria en la EII y los resultados de salud.

Tampoco podemos analizar la relación entre la estación del año y el estado de la vitamina D, dado que existe una asociación entre la época de inicio del tratamiento y el tipo de tratamiento.

Por último, al tratarse de un estudio observacional no es posible establecer relaciones causales.

CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. La administración de 25(OH)D en forma de 1 cápsula 0,266 mg de calcifediol semanal durante 3 meses seguida de 1 cápsula cada 15 días (régimen 4) fue el régimen de suplementación que de forma global consiguió unas mejores concentraciones de 25(OH)D. A los 3 meses, al compararlo con el régimen 2 (ampolla de calcifediol 3 mg a los 0 y 3 meses del estudio) presentó una proporción mayor de pacientes con concentraciones óptimas, así como una media mayor en los niveles de 25(OH)D. Sin embargo, a los 6 meses las diferencias no fueron significativas.
2. Al comparar el régimen 1 (ampolla calcifediol 3 mg a los 0 y 2 meses) con el 3 (2 cápsulas calcifediol 0,266 mg semanales durante 3 meses), los cambios en las concentraciones de 25(OH)D fueron similares a los 3 y 6 meses. Sin embargo, la proporción de pacientes con niveles óptimos de vitamina D a los 6 meses fue mayor con el régimen 3.
3. La adherencia al tratamiento con calcifediol fue muy buena, del 100 % en los regímenes de pulsos y mayor del 90 % con el tratamiento continuado con cápsulas.
4. El tratamiento con calcifediol fue seguro incluso con dosis altas y cuando alcanzaba concentraciones de 25(OH)D > 100 ng/ml. Ningún paciente presentó hipercalcemia. Dos pacientes presentaron cólico renoureteral en dudosa relación con el tratamiento con calcifediol.
5. Durante el tratamiento con calcifediol las variables que se asociaron a niveles óptimos de vitamina D a los 3 meses fueron el menor índice de masa corporal, la mayor puntuación en la escala de calidad de vida (IBDQ-9) y el tipo de tratamiento con calcifediol. A los 6 meses fueron los niveles inferiores de calprotectina fecal y el tipo de tratamiento.
6. Durante el tratamiento con calcifediol, aunque no se consiguió una mejoría significativa en los parámetros analíticos de actividad, sí disminuyó la proporción de pacientes con actividad clínica, y la puntuación en la escala de fatiga, en los primeros meses de seguimiento. Además, se apreció una tendencia a una mejoría en la escala IBDQ-9 y de distrés psicológico, por lo que la

suplementación con vitamina D podría mejorar el control sintomático y la calidad de vida de los pacientes con EII.

7. La prevalencia de niveles subóptimos de 25(OH)D en pacientes ambulatorios con EII en nuestro entorno fue elevada.
8. La única variable que se asoció de forma independiente al déficit de vitamina D fue el menor número de horas de exposición solar a la semana, por lo que con una fotoprotección adecuada, sería recomendable aumentar las horas de luz solar en los pacientes con EII.
9. La CPF fue el parámetro de actividad más objetivo analizado y su concentración >250 mcg/g se asoció a niveles subóptimos de vitamina D por lo que dicho hallazgo apoyaría la evidencia, cada vez mayor, de que el umbral de 25(OH)D de 30 ng/ml es el idóneo para el efecto extraesquelético de la vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
2. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-91.
3. Arboleya L, Pérez L. *Manual de Enfermedades Óseas de Sociedad Española de Reumatología*. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
4. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536-8.
5. Lo CW, Paris PW, Holick MF. Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(5):683-5.
6. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22.
7. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(2):125-36.
8. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):429-35.
9. Larrosa M. Vitamina D. Salud ósea y mucho más. *Reumatol Clin*. 2007;3(5):197-9.
10. Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D actions to regulate calcium and skeletal homeostasis. *Clin Biochem*. 2012;45(12):880-6.
11. Calle Pascual AL, Torrejón MJ. Vitamin D and its «non-classical» effects. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(5):453-9.
12. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.
13. Zhou L-X, Nemere I, Norman AW. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analog structure-function assessment of the rapid stimulation of intestinal calcium absorption (transcaltachia). *J Bone Miner Res*. 1992;7(4):457-63.
14. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):743-9.
15. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.

16. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):815-43.
17. Barbáchano A, Fernández-Barral A, Ferrer-Mayorga G, Costales-Carrera A, Larriba MJ, Muñoz A. The endocrine vitamin D system in the gut. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453:79-87.
18. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-499S.
19. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(4):797-808.
20. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-8.
21. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-3.
22. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention: A Quantitative Meta Analysis. *Am J Prev Med.* 2007;32(3):210-6.
23. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):708-11.
24. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503-11.
25. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512-7.
26. Ferrari D, Lombardi G, Banfi G. Concerning the vitamin D reference range: pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochem Medica [Internet].* 2017 [consultado 13 Sept 2020];27(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575654/>
27. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. *Proc Nutr Soc.* 1994;53(3):533-43.
28. O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients.* 2016;8(9).
29. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr.* 2004;7(2):327-35.
30. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):17-25.

31. Mangels AR. Bone nutrients for vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1:469S-75S.
32. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-8.
33. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916-31.
34. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003–2006. *Cancer Causes Control.* 2012;23(1):133-40.
35. Pereira LA, Luz FB, Carneiro CMM de O, Xavier ALR, Kanaan S, Miot HA. Evaluation of vitamin D plasma levels after mild exposure to the sun with photoprotection. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):56-61.
36. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376(9736):180-8.
37. Ying H-Q, Sun H-L, He B-S, Pan Y-Q, Wang F, Deng Q-W, et al. Circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. *Sci Rep.* 2015;5(1):7956.
38. Mazahery H, von Hurst PR. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients.* 2015;7(7):5111-42.
39. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
40. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89-116.
41. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D–Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med.* 2013;369(21):1991-2000.
42. Jones G. Interpreting Vitamin D Assay Results: Proceed with Caution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(2):331-4.
43. Farrell C-JL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012;58(3):531-42.
44. Torrubia B, Alonso I, López-Ramiro E, Mahillo I, De la Piedra C. Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8(2):70-4.
45. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM, Vitamin D

- Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.* 2012;243:32-40.
46. Fuleihan GE-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1119-33.
 47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
 48. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;3(1):53-64.
 49. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2012;196(11):686-7.
 50. Fohner AE, Wang Z, Yracheta J, O'Brien DM, Hopkins SE, Black J, et al. Genetics, Diet, and Season Are Associated with Serum 25-Hydroxycholecalciferol Concentration in a Yup'ik Study Population from Southwestern Alaska. *J Nutr.* 2016;146(2):318-25.
 51. Rees JR, Mott LA, Barry EL, Baron JA, Bostick RM, Figueiredo JC, et al. Lifestyle and Other Factors Explain One-Half of the Variability in the Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Cholecalciferol Supplementation in Healthy Adults. *J Nutr.* 2016;146(11):2312-24.
 52. Vuistiner P, Rousson V, Henry H, Lescuyer P, Boulat O, Gaspoz J-M, et al. A Population-Based Model to Consider the Effect of Seasonal Variation on Serum 25(OH)D and Vitamin D Status. *BioMed Res Int.* 2015;2015:168189.
 53. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(4):644-9.
 54. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8-28.
 55. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2005;115(1):177-86.
 56. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1703-12.
 57. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3838-45.

58. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):717-26.
59. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med.* 1998;338(10):653-61.
60. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72.
61. Ramon-Krauel M. Raquitismo de causa genética. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica [Internet].* 2018 [consultado 5 octubre 2020];(9 Suppl). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.458>
62. Ward LM, Rauch F, White KE, Filler G, Matzinger MA, Letts M, et al. Resolution of severe, adolescent-onset hypophosphatemic rickets following resection of an FGF-23-producing tumour of the distal ulna. *Bone.* 2004;34(5):905-11.
63. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
64. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6:5-10.
65. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
66. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
67. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(3):321-8.
68. Navarro M del C, Saavedra P, Jódar E, Gómez de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(5):681-6.
69. Quesada-Gómez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:175-7.
70. Perez-Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M, Fernandez MD, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract.* 2012;18(5):676-84.
71. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-9.

72. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
73. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):84-8.
74. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* [Internet]. 2019 [consultado 11 octubre 2020];366. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689821/>
75. Wu G, Xue M, Zhao Y, Han Y, Zhang S, Zhang J, et al. Low circulating 25-hydroxyvitamin D level is associated with increased colorectal cancer mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Biosci Rep* [Internet]. 2020 [consultado 13 octubre 2020];40(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391129/>
76. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, Manson JE, Qian ZR, Ogino S. Vitamin D and Colorectal Cancer: Molecular, Epidemiological, and Clinical Evidence. *Br J Nutr.* 2016;115(9):1643-60.
77. Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [consultado 13 octubre 2020];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997996/>
78. Charoengam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2020 [consultado 13 octubre 2020];12(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400911/>
79. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):222-34.
80. Disphanurat W, Viarasilpa W, Chakkavittumrong P, Pongcharoen P. The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatology Research and Practice* [Internet]. 2019 [consultado 13 octubre 2020]. p. e5237642. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/drpr/2019/5237642/>
81. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42(1):51-4.
82. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.
83. Ataie-Jafari A, Loke S-C, Rahmat AB, Larijani B, Abbasi F, Leow MKS, et al. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clin Nutr.* 2013;32(6):911-7.

84. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, Lavranos G, Chrysostomou S. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev Diabet Stud.* 2017;14(2-3):260-8.
85. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):764-71.
86. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):980-6.
87. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2018;265(12):2893-905.
88. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-7
89. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827-33.
90. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(6):819-29.
91. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1697-711.
92. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001;345(1):66-7.
93. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46(12):1852-7.
94. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22.
95. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-83.
96. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669-83.
97. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007;369(9573):1627-40.

98. 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):527-33.
99. Ulitsky A, Ananthkrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(3):308-16.
100. Suibhne TN, Cox G, Healy M, O'Morain C, O'Sullivan M. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *J Crohns Colitis.* 2012;6(2):182-8.
101. de Bruyn JR, van Heeckeren R, Ponsioen CY, van den Brink GR, Löwenberg M, Bredenoord AJ, et al. Vitamin D deficiency in Crohn's disease and healthy controls: a prospective case-control study in the Netherlands. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1267-73.
102. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2708-17.
103. Li X-X, Liu Y, Luo J, Huang Z-D, Zhang C, Fu Y. Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies. *J Transl Med [Internet].* 2019 [consultado 27 octubre 2020];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6757415/>
104. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, Gruntmanis U, Matuk R, Daigle K, et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut.* 2004;53(8):1129-36.
105. Olmedo Martín RV, González Molero I, Oliveira Fuster G, Amo Trillo V, Jiménez Pérez M. Vitamin D deficiency in outpatients with inflammatory bowel disease: prevalence and association with clinical-biological activity. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2019;111(1):46-54
106. Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, Dahl SR, Cvancarova M, Grimstad T, et al. Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(1):100-6.
107. Torki M, Gholamrezaei A, Mirbagher L, Danesh M, Kheiri S, Emami MH. Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* 2015;60(10):3085-91.
108. Schultz M, Butt AG. Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(4):445-7.
109. Ananthkrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012;142(3):482-9.
110. Ananthkrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, Churchill S, et al. Common genetic variants influence circulating vitamin D levels in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2507-14.

111. Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, Jewell DP. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut*. 2000;47(2):211-4.
112. Dresner-Pollak R, Ackerman Z, Eliakim R, Karban A, Chowers Y, Fidler HH. The Bsm1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with ulcerative colitis in Jewish Ashkenazi patients. *Genet Test*. 2004;8(4):417-20.
113. Eloranta JJ, Wenger C, Mwinyi J, Hiller C, Gubler C, Vavricka SR, et al. Association of a common vitamin D-binding protein polymorphism with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(9):559-64.
114. Lund-Nielsen J, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Brynskov J, Afzal S, Nordestgaard BG. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease: Mendelian Randomization Analyses in the Copenhagen Studies and UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3267-77.
115. Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W. Inflammatory Bowel Disease: A Potential Result from the Collusion between Gut Microbiota and Mucosal Immune System. *Microorganisms* [Internet]. 2019 [consultado 1 noviembre 2020];7(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843348/>
116. Nemeth ZH, Bogdanovski DA, Barratt-Stopper P, Paglinco SR, Antonioli L, Rolandelli RH. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. *Cureus*. 2017;9(4):e1177.
117. Wang T-T, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem*. 2010;285(4):2227-31.
118. Zhang Y, Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. *Tissue Barriers* [Internet]. 2013 [consultado 1 noviembre 2020];1(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865708/>
119. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019;11(5).
120. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2003;17(12):2386-92.
121. Liu N, Nguyen L, Chun RF, Lagishetty V, Ren S, Wu S, et al. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology*. 2008;149(10):4799-808.
122. Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology*. 2010;151(6):2423-32.
123. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.

124. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(9):1073-83.
125. Sentongo TA, Semaao EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1077-81.
126. 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(4):361-4.
127. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis.* 2014;8(1):31-44.
128. Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinis K, Boulanger AB, Vijjeswarapu A, et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2116-21.
129. Vogelsang H, Schöfl R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr.* 1997;109(17):678-82.
130. Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ, Sitrin MD. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(3):548-52.
131. Bours PHA, Wielders JPM, Vermeijden JR, van de Wiel A. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2011;22(11):2857-67.
132. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(3):830-6.
133. Domislović V, Vranešić Bender D, Barišić A, Brinar M, Ljubas Kelečić D, Rotim C, et al. High prevalence of untreated and undertreated vitamin D deficiency and insufficiency in patients with inflammatory bowel disease. *Acta Clin Croat* 2020;59(1):109-18.
134. Pallav K, Riche D, May WL, Sanchez P, Gupta NK. Predictors of vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease and health: A Mississippi perspective. *World J Gastroenterol.* 2017;23(4):638-45.
135. Schäffler H, Schmidt M, Huth A, Reiner J, Glass Ä, Lamprecht G. Clinical factors are associated with vitamin D levels in IBD patients: A retrospective analysis. *J Dig Dis.* 2018;19(1):24-32.
136. 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):1297-303.
137. Fu Y-TN, Chatur N, Cheong-Lee C, Salh B. Hypovitaminosis D in adults with

- inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity. *Dig Dis Sci*. 2012;57(8):2144-8.
138. Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 4ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2019.
 139. Hinojosa J, Nos P, Alós R. *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal: manual práctico*. 6ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2014.
 140. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273-84.
 141. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
 142. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
 143. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
 144. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
 145. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707-12.
 146. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(1):27-32.
 147. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
 148. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61(4):535-42.
 149. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(5):376-81.
 150. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):49-54.e1.
 151. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G,

- et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):846-52.
152. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30(7):983-9.
 153. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12.
 154. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
 155. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabré E, Piñol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: Results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):508-13.
 156. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, Vera M, Chaparro M, Esteve M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(7):472-83.
 157. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):661-5.
 158. Florin THJ, Paterson EWJ, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(3):306-11.
 159. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35(9):642-7.
 160. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JCW, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):41-9.
 161. de Suray N, Salleron J, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. P274 Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. A sub-analysis of the STORI study. *J Crohns Colitis*. 2012;6(Supplement_1): S118-9.
 162. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218-24.
 163. Lemann M, Colombel J. Fecal calprotectin and high sensitivity c-reactive protein levels to predict mucosal healing in patients with Crohn's disease. A subanalysis of the stori study. GETAID [Internet]. 2010 [consultado 24 noviembre 2020].

Disponibile en: <https://www.getaid.org/publications/fecal-calprotectin-and-high-sensitivity-c-reactive-protein-levels-to-predict-mucosal-healing-in-patients-with-crohns-disease-a-subanalysis-of-the-stori-study>.

164. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11-12):1146-58.
165. Garg M, Rosella O, Lubel JS, Gibson PR. Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2634-43.
166. Raftery T, Merrick M, Healy M, Mahmud N, O'Morain C, Smith S, et al. Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn's Disease in Clinical Remission. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2427-35.
167. Scolaro BL, Barretta C, Matos CH, Malluta EF, Almeida IBT de, Braggio LD, et al. Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. *J Coloproctol (Rio J)*. 2018;38(2):99-104.
168. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):240-246.e1.
169. Blanck S, Abera F. Vitamin d deficiency is associated with ulcerative colitis disease activity. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1698-702.
170. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, et al. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):712-9.
171. Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, et al. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(3):385-91.
172. Winter RW, Collins E, Cao B, Carrellas M, Crowell AM, Korzenik JR. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):653-9.
173. Ananthkrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng S-C, Savova G, et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1921-7.
174. Ananthkrishnan AN, Cheng S-C, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, et al. Association Between Reduced Plasma 25-hydroxy Vitamin D and Increased Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):821-7.
175. Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e12662.

176. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):377-83.
177. Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation in a Pilot Study of Crohn's Patients. *Clin Transl Gastroenterol.* 2013;4(4):e33.
178. Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdaei H, Balaii H, Pourhoseingholi MA, Naderi N, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(1):49-55.
179. Mathur J, Naing S, Mills P, Limsui D. A randomized clinical trial of vitamin D3 (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D3. *PeerJ.* 2017;5:e3654.
180. Sharifi A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Vahedi H, Nedjat S. A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22(4):316-23.
181. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3(3):294-302.
182. Bafutto M, Oliveira EC, Rezende Filho J. Use of Vitamin D With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease. *Gastroenterol Res.* 2020;13(3):101-6.
183. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-70.
184. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
185. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;96(3):804-10.
186. Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14(1):15-9.
187. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease (IBDQ-32). *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(9):511-9.
188. López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on

- ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion*. 1999;60(3):274-80.
189. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1571-8.
 190. Casellas F, Alcalá M-J, Prieto L, Miró J-RA, Malagelada J-R. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(3):457-61.
 191. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada J-R. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(4):383-91.
 192. Gholamrezaei A, Haghdani S, Shemshaki H, Tavakkoli H, Emami MH. Linguistic Validation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Short Form (IBDQ-9) in Iranian Population. *J Isfahan Med Sch*. 2011;28:1850-9.
 193. Hlavaty T, Krajcovicova A, Koller T, Toth J, Nevidanska M, Huorka M, et al. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(42):15787-96.
 194. Castro FDD, Magalhães J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J. Lower levels of vitamin d correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(4):260-5.
 195. Zullo S, Jambaulikar G, Rustgi A, Quezada S, Cross RK. Risk Factors for Vitamin D Deficiency and Impact of Repletion in a Tertiary Care Inflammatory Bowel Disease Population. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):2072-8.
 196. Karimi S, Tabataba-vakili S, Yari Z, Alborzi F, Hedayati M, Ebrahimi-Daryani N, et al. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutr J*. 2019;18(1):16.
 197. Karimi S, Tabataba-Vakili S, Ebrahimi-Daryani N, Yari Z, Karimi A, Hedayati M, et al. Inflammatory biomarkers response to two dosages of vitamin D supplementation in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;36:76-81.
 198. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(1):1-8.
 199. Farrell D, McCarthy G, Savage E. Self-reported Symptom Burden in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):315-22.
 200. Czubor-Dochan W, Norton C, Bredin F, Darvell M, Nathan I, Terry H. Healthcare professionals' perceptions of fatigue experienced by people with IBD. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):835-44.
 201. Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K, Leitao K, Hetta AK, Carlsen A, et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):725-30.

202. van Langenberg DR, Gibson PR. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):131-43.
203. Romberg-Camps MJL, Bol Y, Dagnelie PC, Hesselink-van de Kruijs M a. M, Kester ADM, Engels LGJB, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(12):2137-47.
204. Jelsness-Jørgensen L-P, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(7):1564-72.
205. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
206. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep.* 2008;31(11):1601-7.
207. Lerdal A, Wahl A, Rustøen T, Hanestad BR, Moum T. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health.* 2005;33(2):123-30.
208. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis.* 1994;18 Suppl 1:S79-83.
209. Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res.* 2002;11(3):263-72.
210. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler.* 2005;11(1):76-80.
211. Castillo-Cejas MD, Robles V, Borrueal N, Torrejón A, Navarro E, Peláez A, et al. Questionnaires for measuring fatigue and its impact on health perception in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(3):144-53.
212. Banovic I, Gilibert D, Cosnes J. Crohn's disease and fatigue: constancy and co-variations of activity of the disease, depression, anxiety and subjective quality of life. *Psychol Health Med.* 2010;15(4):394-405.
213. Chavarría C, Casanova MJ, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Ezquiaga E, Bujanda L, et al. Prevalence and Factors Associated With Fatigue in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 2019;13(8):996-1002.
214. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):277-83.
215. Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, Garrido F, Santos MA, Martínez-Amat A. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.*

2014;34(7):929-36.

216. Simrén M, Svedlund J, Posserud I, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Predictors of subjective fatigue in chronic gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):638-47.
217. Frändemark Å, Jakobsson Ung E, Törnblom H, Simrén M, Jakobsson S. Fatigue: a distressing symptom for patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol.* 2017;29(1).
218. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):133-41.
219. Frigstad SO, Høivik ML, Jahnsen J, Cvancarova M, Grimstad T, Berset IP, et al. Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(29):3293-301.
220. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res.* 1998;45(1):53-65.
221. Partinen null, Gislason null. Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints. *J Sleep Res.* 1995;4(S1):150-5.
222. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, Hui D, Palla SL, Gutierrez N, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *The Oncologist.* 2011;16(11):1637-41.
223. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *North Am J Med Sci.* 2014;6(8):396-402.
224. Askmark H, Haggård L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2012;19(12):1554-60.
225. Iglesias-Rey M, Barreiro-de Acosta M, Caamaño-Isorna F, Rodríguez IV, Ferreiro R, Lindkvist B, et al. Psychological factors are associated with changes in the health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):92-102.
226. Bennebroek Evertsz' F, Thijssens N a. M, Stokkers PCF, Grootenhuis MA, Bockting CLH, Nieuwkerk PT, et al. Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need? *J Crohns Colitis.* 2012;6(1):68-76.
227. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:106502.
228. Iglesias M, Barreiro de Acosta M, Vázquez I, Figueiras A, Nieto L, Lorenzo A, et al. Psychological impact of Crohn's disease on patients in remission: anxiety and depression risks. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(4):249-57.

229. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med.* 2004;66(1):79-84.
230. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Holtmann GJ, Andrews JM. Does psychological status influence clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and other chronic gastroenterological diseases: an observational cohort prospective study. *Biopsychosoc Med.* 2008;2:11.
231. Loftus EV, Guérin A, Yu AP, Wu EQ, Yang M, Chao J, et al. Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2011;106(9):1670-7.
232. Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT, et al. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):802-10.
233. Goodhand JR, Greig FIS, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(7):1232-9.
234. Keefer L, Kiebles JL, Martinovich Z, Cohen E, Van Denburg A, Barrett TA. Behavioral interventions may prolong remission in patients with inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther.* 2011;49(3):145-50.
235. Romppel M, Braehler E, Roth M, Glaesmer H. What is the General Health Questionnaire-12 assessing? Dimensionality and psychometric properties of the General Health Questionnaire-12 in a large scale German population sample. *Compr Psychiatry.* 2013;54(4):406-13.
236. Rocha KB, Pérez K, Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Obiols JE. Propiedades psicométricas y valores normativos del General Health Questionnaire (GHQ-12) en población general española. *Int J Clin Health Psychol.* 2011;11(1):125-39.
237. López-Castedo A, Fernández L. Psychometric properties of the Spanish version of the 12-item General Health Questionnaire in adolescents. *Percept Mot Skill.* 2005;100(3 Pt 1):676-80.
238. Navarro P, Ascaso C, Garcia-Esteve L, Aguado J, Torres A, Martín-Santos R. Postnatal psychiatric morbidity: a validation study of the GHQ-12 and the EPDS as screening tools. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29(1):1-7.
239. Sánchez-López M del P, Dresch V. The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema.* 2008;20(4):839-43.
240. Werneke U, Goldberg DP, Yalcin I, Ustün BT. The stability of the factor structure of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 2000;30(4):823-9.
241. Toyabe S, Shioiri T, Kobayashi K, Kuwabara H, Koizumi M, Endo T, et al. Factor structure of the General Health Questionnaire (GHQ-12) in subjects who had

- suffered from the 2004 Niigata-Chuetsu Earthquake in Japan: a community-based study. *BMC Public Health*. 2007;7:175.
242. Picardi A, Abeni D, Pasquini P. Assessing psychological distress in patients with skin diseases: reliability, validity and factor structure of the GHQ-12. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(5):410-7.
 243. Shevlin M, Adamson G. Alternative factor models and factorial invariance of the GHQ-12: a large sample analysis using confirmatory factor analysis. *Psychol Assess*. 2005;17(2):231-6.
 244. Cheung YB. A confirmatory factor analysis of the 12-item General Health Questionnaire among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(8):739-44.
 245. Gelaye B, Tadesse MG, Lohsoonthorn V, Lertmeharit S, Pensuksan WC, Sanchez SE, et al. Psychometric properties and factor structure of the General Health Questionnaire as a screening tool for anxiety and depressive symptoms in a multi-national study of young adults. *J Affect Disord*. 2015;187:197-202.
 246. Goodchild ME, Duncan-Jones P. Chronicity and the General Health Questionnaire. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1985;146:55-61.
 247. Donath S. The validity of the 12-item General Health Questionnaire in Australia: a comparison between three scoring methods. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35(2):231-5.
 248. Goldberg DP, Oldehinkel T, Ormel J. Why GHQ threshold varies from one place to another. *Psychol Med*. 1998;28(4):915-21.
 249. Patel V, Araya R, Chowdhary N, King M, Kirkwood B, Nayak S, et al. Detecting common mental disorders in primary care in India: a comparison of five screening questionnaires. *Psychol Med*. 2008;38(2):221-8.
 250. Hamer M, Kivimaki M, Stamatakis E, Batty GD. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease. *CMAJ*. 2012;184(13):1461-6.
 251. Politi PL, Piccinelli M, Wilkinson G. Reliability, validity and factor structure of the 12-item General Health Questionnaire among young males in Italy. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(6):432-7.
 252. Tait RJ, French DJ, Hulse GK. Validity and psychometric properties of the General Health Questionnaire-12 in young Australian adolescents. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(3):374-81.
 253. Baksheev GN, Robinson J, Cosgrave EM, Baker K, Yung AR. Validity of the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) in detecting depressive and anxiety disorders among high school students. *Psychiatry Res*. 2011;187(1-2):291-6.
 254. Khawaja AR, Bokhari SMA, Tariq R, Atif S, Muhammad H, Faisal Q, et al. Disease Severity, Quality of Life, and Psychiatric Morbidity in Patients With Psoriasis With Reference to Sociodemographic, Lifestyle, and Clinical Variables: A Prospective, Cross-Sectional Study From Lahore, Pakistan. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(3).
 255. Deswal J, Narang S, Gupta N, Jinagal J, Sindhu M. To study the impact of

- diabetic retinopathy on quality of life in Indian diabetic patients. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(5):848-53.
256. Farhangi MA, Jahangiry L. Gender difference in the association between Framingham Risk Score with cardio-metabolic risk factors and psychological distress in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(2):71-5.
257. Srivastava S, Bhatia MS, Gaur A, Singh G. Psychiatric and cognitive correlates of quality of life among persons with primary brain tumors. *Ind Psychiatry J.* 2019;28(1):141-7.
258. Zubair UB, Butt B. Assessment of Quality of Sleep and its Relationship with Psychiatric Morbidity and Socio-Demographic Factors in the Patients of Chronic Renal Disease Undergoing Hemodialysis. *J Coll Physicians Surg--Pak.* 2017;27(7):427-31.
259. Kowalczyk R, Skrzypulec V, Lew-Starowicz Z, Nowosielski K, Grabski B, Merk W. Psychological gender of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):710-4.
260. Tabatabaeian M, Afshar H, Roohafza HR, Daghighzadeh H, Feizi A, Sharbafchi MR, et al. Psychological status in Iranian patients with ulcerative colitis and its relation to disease activity and quality of life. *J Res Med Sci.* 2015;20(6):577-84.
261. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77.
262. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med.* 2020;42(1):11-21.

ANEXOS

X. ANEXOS.

ANEXO 1. CUESTIONARIO SOBRE EXPOSICIÓN AL SOL Y HÁBITOS ALIMENTICIOS

FECHA:

PACIENTE:

Le pedimos que nos dedique unos minutos para rellenar este cuestionario. Responda a las preguntas o redondee la opción más adecuada en su caso.

a. ¿Cuál es su **edad**?

b. ¿Cuál es su **sexo**?

- Hombre

- Mujer

c. Si toma alguna **dieta especial, alimento enriquecido con vitamina D o suplemento vitamínico**, indíquelo aquí:

.....

d. Rellene este **CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN AL SOL**

1. Durante los meses de mayo a octubre, de media ¿cuántas horas pasa al día (durante un día entre semana, de lunes a viernes) desde las 11h a las 17h en áreas de exterior?

- a. 30 minutos o menos
- b. de 31 minutos a 1 hora
- c. 2 horas
- d. 3 horas
- e. 4 horas
- f. 5 horas
- g. 6 horas

2. Durante los meses de mayo a octubre, de media ¿cuántas horas pasa al día (durante un día de fin de semana, sábado o domingo) desde las 11h a las 17h en áreas de exterior?

- a. 30 minutos o menos
- b. de 31 minutos a 1 hora
- c. 2 horas
- d. 3 horas
- e. 4 horas
- f. 5 horas
- g. 6 horas

3. ¿Con qué frecuencias usa cremas de protección solar?

- a. Siempre, tanto en invierno como en verano
- b. Nunca
- c. Sólo en verano

4. ¿Cuál es su fototipo de piel?:

- a. I: piel muy pálida, a penas se broncea, con quemaduras frecuentes con la exposición solar. Generalmente cabellos pelirrojos.
- b. II: piel blanca, sensible y delicada. Generalmente cabellos rubios.
- c. III: piel de color intermedio, suelen enrojecerse primero y broncearse posteriormente. Generalmente cabellos castaños.
- d. IV: pieles oscuras que se broncean con facilidad. Generalmente cabellos morenos.
- e. V: piel más morena que el fototipo IV.
- f. VI: raza negra.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO 2. CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. CUESTIONARIO REDUCIDO “IBDQ-9 O CCVEII-9”

FECHA:

PACIENTE:

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue a continuación:

En las páginas siguientes se encuentran varias preguntas sobre cómo se ha sentido usted durante las últimas dos semanas. Por favor, conteste las preguntas con la máxima sinceridad, no consulte las respuestas con nadie, conteste simplemente lo que usted crea que mejor se adapta a su situación.

1. ¿ Con qué frecuencia ha ido de vientre durante las últimas semanas?

1. Más frecuentemente que nunca.
2. Extremada frecuencia.
3. Con mucha frecuencia.
4. Moderado aumento de la frecuencia de defecación.
5. Ligero aumento de la frecuencia de defecación.
6. Aumento mínimo de la frecuencia de defecación.
7. Normal, sin ningún aumento de la frecuencia de defecación.

2.- ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

3.- ¿Cuánta energía ha tenido durante las últimas dos semanas?

1. Ninguna energía.
2. Muy poca energía.
3. Poca energía.
4. Cierta energía.
5. Bastante energía.
6. Mucha energía.
7. Rebosante de energía.

4.- ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

5.- ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las dos últimas semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.

6. Casi nunca.
7. Nunca

6.- ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

7.- ¿Con qué frecuencia ha tenido nauseas o ganas de vomitar durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

8.- En general, hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?

1. Un gran problema.
2. Un problema importante.
3. Bastante problemático.
4. Algo problemático.
5. Muy poco problemático.
6. Casi ningún problema.
7. Ningún problema.

9.- ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?

1. Muy insatisfecho, infeliz.
2. Bastante insatisfecho, infeliz.
3. Algo insatisfecho, descontento.
4. Algo satisfecho, contento.
5. Bastante satisfecho, contento.
6. Muy satisfecho, feliz.
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz.

Adaptado de "<https://educainflamatoria.com/cuestionario-de-calidad-de-vida/>"

ANEXO 3. CUESTIONARIO DE SEVERIDAD DE LA FATIGA (FSS)

FECHA:

PACIENTE:

Le pedimos que nos dedique unos minutos para rellenar este cuestionario. Redondee la opción más adecuada en su caso.

Durante la pasada semana he encontrado que:	Completamente en desacuerdo		Ni de acuerdo ni en desacuerdo				Completamente de acuerdo
	1	2	3	4	5	6	
1. Mi motivación es menor cuando estoy fatigado	1	2	3	4	5	6	7
2. El ejercicio me hace que este fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
3. Me fatigo fácilmente	1	2	3	4	5	6	7
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.	1	2	3	4	5	6	7
5. La fatiga me causa problemas frecuentemente.	1	2	3	4	5	6	7
6. La fatiga me impide un funcionamiento físico prolongado.	1	2	3	4	5	6	7
7. La fatiga interfiere en llevar a cabo algunas labores y responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8. La fatiga está entre uno de los síntomas que más me invalidan.	1	2	3	4	5	6	7
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia y vida social.	1	2	3	4	5	6	7

http://www.sleepontario.com/docs/scales/FSS/FSS_Spanish.pdf

ANEXO 4. CUESTIONARIO GHQ-12

FECHA:

PACIENTE:

Nos gustaría saber cómo se ha sentido, en general, las dos últimas semanas. Por favor responda todas estas preguntas marcando la alternativa que más se acerca a cómo usted se siente.
Recuerde que queremos conocer acerca de molestias o quejas recientes, no aquellas que ha tenido en el pasado.

1.- ¿Recientemente, ha sido capaz de concentrarse en lo que hace?

- 0 - Mejor que de costumbre
- 0 - Igual que de costumbre
- 1 - Menos que de costumbre
- 1 - Mucho menos que de costumbre

2.- ¿Recientemente, ha perdido mucho sueño por preocupaciones?

- 0 - No, en absoluto
- 0 - No más que lo usual
- 1 - Algo más que lo usual
- 1 - Mucho más que lo usual

3.- ¿Ultimamente, se ha sentido usted una persona útil para los demás?

- 0 - Más que de costumbre
- 0 - Igual que de costumbre
- 1 - Menos útil que de costumbre
- 1 - Mucho menos útil

4.- ¿Recientemente, se siente capaz de tomar decisiones?

- 0 - Más que lo usual
- 0 - Igual que lo usual
- 1 - Menos que lo usual
- 1 - Mucho menos capaz

5.- ¿En el último tiempo, se ha sentido constantemente bajo tensión?

- 0 - No, en absoluto
- 0 - No más que de costumbre
- 1 - Algo más que de costumbre
- 1 - Mucho más que de costumbre

6.- ¿En el último tiempo, ha sentido que no puede solucionar sus problemas

- 0 - No, en absoluto
- 0 - No más que de costumbre
- 1 - Algo más que de costumbre
- 1 - Mucho más que de costumbre

7.- ¿En el último tiempo, ha podido disfrutar de la vida diaria?

- 0 - Más que de costumbre
- 0 - Igual que de costumbre
- 1 - Menos que de costumbre
- 1 - Mucho menos

8.- ¿Recientemente, se ha sentido capaz de enfrentar los problemas?

- 0 - Más que lo habitual
- 0 - Igual que lo habitual
- 1 - Menos capaz que lo habitual
- 1 - Mucho menos capaz

9.- ¿Recientemente, se ha sentido triste o deprimido?

- 0 - No, en absoluto
- 0 - No más que de costumbre
- 1 - Algo más que de costumbre
- 1 - Mucho más que de costumbre

10.- ¿Recientemente, ha estado perdiendo confianza en si mismo?

- 0 - No, en absoluto
- 0 - No más que de costumbre
- 1 - Algo más que de costumbre
- 1 - Mucho más que de costumbre

11.- ¿En el último tiempo, ha sentido que usted no vale nada?

- 0 - No, en absoluto
- 0 - No más que lo habitual
- 1 - Algo más que lo habitual
- 1 - Mucho más que lo habitual

12.- ¿En el último tiempo, se ha sentido feliz, considerando todas las cosas?

- 0 - Más que lo habitual
- 0 - Igual que lo habitual
- 1 - Menos que lo habitual
- 1 - Mucho menos que lo habitual

13.- Suma total de preguntas 1 al 12:

Adaptado de (236)

Localización: ileon ileocólica colon afectación GI alta sola afectación GI alta + cualquiera de anteriores

Fenotipo: inflamatorio estenosante fistulizante estenosante + fistulizante

Colitis ulcerosa: proctitis colitis izquierda colitis extensa

Manifestaciones extraintestinales: No Sí (_____)

Cirugías previas: No Sí (_____)

Tratamientos previos:

Uso de IMN: No Sí (_____)

Uso de anti-TNF α : No Sí (_____)

Tratamiento actual: mesalazina inmunosupresores anti-TNF α corticoides

Índice de actividad clínico:

CU: Índice Truelove-Witts modificado: _____ Mayo parcial: _____

EC: CDAI: _____ HBI: _____

Puntuación cuestionarios:

IBDQ-9: _____ IBDQ-conversión: _____

FSS: _____

GHQ-12: _____

Parámetros analíticos:

Vitamina D (ng/ml): _____

PCR (mg/dL): _____

Albúmina (g/L): _____

Hemoglobina (g/dL): _____

Calcio (mg/dL): _____

Fósforo (mg/dL): _____

Fosfatasa alcalina (U/L): _____

PTH (pg/mL): _____

Calprotectina fecal (mcg/kg): _____

Se inicia tratamiento con vitamina D:

No (motivo por el que no: _____)

Sí (tipo _____ y dosis _____)

SEGUNDA VISITA A LOS 3 MESES: Fecha:

Salida del estudio: No Sí (_____)

Cambio de tratamiento no relacionado con la vitamina D: No Sí
(_____)

Adherencia al tratamiento con vitamina D: No Sí

Efecto adverso grave: No Sí

Descripción: _____

Índice de actividad clínico:

CU: Índice Truelove-Witts modificado: _____ Mayo parcial: _____

EC: CDAI: _____ HBI: _____

Puntuación cuestionarios:

IBDQ-9: _____ IBDQ-conversión: _____

FSS: _____

GHQ-12: _____

Parámetros analíticos:

Vitamina D (ng/ml): _____

PCR (mg/dL): _____

Albúmina (g/L): _____

Hemoglobina (g/dL): _____

Calcio (mg/dL): _____

Fósforo (mg/dL): _____

Fosfatasa alcalina (U/L): _____

PTH (pg/mL): _____

Calprotectina fecal (mcg/g): _____

Cualquier incidencia reseñable: _____

Cualquier modificación en tratamiento con vitamina D: _____

TERCERA VISITA A LOS 6 MESES: Fecha:

Salida del estudio: No Sí (_____)

Cambio de tratamiento no relacionado con la vitamina D: No Sí
(_____)

Adherencia al tratamiento con vitamina D: No Sí

Efecto adverso grave: No Sí

Descripción: _____

Índice de actividad clínico:

CU: Índice Truelove-Witts modificado: _____ Mayo parcial: _____

EC: CDAI: _____ HBI: _____

Puntuación cuestionarios:

IBDQ-9: _____ IBDQ-conversión: _____

FSS: _____

GHQ-12: _____

Parámetros analíticos:

Vitamina D (ng/ml): _____

PCR (mg/dL): _____

Albúmina (g/L): _____

Hemoglobina (g/dL): _____

Calcio (mg/dL): _____

Fósforo (mg/dL): _____

Fosfatasa alcalina (U/L): _____

PTH (pg/mL): _____

Calprotectina fecal (mcg/g): _____

Cualquier incidencia reseñable: _____

OBSERVACIONES (describir todas aquellos datos reseñables que no hayan sido reflejados en el cuaderno de recogida de datos):

