



Trabajo de Fin de Grado

Revisión bibliográfica sobre la relación de los niveles homeostáticos de la vitamina D y la aparición de EII.

Autor

Arantxa Jiménez Blanca

Tutor

Carlos Serón Arbeloa

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte de Huesca

Junio 2022

Índice.

Resumen:	2
Abstract:	2
Listado de abreviaturas:	4
Introducción:	5
Fisiología de la vitamina D:	7
Papel de la Vitamina D en la microbiota intestinal:	9
Objetivos:	10
Material y métodos:	11
Discusión	18
Deficiencia de Vitamina D en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y su relación con los distintos aspectos de la enfermedad:	19
Administración de Vitamina D en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y evolución de la enfermedad:	21
Conclusión:	22
Bibliografía:	23
Anexos:	26
Tabla 1: Comparación de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (24–26)	26
Tabla 2: Estudios de prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EII y su relación con distintos aspectos de la enfermedad.	28
Tabla 3: Estudios experimentales de administración de Vitamina D en pacientes con EII y evolución de la enfermedad.	33

Resumen:

En los últimos años, mediante múltiples estudios realizados, se ha podido observar la importancia de la Vitamina D en diversas patologías y procesos fisiológicos, en los que cabe destacar la aparición de enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn, resaltando la deficiencia de Vitamina D en los pacientes que la padecen. La EII engloba ambas patologías, tratándose de un proceso crónico e inflamatorio a nivel intestinal.

Esta deficiencia podría ser tanto la causa como la consecuencia de la patología ya que, los síntomas más comunes de la enfermedad inflamatoria intestinal son la diarrea crónica y la inflamación de la mucosa, conllevando a una malabsorción de nutrientes y produciéndose una mayor recaída clínica en los pacientes con dicha patología y una peor calidad de vida. Si lo acompañamos con una baja exposición solar y un menor consumo de alimentos enriquecidos en dicha vitamina, tales como pescados azules, lácteos enteros o aceite de oliva virgen extra, da como consiguiente una deficiencia de la Vitamina D.

Los objetivos de este trabajo de fin de grado propuesto es revisar la literatura publicada y explicar la correlación existente entre la deficiencia de dicha vitamina y la aparición de la EII y, de este modo, tener la capacidad de demostrar la importancia de la suplementación con Vitamina D en los pacientes, ya sea a través de suplementos orales o gracias a la exposición solar. Para ello se revisarán bases de datos como PubMed, Science Direct, Scielo o la Revista Española de Enfermedades Digestivas.

Abstract:

In recent years, through multiple studies, it has been possible to observe the importance of Vitamin D in multiple pathologies and physiological processes, in which it is worth highlighting the appearance of inflammatory bowel disease (IBD) such as ulcerative colitis or Crohn's disease, underline the deficiency of Vitamin D in patients who suffer from it. IBD encompasses both pathologies, being a chronic inflammatory process at the intestinal level.

This deficiency could be both the causa and the consequence of the pathology, since the most common symptoms of inflammatory bowel disease are chronic diarrhea and mucosal inflammation, leading to nutrient malabsorption and producing a greatest clinical relapse in patients with said pathology and a worse quality of life. If we accompany it with low sun exposure and a lower consumption of foods enriched in this vitamin, such as oily fish, dairy products or extra virgin olive oil, it results in a Vitamin D deficiency.

The objectives of this proposed final degree project are to review the published literature and explain the existing evidence between the deficiency of said vitamin and the appearance of IBD and, in this way, have the ability to demonstrate the importance of VitaminD supplementation in patients, either

through oral supplements or thanks to sun exposure. For this, databases such as PubMed, Science Direct, Scielo or the Spanish Journal of Digestive Diseases will be reviewed.

Listado de abreviaturas:

- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- IBD: Inflammatory Bowel Disease.
- EC: Enfermedad de Crohn.
- CU: Colitis Ulcerosa.
- VDR: Vitamin D Receptor.
- VDBP: Vitamin D Binding Protein.
- ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.
- CDAI: Crohn's Disease Activity Index.
- hs-CRP: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad.
- UVB: Rayos ultravioleta B de onda corta.
- UI: Unidades Internacionales.
- f-Cal: Calprotectina fecal.
- PCR: Proteína C Reactiva.
- SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index.

Introducción:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba a dos patologías, la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), teniendo una mayor frecuencia en población española la CU, 58% frente a 42% ⁽¹⁾. Las diferencias entre ambas patologías las podemos encontrar en la Tabla 1.

Hay dos picos principales en cuanto a la EII, el primero se suele desarrollar entre los 15 y los 30 años de edad y el segundo entre los 50 y los 70 años de edad, siendo el predominio en varones si hablamos de CU y de predominio en mujeres respecto a EC.

A la hora de la aparición de este tipo de enfermedades, la etiología es desconocida pero hay que tener en cuenta varios factores, como son la predisposición genética, la alteración de la barrera intestinal y los factores ambientales ⁽²⁾.

La predisposición genética del individuo a sufrir este tipo de patologías no es Mendeliana sino que se trata de un desorden genético complejo poligénico ⁽³⁾, donde cabe destacar la función del gen NOD2 presente en el cromosoma 16, con 3 polimorfismos posibles. Las variantes de este gen se asocia a un mayor incremento en el desarrollo de EC ^(3,4). En el estudio llevado a cabo por Lakatos L et al ⁽⁵⁾ participaron 142 pacientes (70 hombres y 72 mujeres) húngaros con EC y 115 pacientes sin patologías digestivas, se observó una gran cantidad de mutaciones significativas en los pacientes con EC del gen NOD₂, asociándose esta mutación a la EII.

En cuanto a los factores ambientales, la principal repercusión de una mala alimentación, o el consumo de tabaco, es el impacto negativo que sucede sobre la microbiota intestinal o en la respuesta del huésped a la microbiota, haciendo que surjan problemas en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, provocando así modificaciones en la composición y función de los microbios convivientes ⁽³⁾.

La dieta es uno de los factores más importantes a la hora de tener un buen microbioma intestinal, impactando sobre la composición microbiana y las funciones de la misma, sobre la barrera intestinal y sobre la inmunidad del hospedador. Una alteración en la dieta, por ejemplo, un menor consumo de fibra, se ha visto relacionado con una disminución de las especies microbianas, especialmente a nivel del colon, pudiendo llegar a causar una disminución del mucus presente en la capa intraluminal del intestino y, por consiguiente, una abertura de la barrera mucosa, provocando un daño tisular ⁽³⁾.

Hay factores etiológicos que están relacionados con una malnutrición calórico-proteica en la EII, como son:

- Una ingesta inadecuada de nutrientes, debido a la sintomatología como anorexia, náuseas, vómitos, ayuno, entre otros.

- Aumento de la pérdida de nutrientes, por diarrea, enteropatía donde se puede observar una pérdida de proteínas, o fístulas.
- Aumento de los requerimientos de nutrientes, por el estado febril o inflamatorio del paciente.
- Malabsorción de nutrientes, debido a la inflamación que presenta la enfermedad, cirugía en el caso de que sea necesario, síndrome de intestino corto o sobrecrecimiento bacteriano.
- Medicación, como corticoides o colestiramina.

Al no llevar una correcta alimentación se producen cambios a nivel de la inmunidad del individuo y de la microbiota del mismo, dando por consiguientes procesos inflamatorios que ayudan al desarrollo de la EII (Figura 1).

Inmunidad	Microbiota
<p>Mucosa/Células caliciformes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en azúcares y grasas - Emulsionantes - Poca ingesta de fibra 	<p>Metaboloma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poca ingesta de fibra - Almidón de baja resistencia - Alto consumo de grasas - Alto consumo de proteína animal
<p>Permeabilidad intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en grasas - Consumo de alcohol - Dieta con Gluten - Emulsionantes - Carragenanos 	<p>Disbiosis/Patobiontes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en grasas y azúcares - Dieta rica en grasas - Bajo consumo de fibra - Consumo de taurina - Dieta con Gluten - Emulsionantes
<p>Aclaramiento bacteriano Intracelular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en grasas - Consumo de maltodextrinas 	<p>Patogenicidad/Virulencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en grasas - Consumo de maltodextrinas - Emulsionantes
<p>Regulación de Linfocito T, Defensinas y Catelicidinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poca ingesta de fibra - Alto consumo de grasas - Dieta con Gluten 	<p>Translocación y adhesión mucosal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poca ingesta de fibra - Alto consumo de grasas y azúcares - Emulsionantes - consumo de maltodextrinas

Figura 1: Afectación de una mala alimentación sobre la inmunidad y la microbiota

La alteración de esta barrera intestinal y los procesos inflamatorios que aparecen por una afectación directa al microbioma intestinal afecta a una malabsorción de ciertas vitaminas y minerales. Al producirse una lesión en la mucosa intestinal, aparece un déficit de disacaridasas, provocando la diarrea osmótica típica de este tipo de patologías, y, dependiendo de la zona de afectación se verán comprometidas la absorción de distintos micronutrientes.

Si hablamos de una lesión a nivel de duodeno-yeyuno-íleon, en EC, aparece una malabsorción de vitaminas, mineral, oligoelementos, glúcidos, proteínas y grasas, desencadenando en una esteatorrea

por lo que hablamos de una pérdida de vitaminas liposolubles, entre las que podemos encontrar la Vitamina D. Una esteatorrea no tratada puede desencadenar en una conversión de los ácidos grasos no absorbidos produciendo ácidos grasos hidroxilados, afectando a las vías de señalización celular y a la expresión génica. Estos procesos acaban en una diarrea secretora, provocando al paciente una deshidratación hipotónica.

En cuanto a una lesión de la mucosa del íleo-colon, tanto en EC como en CU, se produce una diarrea exudativa. Aparece una malabsorción de sales biliares y de Vitamina B12, esto provoca una conversión de las sales biliares no absorbidas, desencadenando en una diarrea secretora nuevamente, debido a la aparición de sales biliares hidroxiladas.

En general, si se produce una lesión en la mucosa intestinal, se produce un sobrecrecimiento bacteriano, dando lugar a la diarrea secretora que hemos comentado anteriormente.

Volviendo a la malabsorción vitamínica, debemos de tener en cuenta la relación existente entre los micronutrientes, como la Vitamina D y Calcio, condicionando que haya una mayor prevalencia de déficit de Vitamina D y de la aparición de nuevas patologías como la osteopenia o la osteoporosis ⁽⁶⁾. También se deben de tener otros factores en cuenta como son el tabaquismo, una baja exposición solar o una baja actividad física, todas responsables de un déficit de Vitamina D en este tipo de pacientes.

Conociendo estos aspectos de la EII se han estudiado numerosos estudios con el objetivo de observar la importancia de un tratamiento con suplementación de Vitamina D, aunque hay varias opiniones al respecto.

Fisiología de la vitamina D:

Metabolismo de la Vitamina D: Este tipo de vitamina se obtiene a través de la síntesis endógena con ayuda de la radiación solar y de la dieta ⁽⁶⁾.

Por el sol, a través de los rayos UVB, que interaccionan con la piel convirtiendo el 7-dehidrocolesterol a vitamina D3 o colecalciferol, y por los alimentos, los alimentos ricos en Vitamina D que son los pescados grasos, como la trucha, el salmón, el atún y la caballa, al igual que los aceites derivados como son el aceite de hígado de pescado; también se encuentra en grandes cantidades en el hígado de vacuno y en la yema de huevo, obteniéndose como resultado final Vitamina D2 o ergocalciferol ⁽⁷⁾.

Tanto el ergocalciferol como el colecalciferol son dos formas inactivas de la Vitamina D, para poder activarlas y que realicen sus funciones biológicas, será necesario que se lleven a cabo dos hidroxilaciones sucesivas.

La primera hidroxilación que ocurre es a nivel del hígado, mediado por la 25-hidroxilasa, produciendo 25-hidroxivitamina D, siendo esta la principal forma circulante de la vitamina D por nuestro organismo.

La segunda hidroxilación es mediada por 1 α hidroxilasa, produciéndose en los tejidos diana como son los riñones, las células epiteliales intestinales y las células inmunitarias, generando 1,25-dihidroxivitamina D, siendo esta la forma activa de la misma ⁽⁸⁾.

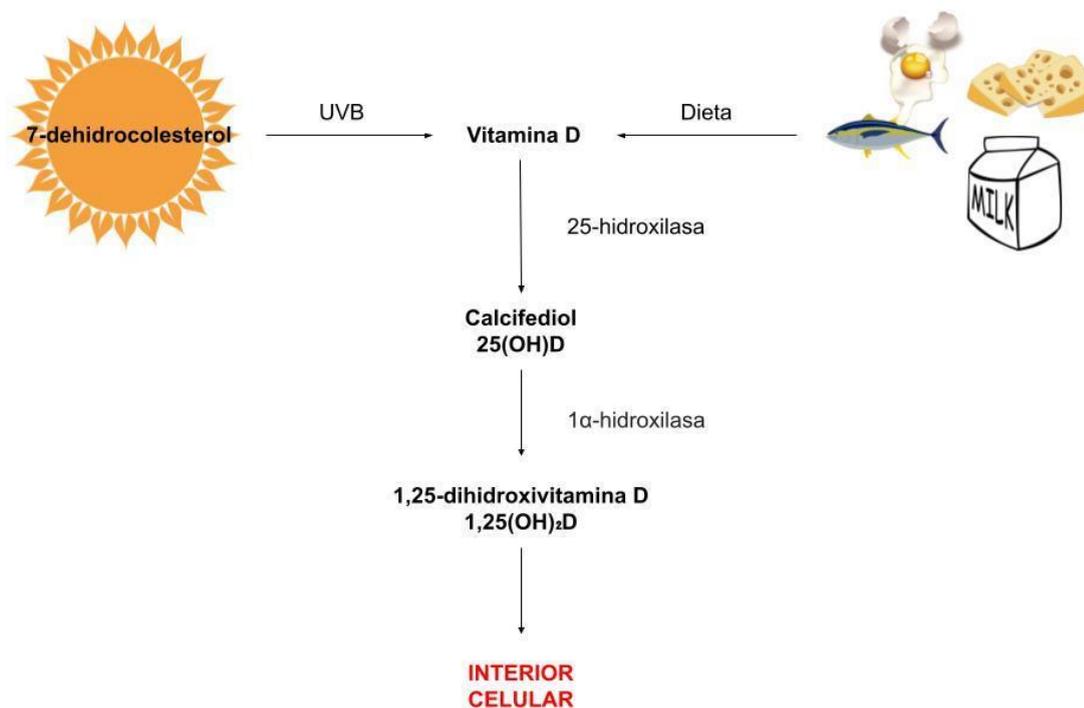


Figura 2: Fisiología de la Vitamina D.

Como se ha mencionado anteriormente, la Vitamina D también se encuentra estrechamente relacionada con la flora intestinal desarrollando un papel fundamental en la protección de la barrera epitelial intestinal, regulando las respuestas inmunitarias, la formación de citocinas antiinflamatorias y modulando el microbioma intestinal ⁽⁹⁾ pudiendo ser un factor desencadenante en este tipo de patologías. También cabe destacar el papel que realiza la Vitamina D a nivel del sistema inmunitario, los macrófagos y las células dendríticas⁽⁸⁾, además, posee efectos sobre las vías inmunitarias presentes en el intestino, tanto las innatas como las adaptativas; en las adaptativas, la expresión de VDR es

importante a la hora de controlar la proliferación de las células TCD8+, estas se encuentran implicadas en la inflamación gastrointestinal ⁽⁹⁾.

Papel de la Vitamina D en la microbiota intestinal:

La microbiota intestinal está compuesta por más de dos mil especies de bacterias metagenómicas que se encuentran distribuidas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Entre las funciones que posee el microbioma intestinal, la principal es la síntesis de vitaminas, y la regulación inmunológica, siendo estas dos de gran importancia a la hora de mantener una buena función de la barrera intestinal ⁽¹⁰⁾. Cabe destacar que la señalización de la Vitamina D es imprescindible para el mantenimiento de la integridad y funcionalidad de la barrera epitelial. En dos estudios llevados a cabo por Gubatan J y Torres J ^(9,11) se ha observado que una suplementación con altas dosis de Vitamina D ha incrementado la cantidad de bacterias en la parte alta del tracto gastrointestinal y un descenso de la abundancia de *Gammaproteobacteria*, este tipo de bacterias engloban a bacterias patógenas como la *Escherichia Coli* que invade una de cada tres mucosas de pacientes con EC, en concreto la *Escherichia Coli Adherente Invasiva*.

Objetivos:

Los objetivos planteados fueron los siguientes:

- Establecer la relación entre EII y Vitamina D.
- Conocer si la sintomatología de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, al igual que la calidad de vida del paciente, mejora o se mantiene tras una suplementación de Vitamina D.
- Revisar si es necesaria una suplementación oral al paciente o la suplementación a nivel solar y a través de la dieta sería suficiente.

Material y métodos:

La metodología utilizada para realizar la revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y la Vitamina D, han sido obtenidos a través de bases de datos con gran relevancia y páginas webs de revistas científicas.

Las fuentes utilizadas para revisar la bibliografía de artículos científicos han sido:

- PubMed.
- Scielo.
- Medline.
- Zeguan (Universidad de Zaragoza).
- Dialnet (Universidad de la Rioja).
- Science Direct.
- Google Académico.

Los criterios de selección que se han utilizado para poder realizar la búsqueda bibliográfica fueron: “Review” “Systematic Review” “Clinical Trial” “Randomized Controlled Trial” y años establecidos entre 2012-2022.

En cuanto a la terminología utilizada ha sido la siguiente: “Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Vitamina D” “Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D” “Crohn’s Disease” “Ulcerative Colitis” “Enfermedad de Crohn” “Colitis Ulcerosa” “Vitamin D and IBD” “Vitamina D y EII” “Vitamin D and Crohn’s Disease” “Vitamin D and Ulcerative Colitis” “Vitamina D y Enfermedad de Crohn” “Vitamina D y Colitis Ulcerosa” “Vitamin D and IBD Clinical Status” “Clinical Relapse Ulcerative Colitis Vitamin D” “Clinical Relapse Crohn’s Disease Vitamin D” “Vitamin D deficiency associated Crohn’s Disease” “Vitamin D deficiency associates Ulcerative Colitis” “Vitamin D deficiency Disease Activity IBD” “Vitamin D3 supplementation IBD” “Effect Vitamin D3 supplementation Crohn’s Disease” “Effects supplementation Ulcerative Colitis”

En función de cada apartado del trabajo se utilizó unos cribados u otros ya que se han introducido estudios observacionales prospectivos, transversales, estudios aleatorizados, estudio piloto y ensayo de control aleatorizado para poder desarrollar la discusión.

Resultados:

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, utilizando las pautas mencionadas en el apartado anterior. Tras aplicar los distintos filtros de búsqueda, anteriormente nombrados, quedaron 12 artículos que se han dividido en dos tablas, que podemos encontrar en el Anexo:

- Estudios de prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EII y su relación con distintos aspectos de la enfermedad.

En el primer estudio, Kabbani TA et al ⁽¹²⁾, participaron un total de 965 pacientes, 598 de ellos presentaban Enfermedad de Crohn y 367 Colitis Ulcerosa. Se tomó una muestra inicial de los niveles séricos de Vitamina D de todos los pacientes, el 8'9% de los participantes padecía deficiencia de Vitamina D y el 33'1% insuficiencia de la misma.

Se les administró una suplementación de Vitamina D de 50 000 UI durante una semana o quince días, en función de si padecían deficiencia o insuficiencia, durante al menos 12 semanas, acompañado de repetición de los análisis y, en caso de que sea necesario, volver a administrar la suplementación.

Al finalizar el estudio, 4'9% presentaban deficiencia de Vitamina D y 23'6% insuficiencia de la misma, por lo que se ha podido observar una mejora de los niveles séricos de Vitamina D gracias a la suplementación oral. De los participantes que recibieron suplementación oral de Vitamina D, 67'9% alcanzó niveles normales. No se observaron diferencias en la hipovitaminosis en función de si se trataba de Enfermedad de Crohn o de Colitis Ulcerosa.

Durante el estudio, los pacientes con niveles bajos de Vitamina D necesitan un mayor uso de esteroides, inicio de tratamiento con productos biológicos y del uso de narcóticos en comparación a los pacientes que no presentaban deficiencia de Vitamina D. Se observó que los niveles bajos de Vitamina D se asociaban a las Enfermedades Inflammatorias Intestinales, teniendo como consecuencia en los pacientes, una peor actividad de la enfermedad, más dolor asociado, mayor necesidad del uso de tratamiento con productos biológicos, uso de esteroides y narcóticos y una mayor atención médica.

La suplementación de Vitamina D se asoció a una mejora en la utilización de la atención médica, lo que ayudó a una mejora de la salud del paciente.

Ghaly S et al ⁽¹³⁾ tuvo en cuenta el factor geográfico a la hora de poder observar las diferencias entre los niveles séricos de Vitamina D en los pacientes, utilizó pacientes de Canadá y Dinamarca. Participaron 309 pacientes con Enfermedad de Crohn que se encontraban en remisión clínica. Se tomó una muestra inicial de los niveles séricos de Vitamina D de todos los pacientes, el 12% de los participantes presentaban deficiencia de Vitamina D y el 35% insuficiencia de la misma.

No se suplementa a los pacientes, ni antes del estudio, ni durante el mismo. No se observó un aumento de los riesgos asociados a la enfermedad en pacientes que presentaban deficiencia o insuficiencia de Vitamina D.

En este estudio, concluyeron que, en los pacientes que padecían deficiencia de Vitamina D se debía a la inflamación que ocasiona la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, más que una causa de la misma.

A pesar de que no se asoció una deficiencia de Vitamina D con la sintomatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, sí que se observó que las concentraciones elevadas de VDBP estaban asociadas con los brotes de la enfermedad. Esto puede verse reflejado en la respuesta inflamatoria de la misma.

Ye L. et al ⁽¹⁴⁾ para poder conocer la actividad clínica de la enfermedad utilizó los niveles de PCR, el uso de CDAI y los niveles séricos de Vitamina D. Para ello, participaron 173 pacientes que presentaban hospitalizaciones continuas, en los que 116 padecían Enfermedad de Crohn y 57 con Colitis Ulcerosa. Todos los pacientes presentaban deficiencia o insuficiencia de Vitamina D.

Los niveles bajos de la Vitamina D sérica se correlacionaron inversamente con la enfermedad endoscópica, esto hace que se plantee que la Vitamina D podría ser un biomarcador en la evaluación de la actividad de la enfermedad, además del CDAI y la PCR.

En el estudio de Gubatan J et al ⁽¹⁵⁾ participaron 70 pacientes con Colitis Ulcerosa. Se tomó una muestra inicial de los niveles séricos de Vitamina D de todos los pacientes, se observó que los niveles séricos de Vitamina D eran más bajos en los pacientes que se encontraban en remisión clínica en comparación a los pacientes que no se encontraban en remisión.

Se recogieron muestras de suero en el momento en el que le realizaron la colonoscopia a los pacientes y se determinó la actividad endoscópica e histológica de la misma. Los niveles de 25(OH)D3 se midieron mediante ELISA.

Este estudio concluyó que, los niveles bajos de Vitamina D se encontraban relacionados con la inflamación endoscópica e histológica de la enfermedad, haciendo que haya un mayor riesgo de recaída clínica durante la remisión de la patología. Consideran que la Vitamina es un buen compuesto

de suplementación que puede tener efectos protectores en el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes que padecen Colitis Ulcerosa.

Scolaro BL et al ⁽¹⁶⁾ llevó a cabo un estudio en el que participaron 60 pacientes, 34 padecían Enfermedad de Crohn y 26 Colitis Ulcerosa. Se tomó una muestra inicial de los niveles séricos de Vitamina D de todos los pacientes donde se observó que el 63% de los pacientes presentaban deficiencia de Vitamina D y 37% insuficiencia de la misma, estos pacientes no tomaron suplementación de esta vitamina en al menos 6 meses. Además se relaciona que los pacientes que presentaban deficiencia o insuficiencia de Vitamina D, tenían una mayor cantidad de calproteína fecal.

Concluyeron que la deficiencia o insuficiencia de Vitamina D que presentaban los pacientes podría deberse a la inflamación intestinal, mediada por la patología y a las bajas ingestas orales de Vitamina D, debido a una escasa fuente dietética disponible o, debido al miedo de consumir ciertos alimentos por la sintomatología pasada que le ha podido ocasionar al paciente. Sí observaron una relación entre la deficiencia o la insuficiencia de la Vitamina D y la actividad clínica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Hausmann J et al ⁽¹⁷⁾ quería definir los niveles de Vitamina D necesarios para poder diferenciar la enfermedad activa o en remisión. Para ello participaron 470 pacientes, de los cuales 272 padecían Enfermedad de Crohn y 198 Colitis Ulcerosa. Se tomó una muestra inicial de los niveles séricos de Vitamina D de todos los pacientes en los que se observó que el 60'2% de los pacientes presentaron deficiencia de Vitamina D.

Se les administró al 53'4% de los pacientes 20 000 UI de Vitamina D por vía oral durante diez días de forma diaria seguido de 20 000 UI una vez por semana cuando se observó mejora de los niveles séricos. Observaron que la suplementación de esta vitamina ayudó a una mejora de los síntomas de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

A pesar de la administración de la suplementación, el 27'7% de los pacientes seguían padeciendo deficiencias graves de Vitamina D, por lo que la cantidad de administración no era suficiente. A raíz de esto, observaron que no existe un consenso sobre los valores de Vitamina D necesarios en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal debido a la malabsorción que produce.

En cuanto a la Enfermedad de Crohn, se observó una mayor tendencia a que se produjera una deficiencia o insuficiencia de Vitamina D y, en cuanto a la Colitis Ulcerosa, no se asoció a la actividad de la enfermedad, mediada por SCCAI, si no con los niveles elevado de calcioproteína fecal.

En el estudio de Pedro LP et al ⁽¹⁸⁾ participaron 84 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Se tomó una muestra inicial de los niveles séricos de Vitamina D de todos los pacientes en los que se observó que presentaban deficiencia de la vitamina, el 38'1% de los pacientes con Enfermedad de Crohn y que el 31'6% de pacientes con Colitis Ulcerosa.

Se asociaron los niveles endoscópicos e histológicos de la Vitamina D con la remisión clínica de la enfermedad. Los pacientes que presentaban deficiencia de Vitamina D presentaron una mayor recaída clínica de la enfermedad, observan que este proceso se pudo llevar a cabo debido a que los niveles de Vitamina D estaban disminuidos por un aumento de la actividad de la enfermedad.

Concluyeron que se debería de considerar a la Vitamina D como un factor inflamatorio a nivel endoscópico e histológico, en ausencia de sintomatología clínica.

En el estudio de Rita del Pinto et al ⁽¹⁹⁾ se realizó una previa búsqueda de estudios observacionales y se identificaron 14 estudios con un total de 1891 pacientes, de los cuales 938 presentaban Enfermedad Inflamatoria Intestinal y 953 se usaron para el grupo control.

El metanálisis demostró que había una asociación entre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y los niveles bajos de Vitamina D en adultos, pero no en la población pediátrica, el 64% tenía una mayor posibilidad de padecer hipovitaminosis en comparación con el grupo control. Podría haber varias asociaciones, la duración más corta de la enfermedad, una mayor actividad al aire libre o una mayor frecuencia.

- Estudios experimentales de administración de Vitamina D en pacientes con EII y evolución de la enfermedad.

Jørgensen SP et al ⁽²⁰⁾ llevó a cabo un estudio aleatorizado de doble ciego en el que participaron un total de 108 pacientes a los que 48 de ellos se le administraron suplementos de Vitamina D3 y a los restante con un placebo. Se les comenzó a administrar una suplementación oral de 1 200 UI durante doce meses de forma diaria, aunque se comenzaron a observar diferencias entre los dos grupos a los tres meses de iniciar el tratamiento.

Un 13% de los pacientes a los que se les comenzó a administrar la suplementación de Vitamina D tuvieron remisión clínica en comparación con el 29% de los pacientes del grupo placebo.

Concluyeron que la suplementación oral de 1 200 UI de Vitamina D3 ayudó a aumentar los niveles séricos de la misma en los pacientes, reduciendo también la remisión clínica de la enfermedad en el 16% de los pacientes.

Lilin Yang et al ⁽²¹⁾ realizó un estudio piloto en el que participaron 18 pacientes con Enfermedad de Crohn. Se les inició una terapia oral con suplementación de Vitamina D3, iniciaron la terapia con 1.000 UI/día durante dos semanas, posteriormente la dosis aumentó de forma gradual hasta que las concentraciones sérica de los pacientes alcanzaran 40 ng/mL de 25(OH)D3, hasta alcanzar las 5.000 UI/día. Los pacientes continuaron con la suplementación de Vitamina D durante 24 semanas.

Tras las 24 semanas de suplementación se midieron varios parámetros: la calidad de vida, densidad mineral ósea, análisis dietéticos, citoquinas, hormona paratiroidea, calcio y otras medidas de laboratorio que también evaluaron al inicio del tratamiento.

Catorce de los dieciocho pacientes que participaron recibieron la cantidad máxima de suplementación de Vitamina D3 (5.000 UI diaria) que ayudaron a aumentar de forma significativa los niveles séricos de 25(OH)D3 y mejoraron las puntuaciones de calidad de vida, aunque no se observaron cambios en las citoquinas ni en otras medidas de laboratorio.

Se observó que la suplementación sí ayudó a aumentar los niveles séricos de Vitamina D y a mejorar la calidad de vida del paciente con Enfermedad de Crohn, medido a través de CDAI.

Neeraj Naruba et al ⁽²²⁾ llevó a cabo un estudio aleatorizado con control doble ciego en el que participaron 34 pacientes con Enfermedad de Crohn en remisión, a 18 de los pacientes se les administró suplementación oral de Vitamina D3 de 10 000 UI de forma diaria, mientras que a los 16 restantes se le administraron 1.000 UI diarias, ambos durante 12 meses.

Se observó un aumento de los niveles séricos de Vitamina D en ambos grupos de pacientes y una mejora en las tasa de recaídas clínicas y cambios en las puntuaciones de estados de ánimo. Los pacientes que recibieron dosis de 10 000 UI de Vitamina D mejoran de forma significativa los niveles de 25(OH)D3 pero la tasa de recaída clínica no fue significativamente diferente entre los pacientes que recibieron 1.000 UI diaria.

Amrollah Sharifi et al ⁽²³⁾ realizó un ensayo control aleatorizado en el que participaron 90 pacientes con Colitis Ulcerosa en remisión clínica, fueron aleatorizados para recibir 300 000 UI de Vitamina D de forma intramuscular o un mililitro de solución salina normal como placebo.

Al inicio del estudio y 90 días después se midieron los niveles séricos de 25(OH)D3, calcio, y hs-CRP.

Los niveles séricos de Vitamina D aumentaron en el grupo que recibió la suplementación de la misma, también, los niveles de hs-CRP fueron más bajos, además mejoró otras condiciones como la salud ósea y los síntomas depresivos.

Se concluyó en el estudio que, la suplementación de Vitamina D se podría usar como un tratamiento adyuvante a la hora de tratar a pacientes con Colitis Ulcerosa.

Discusión

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal posee una sintomatología muy variada, en la que cabe destacar una inflamación gastrointestinal, diarreas recurrentes, uso de determinados fármacos para poder ayudar al paciente con la sintomatología de la misma y, en algunos casos, hay que recurrir a hospitalizaciones y cirugías. En varios estudios en los que se intenta determinar la naturaleza, tanto de la enfermedad como de la sintomatología de la misma, se observa que en aquellos pacientes que padecen tanto Enfermedad de Crohn como Colitis Ulcerosa hay una deficiencia sérica de 25(OH)D₃, pudiendo observar que hay una cierta relación entre los dos factores. Kabbani TA, Ghaly S, Ye L, Scolaro BL y Hausmann J ^(12-14,16,17) observaron que, en las analíticas iniciales al estudio que le realizaban a los pacientes la mayoría tenían insuficiencia de Vitamina D, indiferentemente de que estuvieran o no en remisión clínica de la enfermedad y tanto si padecían Enfermedad de Crohn como Colitis Ulcerosa.

Ye L et al ⁽¹⁴⁾ observó diferencias entre los niveles de Vitamina D presente en los pacientes con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal activa en comparación a los pacientes en remisión.

Cómo he mencionado previamente, no se establece de forma clara si la deficiencia de Vitamina D se debe a la propia enfermedad o a lo que esta provoca, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, entre otra sintomatología, provoca inflamación a nivel intestinal causando una mala absorción de ciertos micronutrientes, entre ellos la Vitamina D, también se debe de tener en cuenta que, actualmente, hay una menor tendencia de consumo de productos ricos en esta vitamina, como el salmón, los huevos o los lácteos enteros y una baja exposición solar provocando que no haya una correcta síntesis de la Vitamina D ⁽¹⁶⁾.

En relación a las fuentes dietética de la Vitamina D, no hay una amplia distribución de alimentos con altas cantidades de la misma por lo que no se encuentra igual de disponible para el paciente, cabe destacar también que, algunos pacientes sienten rechazo por determinados alimentos ya que en episodios pasados les ha aumentado la sintomatología, les ha sentado mal a nivel gastrointestinal, padecen otras intolerancias asociadas, por lo que rechazan el consumo de ciertos alimentos por miedo. En cuanto a los estudios experimentales, sí que se observan distinciones respecto a la bibliografía actual. La administración de suplementación a los pacientes en recaídas clínicas, tanto de Enfermedad de Crohn como Colitis Ulcerosa no mejoró la remisión clínica de la enfermedad y la tasa de recaída clínica entre los pacientes a los que se administraba la suplementación y a los que no, fue insignificante^(20,22). En cambio, Yang L et al y Sharifi A et al ^(21,23) aumentaron la dosis de suplementación de Vitamina D a valores más elevados de lo establecido y sí observaron ciertas mejoras en cuanto a la calidad de vida del paciente y a los niveles de PCR y VSG..

Esto abre una nueva cuestión en cuanto a los niveles necesarios de suplementación de Vitamina D necesaria para los pacientes que padecen una Enfermedad Inflamatoria Intestinal, teniendo que aumentar los requerimientos respecto a la población sin patología previa.

Deficiencia de Vitamina D en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y su relación con los distintos aspectos de la enfermedad:

- Sí se establece una relación existente entre ambos términos:

Para poder determinar de una forma precisa si la deficiencia o insuficiencia de la Vitamina D en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal proviene de la enfermedad, hay que tener otros aspectos en cuenta, como la situación geográfica en la que nos encontramos, al igual que el factor estacional ^(13,17).

Debido a la sintomatología inflamatoria de la enfermedad, hay una malabsorción de ciertos micronutrientes. Kabbani TA et al ⁽¹²⁾ observó que, a pesar de dar la suplementación establecida a los pacientes que padecían, tanto de deficiencia como de insuficiencia de Vitamina D, los niveles séricos de la vitamina continuaban bajos en ciertos pacientes, achacando a que la vitamina no podría ser correctamente absorbida debido a la sintomatología de la enfermedad. No se observan diferencias entre los pacientes que padecen Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosas.

Kabbani TA ⁽¹²⁾ realizó un estudio longitudinal de 5 años en el que participaron 965 pacientes en los que se observó que en los pacientes con niveles bajos séricos de 25(OH)D3 necesitaron una mayor cantidad de tratamiento con esteroides, hubo iniciación por parte de algunos pacientes al tratamiento con productos biológicos y mayor uso de narcóticos para poder disminuir el dolor provocado por la enfermedad, en comparación con el grupo de pacientes que no padecían deficiencia de la vitamina, al igual que observaron la recaída clínica de los pacientes que no tomaban suplementación de Vitamina D otros autores, ^(12,14,15,17,18), aunque también relacionaron estos factores con una mayor actividad de la enfermedad, es decir, a mayor recaída clínica y mayor aparición de la sintomatología, disminuye la absorción de Vitamina D por lo que aparecía la deficiencia, convirtiéndose en la consecuencia y no la causa.

Al igual que hubo un aumento de recaídas clínicas y de fármacos como tratamiento para la sintomatología, también aumentó el uso de tomografías, mayor número de visitas a urgencias debido a la sintomatología, incremento de hospitalizaciones y, en algunos pacientes, necesidad de cirugía^(12,15).

En cuanto a los pacientes a los que se les administraron suplementación de Vitamina D para poder tratar su deficiencia o insuficiencia y llegaron a los niveles séricos normales, hubo una mejora de la calidad de vida, medido por las puntuaciones de dolor, una menor actividad de la enfermedad y presencia de PCR reactiva ^(12,16).

Por el contrario, Hausmann J ⁽¹⁷⁾ sugiere, que en pacientes con Colitis Ulcerosa, a la hora de administrar la suplementación de la vitamina y llegar a los niveles normales de la misma, no se produce una menor actividad de la enfermedad, medido a través de SCCAI Score, si no una menor inflamación a nivel intestinal mediado por fCal. Esto puede deberse a las propiedades que posee la

Vitamina D, inmunoprotectora y antiinflamatoria, ayudando así a disminuir la inflamación de la Colitis Ulcerosa, y de la Enfermedad de Crohn, en pacientes que se encuentren en recaída clínica de las mismas ^(15,18).

A pesar de que se puede observar, una mejora de la sintomatología y de la calidad de vida de los pacientes gracias a una suplementación de Vitamina D, no existe un consenso en el que se dictamine cuáles serían las cantidades necesarias de administración diaria, de forma oral, en pacientes que padecen un proceso inflamatorio. Debido al no establecerse unas pautas claras de administración, ciertos pacientes, a pesar de la administración de los suplementos de Vitamina D de forma continuada, no presentan una mejora de los niveles séricos de la misma, por lo que otro punto a tener en cuenta sería la individualización de la cantidad de suplementos establecidos para cada paciente en función de los niveles de sintomatología inflamatoria que padezca ⁽¹⁷⁾.

López Muñoz P ⁽¹⁸⁾ sugiere en su estudio que las concentraciones sérica de Vitamina D debería de ser un factor a tener en cuenta a la hora de querer detectar la inflamación a nivel intestinal, endoscópico e histológico, en el caso de que no haya una sintomatología clara, pero se deben de hacer más estudios para poder determinarlo.

- No se establece una relación entre ambos términos:

Al medir la Vitamina D sérica, en los pacientes con insuficiencia o deficiencia de la misma, no se observó un aumento de los riesgos asociados a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, no hubo mayor recaída clínica ni un mayor uso de tratamiento farmacológico. Ghaly S ⁽¹³⁾ sugiere que la deficiencia de Vitamina D en los pacientes tanto con Enfermedad de Crohn como con Colitis Ulcerosa, es debido a la sintomatología inflamatoria de la enfermedad. También cabe destacar que, en este estudio, no se asocia la deficiencia de Vitamina D con un aumento de la actividad de la enfermedad pero sí que se observó que unas concentraciones elevadas de VDPB están asociadas con una mayor cantidad de brotes en los pacientes. Esto puede verse reflejado en la respuesta inflamatoria de la patología.

- Asociación Vitamina D en pediatría y en edad adulta:

Rita del Pinto ⁽¹⁹⁾ observó en su estudio una asociación entre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y los niveles séricos bajos de Vitamina D únicamente en población adulta pero no encontró dicha asociación en población pediátrica.

Esta asociación, destacó, que podría deberse a una menor duración de los episodios de la enfermedad o a que esta población absorbe una mayor cantidad de Vitamina D gracias a la radiación solar al realizar una mayor actividad al aire libre, en comparación con la población adulta.

Administración de Vitamina D en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y evolución de la enfermedad:

En los siguientes estudios se le administraron a los pacientes distintas cantidades de Vitamina D3 en forma de suplementación oral.

Jørgensens S.P ⁽²⁰⁾ estableció dos grupos en el estudio que llevó a cabo. En uno de los grupos se le administró un suplemento con Vitamina D3 + Calcio y al otro grupo sólo Calcio. No se observaron diferencias en cuanto a la sintomatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, pero sí hubo una menor recaída clínica en el grupo de los pacientes que fueron suministrados con suplementación Vitamina D3 + Calcio, ayudando a la absorción de la vitamina. A la hora de determinar la insuficiencia o la deficiencia de Vitamina D sérica en el paciente, se tuvo en cuenta el factor estacional, pero los resultados obtenidos no fueron significativos.

Yang et al y Narula N et al ^(21,22) afirman que aunque haya pacientes que están suplementados con las dosis adecuadas diarias de Vitamina D, en pacientes con insuficiencia y deficiencia de la misma, no hay mejoras sérica de la misma, por lo que han visto necesario aumentar la dosis ya existente (600 UI) a niveles tales como 10 000 UI o 1 000 UI, mejorando así los niveles séricos de Vitamina D pero no encontrando diferencias significativas en cuanto a las recaídas clínicas de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, al igual que tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de PCR.

Respecto al aumento de la dosis diarias de Vitamina D en la suplementación de los pacientes, sí se estableció una mejora de la recaída clínica en los pacientes que se les administró de forma diaria 10 000 UI en comparación a los pacientes a los que se les administraba 1 000 UI diarias⁽²²⁾. Neeraj Narula et al ⁽²²⁾ también hace referencia en su estudio a la posible mejora de los síntomas depresivos y ansiosos gracias a la administración de los suplementos de Vitamina D, ayudando al paciente a mejorar su calidad de vida y, con relación directa, a la sintomatología de la enfermedad.

En Enfermedad de Crohn también se ha visto beneficiosa la administración de mayores cantidades de Vitamina D (1 200 UI) reduciendo la tasa de recaída⁽²³⁾.

Conclusión:

En definitiva las conclusiones más importantes que podemos sacar de esta revisión bibliográfica son:

- Según la bibliografía existente, sí hay una relación entre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la deficiencia de Vitamina D en los pacientes que la padecen.
- Se ha visto en esta revisión que una suplementación de Vitamina D en pacientes tanto con Enfermedad de Crohn como con Colitis Ulcerosa hay una mejora de la sintomatología.
- La mejora de la sintomatología se ha observado con la suplementación de forma oral.
- Necesaria más bibliografía y estudios control para determinar tanto las cantidades necesarias de Vitamina D como para conocer mejor la relación entre la vitamina y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y poder determinar si se trata de una causa o de una consecuencia, con la ayuda de un Dietista- Nutricionista en el caso de alergias o intolerancias.

Bibliografía:

1. ¿Qué es la enfermedad inflamatoria intestinal? [Internet]. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://accuesp.com/crohn-y-colitis/la-enfermedad/que-es>
2. Rodriguez H. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. [citado 14 de marzo de 2022]; Disponible en: https://www.academia.edu/36067759/ENFERMEDAD_INFLAMATORIA_INTESTINAL
3. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de julio de 2019;30(4):262-72.
4. Mendoza JL, Taxonera C. Valor clínico de las mutaciones del gen NOD2/CARD15 en la enfermedad de Crohn. Rev Esp Enfermedades Dig. agosto de 2005;97(8):541-6.
5. Lakatos L, Lakatos PL, Willheim-Polli C, Reinisch W, Ferenci P, Tulassay Z, et al. [NOD2/CARD15 mutations and genotype-phenotype correlations in patients with Crohn's disease. Hungarian multicenter study]. Orv Hetil. 4 de julio de 2004;145(27):1403-11.
6. Antonio M. Caballero Mateos, Raúl Vicente Olmedo MARTÍN, Amparo Rosa Colomo, María del Mar Díaz Alcázar, Manuel Valenzuela Barranco. Vitamina D y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿qué sabemos hasta el momento? Rev Esp Enfermedades Dig.
7. Office of Dietary Supplements - Vitamina D [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/>
8. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. World J Gastroenterol. 21 de enero de 2016;22(3):933-48.
9. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. Curr Opin Gastroenterol. julio de 2018;34(4):217-25.
10. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. Int J Mol Sci. 31 de diciembre de 2020;22(1):E362.

11. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*. 29 de abril de 2017;389(10080):1741-55.
12. 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*. mayo de 2016;111(5):712-9.
13. Ghaly S, Murray K, Baird A, Martin K, Prosser R, Mill J, et al. High Vitamin D-Binding Protein Concentration, Low Albumin, and Mode of Remission Predict Relapse in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. octubre de 2016;22(10):2456-64.
14. Ye L, Lin Z, Liu J, Cao Q. Vitamin D Deficiency Is Associated with Endoscopic Severity in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:4869718.
15. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. febrero de 2017;15(2):240-246.e1.
16. 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 Coloproctology Rio Jan*. junio de 2018;38:99-104.
17. Hausmann J, Kubesch A, Amiri M, Filmann N, Blumenstein I. Vitamin D Deficiency is Associated with Increased Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 27 de agosto de 2019;8(9):E1319.
18. López-Muñoz P, Beltrán B, Sáez-González E, Alba A, Nos P, Iborra M. Influence of Vitamin D Deficiency on Inflammatory Markers and Clinical Disease Activity in IBD Patients. *Nutrients*. 11 de mayo de 2019;11(5):E1059.
19. 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*. noviembre de 2015;21(11):2708-17.

20. 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.* agosto de 2010;32(3):377-83.
21. 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.* 18 de abril de 2013;4:e33.
22. Narula N, Cooray M, Anglin R, Muqtadir Z, Narula A, Marshall JK. Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. *Dig Dis Sci.* febrero de 2017;62(2):448-55.
23. 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 Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* agosto de 2016;22(4):316-23.
24. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol.* noviembre de 2012;107(11):1693-701.
25. Tárrago CP, Maestu AP. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp.* :11.
26. Síntomas y causas de la enfermedad de crohn | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/enfermedad-crohn/sintomas-causas>

Anexos:

Tabla 1: Comparación de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (24–26)

Patología de la enfermedad	<u>Colitis Ulcerosa</u>	<u>Enfermedad de Crohn</u>
Enfermedad	Enfermedad intestinal, inmunomediada, inflamatoria y crónica.	Enfermedad intestinal, inmunomediada, inflamatoria y crónica.
Fases	Brotos (fases activas) y periodos de remisión (fases inactivas)	Brotos (fases activas) y periodos de remisión (fases inactivas)
Afectación nutricional y distribución	No se digieren bien los alimentos ni se absorben de forma correcta los nutrientes. Su distribución es continua.	No se digieren bien los alimentos ni se absorben de forma correcta los nutrientes. Su distribución es segmentaria y asimétrica.
Zona de afectación	Lesiones inflamatorias en la pared del colon y del recto.	Lesiones inflamatorias en cualquier zona del tracto gastrointestinal.
Lesiones macroscópicas	Eritema, friabilidad, úlceras.	Úlceras aftoides, fistulas y abscesos, fibrosis y estenosis.
Lesiones microscópicas	Absceso criptico, afectación de la mucosa.	Granulomas, afectación transmural.
Sintomatología	Diarrea (secretora y exudativa), presencia de sangre, moco y pus en las heces, urgencia defecatoria/tenesmo rectal, dolor abdominal, estreñimiento, anorexia, náuseas, pérdida de peso, fiebre.	Diarrea (secretora y exudativa), presencia de sangre, moco y pus en las heces, urgencia defecatoria/tenesmo rectal, dolor abdominal, estreñimiento, anorexia, náuseas, pérdida de peso, fiebre.

<p>Tratamiento</p>	<p><u>Farmacológico:</u> antiinflamatorios o inmunosupresores.</p> <p><u>Quirúrgico:</u> extirpación completa del colon y recto (proctocolectomía).</p> <p><u>Nutricional:</u> no se recomienda una nutrición enteral, aunque en caso de plantear sería una nutrición enteral con fibra soluble, nutrición artificial en caso MEP, suplementación en caso de malnutrición.</p>	<p><u>Farmacológico:</u> a través de corticosteroides o aminosalicilatos.</p> <p><u>Quirúrgico:</u> resección del intestino delgado, colectomía subtotal o proctocolectomía e ileostomía.</p> <p><u>Nutricional:</u> fase aguda se usará nutrición enteral, suplementación nutricional, no se recomienda el uso de fórmulas elementales ni modificada, nutrición artificial en caso de MEP.</p>
--------------------	--	---

Tabla 2: Estudios de prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EII y su relación con distintos aspectos de la enfermedad.

Autor, año y lugar	Título	Objetivo	Muestra	Intervención	Método de análisis	Resultados
Kabbani TA et al 2016 Estados Unidos ⁽¹²⁾	Association of Vitamin D level with clinical status in Inflammatory Bowel Disease: A 5 year longitudinal study.	Determinar la relación entre los niveles de Vitamina D durante un periodo de 5 años y el curso clínico de la EII.	965 pacientes (598 EC y 367 CU)	Selección de pacientes con 5 o más años EIIs de y se toma una muestra inicial de 25(OH) sérica. 2 grupos: niveles bajos se repitieron las pruebas de 3 a 6 m y niveles normales a los 6m. Si hay deficiencia o insuficiencia se le administra suplementación. Se monitorizan los patrones de uso de medicamentos, atención médica, marcadores bioquímicos de inflamación y la actividad de la enfermedad.	Observacional prospectivo.	Pacientes con niveles bajos de Vitamina D requirieron más esteroides, productos biológicos, narcóticos, tomografías computarizadas, visitas al servicio de urgencias, ingresos hospitalarios y cirugía en comparación con los pacientes con niveles medios/normales de Vitamina D.

<p>Ghaly S et al 2016 Australia ⁽¹³⁾</p>	<p>High Vitamin D- binding protein concentration, low albumin and mode of remission predict relapse in Crohn's Disease</p>	<p>Examinar pacientes con EC en remisión y determinar cualquier asociación entre la VDBP, la 25(OH) sérica y las concentraciones calculadas de 25(OH)D libre con el riesgo de exacerbación de la enfermedad.</p>	<p>309 EC</p>	<p>Selección de pacientes con EII en remisión clínica. Se les hizo un seguimiento durante 12 meses donde se determinaron la cantidad de 25(OH)D3, VDBP y los genotipos.</p>	<p>Observacional prospectivo</p>	<p>Un brote de la enfermedad ocurrió en pacientes que tenían un nivel sérico bajo de Vitamina D, sin embargo las concentraciones más altas de VDBP se correlacionaron con un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad.</p>
<p>Ye 2017 China ⁽¹⁴⁾</p>	<p>Vitamin D deficiency is associated with endoscopic severity in patient with Crohn's Disease</p>	<p>Determinar la asociación entre el estado de la Vitamina D y la actividad de la enfermedad endoscópica en pacientes con EC.</p>	<p>173 paciente (116 EC y 57 CU)</p>	<p>Selección de pacientes con hospitalizaciones continuas por EII durante 2014 a 2016. Se evaluó la actividad clínica de la enfermedad, los niveles séricos de Vitamina D.</p>	<p>Transversal</p>	<p>El nivel sérico de 25(OH) en pacientes con EC fue menor que en los pacientes sanos, el 95% de los pacientes presentaba deficiencia de Vitamina D y el 5% restante insuficiencia de la misma.</p>

<p>Gubatan J et al 2017 Estados Unidos ⁽¹⁵⁾</p>	<p>Low serum Vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with Ulcerative Colitis.</p>	<p>Determinar la asociación entre los niveles iniciales de Vitamina D durante un periodo de remisión clínica y el riesgo de recaída posterior de la CU.</p>	<p>70 CU</p>	<p>Selección de 70 pacientes con CU en remisión clínica. Se recogieron muestras de suero durante una colonoscopia, se determinó la actividad de la enfermedad y se midió los niveles de Vitamina D a través de ELISA.</p>	<p>Observacional prospectivo</p>	<p>El nivel sérico de Vitamina D inicial fue menor en los pacientes con recaída, observándose una relación entre los niveles bajos de Vitamina D y la recaída clínica de los pacientes.</p>
<p>Scolaro BL et al 2018 Brasil ⁽¹⁶⁾</p>	<p>Deficiency of Vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel disease</p>	<p>Evaluar las concentraciones séricas de la Vitamina D y su relación con las EII.</p>	<p>60 pacientes (34 EC/26 CU)</p>	<p>Selección de pacientes con EII (teniendo en cuenta la Vitamina D, VSG y calprotectina fecal) que no estuviesen suplementados con Vitamina D en los últimos 6 meses.</p>	<p>Observacional retrospectivo</p>	<p>La deficiencia de Vitamina D en los pacientes se correlaciona con las actividad clínicas y los parámetros bioquímicos relacionados con la EII.</p>

<p>Hausmann J et al 2019 Alemania (17)</p>	<p>Vitamin D deficiency is associated with increased disease activity in patients with IBD</p>	<p>Investigar en qué medida el nivel sérico de 25(OH)D3 se correlaciona con la actividad de la enfermedad y si se puede definir un valor de corte en el que se pueda diferenciar una enfermedad activada y una remisión de la misma.</p>	<p>470 pacientes (272 EC/198 CU)</p>	<p>Selección de pacientes con EII. Se midió el nivel sérico de Vitamina D y se correlacionó con la actividad clínica de la enfermedad.</p>	<p>Observacional retrospectivo</p>	<p>En 283 pacientes se detectó una deficiencia de la Vitamina D y 245 pacientes recibieron suplementación de la vitamina por vía oral obteniendo así niveles más altos de Vitamina D. Una concentración sérica de 25(OH)D3 de 27 '5ng/mL ha sido el valor de corte óptimo para la distinción.</p>
<p>López Muñoz P et al 2019 España (18)</p>	<p>Influence of Vitamin D deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients</p>	<p>Realizar un estudio longitudinal retrospectivo para determinar la asociación entre los niveles de Vitamina D , los marcadores inflamatorios y la actividad clínica de la enfermedad.</p>	<p>84 pacientes</p>	<p>Selección de pacientes con EII. Se les realizó una analítica y en función del resultado se organizaron 3 grupos: deficiencia, deficiencia moderada y suficiencia. Teniendo en cuenta también la actividad clínica de la enfermedad.</p>	<p>Observacional retrospectivo</p>	<p>Los niveles bajos de 25(OH)D3 circulante en suero están asociados con la inflamación intestinal en la EII y la inflamación sistémica en la CU. La deficiencia de 25(OH)D3 se asocia con más hospitalizaciones, brotes, uso de esteroides y tratamiento escalonado.</p>

<p>Rita Del Pinto et al 2015 Estados Unidos ⁽¹⁹⁾</p>	<p>Association between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>Comprobar la asociación entre las enfermedades inflamatorias intestinales y la deficiencia de Vitamina D.</p>	<p>1891 pacientes (938 EII y 953 control)</p>	<p>Se observaron varios estudios en los que se relacionaba la deficiencia de vitamina D en pacientes con EII comparándolos con un grupo control sin EII. Tanto en edad pediátrica como en adulta.</p>	<p>Revisión sistemática y metanálisis.</p>	<p>Se encontraron diferencias entre las concentraciones de Vitamina D en pacientes con EII (siendo menor) que en pacientes sin EII, cabiendo destacar que en el metanálisis se demostró que existía una deficiencia de Vitamina D sólo en la edad adulta pero no en la edad pediátrica.</p>
---	--	--	---	---	--	---

Tabla 3: Estudios experimentales de administración de Vitamina D en pacientes con EII y evolución de la enfermedad.

Autor, año y lugar	Título	Objetivo	Muestra	Intervención	Método de análisis	Resultados
Jørgensen S.P et al 2010 Dinamarca ⁽²⁰⁾	Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease- a randomized double-blind placebo-controlled study.	Evaluar la efectividad del tratamiento con Vitamina D3 en pacientes con EC.	108 pacientes con EC Se excluyeron 14. 46 administrados con Vitamina D3 48 administrados con placebo.	Administración de Vitamina D3 de forma oral cada día durante 12 meses. Dosis de 1200 IU.	Estudio aleatorizado, doble ciego y control placebo.	El tratamiento aumentó la Vitamina D sérica de 69 mmol/L a 96 mmol/L. La tasa de recaída fue insignificante en pacientes con tratamiento y pacientes placebo.
Linlin Yang et al 2013 Estados Unidos ⁽²¹⁾	Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation in a Pilot Study of Crohn's Patients.	Determinar la dosis de Vitamina D necesaria para poder elevar los niveles séricos de la misma en pacientes con Crohn y ver su relación con la sintomatología de la enfermedad.	18 pacientes con EC	Administración de Vitamina D3 de forma oral cada día durante 6 meses. Dosis de 5000 IU.	Estudio piloto.	La suplementación oral aumentó los niveles séricos de 25(OH)D3 y redujo las puntuaciones medida del CDAI, al igual que hubo mejora en las puntuaciones de calidad de vida. No hubo cambios en citoquinas o medidas de laboratorio.

<p>Neeraj Narula et al 2016 Canadá ⁽²²⁾</p>	<p>Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study.</p>	<p>Evaluar la tolerabilidad y la eficacia de dosis altas de Vitamina D3 en pacientes con EC.</p>	<p>34 pacientes con EC en remisión. 16 pacientes 1000 UI/día. 18 pacientes 10000 UI/día.</p>	<p>Administración de Vitamina D3 de forma oral cada día durante 12 meses. Dosis de 1 000/10 000 IU.</p>	<p>Estudio piloto aleatorizado con control doble ciego.</p>	<p>La tasa de recaída fue insignificante entre ambos grupos de pacientes.</p>
<p>Amrollah Sharifi et al 2016 Arabia Saudí ⁽²³⁾</p>	<p>A randomized controlled trial on the effect of Vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in Ulcerative Colitis patients.</p>	<p>Calificar los efectos de la Vitamina D sobre la expresión génica de la catelicidina y los niveles séricos de hs-CRP.</p>	<p>90 pacientes con CU en remisión. Unos se inyectaron Vitamina D y otros solución salina como placebo.</p>	<p>Administración de Vitamina D3 en dosis única durante 3 meses. Dosis de 300 000 UI.</p>	<p>Ensayo control aleatorizado.</p>	<p>Hubo un aumento de Vitamina D en pacientes que seguían ese tratamiento. Los niveles de PCR-hs fueron más bajos en el mismo grupo al igual que la VSG.</p>