



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## La vitamina D no es útil como biomarcador para la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide

Paola de la Torre Lossa<sup>a,\*</sup>, Mario Moreno Álvarez<sup>b</sup>, María del Carmen González Guzmán<sup>b</sup>, Rafael López Martínez<sup>b</sup> y Carlos Ríos Acosta<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidad Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

<sup>c</sup> Centro de Reumatología y Rehabilitación, Guayaquil, Ecuador

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de noviembre de 2017

Aceptado el 22 de febrero de 2018

On-line el 17 de mayo de 2018

#### Palabras clave:

Vitamina D

Artritis reumatoide

Actividad de la enfermedad

### R E S U M E N

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el índice de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide (AR).

**Metodología:** Estudio transversal, analítico, retrospectivo realizado en el Hospital Luis Vernaza y el Centro de Reumatología y Rehabilitación. Se incluyó a pacientes entre 18 a 75 años con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación 2010 y examen 25-hidroxivitamina D en los últimos 3 meses. La actividad de la enfermedad se evaluó con el 28-joint Disease Activity Score (DAS28) y la proteína C reactiva (PCR) como reactante de fase aguda. Para establecer asociación entre las variables se realizó por el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** Se estudió a un total de 100 pacientes con AR. La media de vitamina D fue de  $32,9 \pm 11,5$  ng/ml, el 45% presentó insuficiencia de 25(OH)D y el 55% niveles normales; no se hallaron valores deficientes de vitamina D. De acuerdo con el DAS28-PCR, los pacientes en baja, moderada y alta actividad tuvieron una media de vitamina D de  $30,4 \pm 10,7$ ,  $31,9 \pm 10,7$  y  $31,8 \pm 12,1$  ng/ml, respectivamente. La actividad de la enfermedad y el nivel sérico de vitamina D no se correlacionaron significativamente ( $p = 0,60$ ).

**Conclusiones:** En nuestro grupo de pacientes con AR no hubo correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad; tampoco se asociaron otras variables determinantes a los niveles de vitamina D.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Vitamin D is not useful as a biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis

### A B S T R A C T

**Objective:** To determine whether there is an association between serum vitamin D levels and the Disease Activity Index in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Methodology:** An analytical, retrospective, cross-sectional study was performed at the Hospital Luis Vernaza and Center for Rheumatology and Rehabilitation. We included 18 to 75-year-old patients with a diagnosis of RA according to the 2010 classification criteria, and with a 25-hydroxyvitamin D (25 [OH] D) test within the last 3 months. The activity of the disease was assessed with the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and C-reactive protein (CRP) as an acute-phase reactant. *Spearman's rank correlation coefficient* was used to establish association between the variables.

#### Keywords:

Vitamin D

Rheumatoid arthritis

Disease activity

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lp.delatorre@hotmail.com](mailto:lp.delatorre@hotmail.com) (P. de la Torre Lossa).

**Results:** A total of 100 RA patients were studied. The mean vitamin D levels were  $32.9 \pm 11.5$  ng/mL. In all, 45% showed insufficient 25(OH)D and 55% had normal levels; no deficient vitamin D values were found. According to the DAS28-CRP, patients with low, moderate and high activity had an average vitamin D level of  $30.4 \pm 10.7$ ,  $31.9 \pm 10.7$ , and  $31.8 \pm 12.1$  ng/mL, respectively. There were no significant correlations between the disease activity and the serum vitamin D level ( $P=.60$ ).

**Conclusion:** In our group of RA patients, there was no statistically significant correlation between the levels of vitamin D and the activity of the disease, nor were other determining variables associated with vitamin D levels.

© 2018 Sociedad Española de

Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La vitamina D es una prohormona esteroidea esencial, que participa principalmente en procesos fisiológicos que regulan el metabolismo fosfocálcico<sup>1</sup>. Actualmente, su deficiencia ha sido vinculada con varias enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias y tasas de mortalidad en la población general<sup>2-4</sup>.

La evaluación de la vitamina D se realiza por medio de la determinación de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en la sangre<sup>2</sup>. La concentración sérica de la misma depende de varios factores: exposición a la luz solar, edad, etnicidad, índice de masa corporal (IMC), uso de medicamentos (esteroides e inmunosupresores), así como suplementos alimenticios<sup>3</sup>.

Recientemente, se han descrito acciones no clásicas de la vitamina D, lo que indica que no solo regula el calcio y el metabolismo del fósforo, sino que desempeña funciones inmunológicas y antiinflamatorias mediante el ajuste del crecimiento y diferenciación de macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B. A su vez, promueve la inhibición del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la generación de factores antiinflamatorios (IL-4 e IL-10)<sup>5,6</sup>.

Dicha actividad antiinflamatoria ha atraído la atención a investigar su papel en la regulación de la progresión de enfermedades inflamatorias, demostrándose que tanto las actividades inmunoduladoras directas e indirectas de la molécula afectan a las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Además, puede ejercer efectos antiinflamatorios a través de la regulación de la biosíntesis de las moléculas proinflamatorias en la vía de las prostaglandinas a través del potenciador de cadena ligera del factor nuclear kappa de células activas<sup>6</sup>.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de carácter inflamatoria sistémica crónica caracterizada por sinovitis. La etiología y la patogénesis aún no se han descrito con claridad, pero se conoce la intervención de muchos factores asociados<sup>7</sup>. Se ha indicado que los niveles de 25(OH)D disminuidos pueden estar asociado a un mayor riesgo para el desarrollo de AR<sup>8</sup>. Su papel en la fisiopatología de la AR y la relación entre la deficiencia de la vitamina D y la actividad de la enfermedad también se ha discutido entre los profesionales de salud y los investigadores<sup>9</sup>. No obstante, algunos estudios no han demostrado una relación significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la actividad de AR, así como en el desarrollo de la enfermedad<sup>10,11</sup>.

En Ecuador, hay un solo estudio publicado recientemente sobre los niveles de vitamina D en pacientes reumáticos, en el cual el 58,8% presentó valores insuficientes de vitamina D, pero no se realizó correlación entre los niveles séricos de esta y la actividad de la enfermedad<sup>12</sup>.

El objetivo de esta investigación es determinar si existe asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el índice de actividad de la enfermedad en nuestros pacientes con AR.

## Materiales y métodos

Estudio transversal, analítico, de tipo retrospectivo, realizado en la consulta externa del área de reumatología del Hospital Luis Vernaza y el Centro de Reumatología y Rehabilitación. El estudio fue aprobado por el departamento de docencia, investigación médica y el Comité Científico de ambos centros de salud; se omitió el consentimiento informado por el tipo de estudio.

Se incluyó a individuos de entre 18 a 75 años con diagnóstico de AR establecidos según los criterios de clasificación 2010 de American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (EULAR), y pacientes que se hayan realizado examen de 25(OH)D en los últimos 3 meses. Se excluyó a los pacientes con diagnóstico de otra enfermedad inflamatoria o de tejido conectivo, insuficiencia renal, mala absorción intestinal, hiperparatiroidismo, embarazo, lactancia y neoplasia.

La información se obtuvo directamente de las historias clínicas virtuales durante el año 2016 al 2017. Se tomaron datos demográficos como sexo, edad, años de evolución, laboratorio y tratamiento. Se estandarizó la proteína C reactiva sobre el volumen de sedimento globular como reactante de fase aguda, ya que ha mostrado ser más consistente. Se consideró positivo valor  $\geq 5$  mg/l. También se registró la puntuación análoga visual del dolor en una regla numérica del 0-100 mm para la evaluación global de cada paciente.

Se calculó la actividad de la enfermedad mediante los datos obtenidos con un índice de puntuación de actividad de un recuento de 28 articulaciones Disease Activity Score (DAS28). Según los resultados, se clasificó a los pacientes en 4 categorías: alta actividad de la enfermedad (DAS28:  $> 5,1$ ), actividad moderada de la enfermedad (DAS28:  $3,21-5,1$ ), baja actividad de la enfermedad (DAS28:  $\leq 3,2$ ) y remisión (DAS28:  $< 2,6$ )<sup>13</sup>.

Para la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D se realizó en ambos centros por inmunoanálisis de electroquimio-luminiscencia (Cobas, Basilea, Suiza) en unidades de ng/ml. La vitamina D se consideró como normal un nivel sérico de  $\geq 30$  ng/ml, insuficiente entre  $\leq 30-10$  ng/ml y deficientes niveles menores de 10 ng/ml<sup>14</sup>.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 21 (2012). Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes, y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de la chi al cuadrado o el test de Fisher, según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo con la distribución de las variables en función de la variable dependiente. Para establecer correlaciones entre la actividad de la enfermedad (DAS28) y los niveles séricos de vitamina D se realizó por el coeficiente  $\rho$  de Spearman. Se determinó como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis, con un intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 1**  
Características socio-demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio

	N = 100
Edad (años), media ± DE	54,6 ± 13
Sexo femenino, n (%)	91 (91)
IMC, media ± DE	26,4 ± 4,8
Años de evolución, media ± DE	9,1 ± 9
Articulaciones inflamadas, media ± DE	2,5 ± 3
Articulaciones dolorosas, media ± DE	2,3 ± 3
Actividad DAS28-PCR, media ± DE	3,1 ± 1,36
Actividad DAS28-PCR, n (%)	
Remisión	42 (42)
Baja	10 (10)
Moderada	32 (32)
Alta	16 (16)
EVA pct 0-100 mm, media ± DE	30,65 ± 20,8
Factor reumatoideo > 14 U/ml, n (%)	85 (85)
Ac. anti péptido cíclico citrulinado > 25 U/ml, n (%)	72 (72)
PCR (≥ 5 mg/l), (%)	57 (57)
Vit. D (ng/ml), media ± DE	32,9 ± 11,5
Categorías de Vit D (ng/ml), n (%)	
Deficiencia (< 10 ng/ml)	0
Insuficiencia (10-30 ng/ml)	45 (45)
Normal (> 30 ng/ml)	55 (55)
Suplementos de calcio más vit. D	64%
Corticoides 5,1 mg (1,25-25)	77%
FARME	80%
Metotrexato	59%
Biológicos	25%

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; DAS28: Disease Activity Score; EVA: escala visual análoga; PCR: proteína C reactiva; Vit. D: vitamina D; FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

## Resultados

Se revisaron en total 306 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de AR, de los cuales se excluyó a 135 por ausencia de resultados de examen de 25(OH)D; 46 individuos mostraron datos insuficientes y 25 tenían criterios de exclusión. De esta forma, se estudió a un total de 100 entre ambos centros de atención y que cumplían con los criterios de inclusión.

El 91% de los pacientes eran mujeres y la edad media del grupo fue de 54,6 ± 13 años. La media de años de evolución de la enfermedad fue de 9,1 ± 9 (tabla 1).

La media del número de articulaciones inflamadas fue 2,5 ± 3 y de las articulaciones dolorosas 2,3 ± 3. La puntuación media de la escala análoga del dolor del paciente fue de 30,65 ± 20,8. El FR fue positivo en el 86% de los pacientes y el anticuerpo anti-CCP en el 72%. El reactante de fase aguda PCR ≥ 5 mg/l se encontró en el 57% de la población.

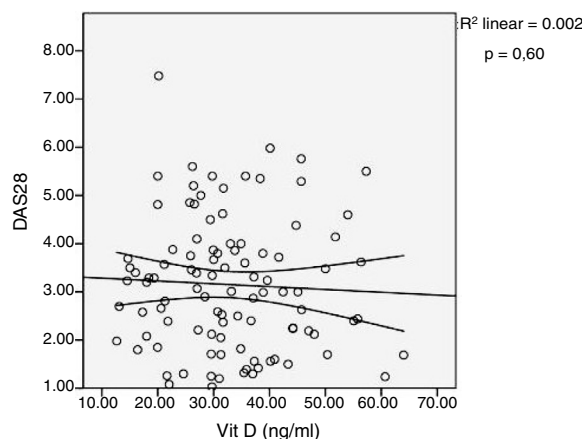
De acuerdo con la actividad de la enfermedad, la media de puntaje obtenidos por DAS28-PCR basal fue de 3,1 ± 1,36. Respecto a la clasificación de EULAR de la actividad de la enfermedad, el 42% se encontraba en remisión, el 10% presentó leve actividad, el 32% actividad moderada y el 16% alta actividad.

La media de concentración de 25(OH)D en la determinación basal fue de 32,9 ± 11,5 ng/ml. En cuanto a los puntos de corte de los niveles séricos de vitamina D en la determinación basal, el 55% presentó niveles óptimos, el 45% niveles insuficientes y no se encontraron valores deficientes.

**Tabla 2**  
Relación de medias de vitamina D sérica entre los diferentes grupos según la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR

	Remisión, n = 43	Actividad DAS28			Valor p
		Baja, n = 10	Moderada, n = 32	Alta, n = 16	
Vit. D (ng/ml), media ± DE	34,8 ± 12,2	30,4 ± 10,7	31,9 ± 10,7	31,8 ± 12,1	0,28

DAS28: Disease Activity Score; Vit. D: vitamina D.



**Figura 1.** Diagrama de dispersión de vitamina D sérica y la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR. Los coeficientes de correlación se calcularon utilizando el rango de p Spearman. Se muestra la línea de ajuste con el IC del 95% de la media.

De los 100 pacientes del estudio, el 64% recibía suplementos orales de calcio más vitamina D3; la dosis media de calcio en su equivalente a calcio elemental fue de 250,43 ± 58,25 mg (1,1 g de citrato, 0,6 g de carbonato), mientras que la dosis media de vitamina D3 fue de 505,40 ± 469,00 UI. El 77% de los participantes del estudio estaba en tratamiento con corticoides a una dosis media de 5,1 mg (1,25- 25) de prednisona. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad durante un promedio de 9,1 ± 9 años.

Cuando se evaluaron los niveles de 25(OH)D según la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR, se encontró una media de 30,4 ± 10,7 ng/ml para actividad baja, 31,9 ± 10,7 ng/ml para actividad moderada y 31,8 ± 12,1 ng/ml para actividad alta, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre ellas (p 0,28) (tabla 2). El coeficiente p Spearman no mostró relación alguna entre ambas variables (p 0,60) (fig. 1). Los niveles insuficientes de 25(OH)D no estuvieron significativamente asociados con una alta actividad de la enfermedad.

Se examinó adicionalmente la relación entre la 25(OH)D y las variables socio-demográficas, clínicas, laboratorio y de tratamiento (tabla 3). El análisis univariado no mostró relación significativa entre los niveles de vitamina D séricos y las características de estos pacientes.

Al comparar los niveles de 25(OH)D de acuerdo con la suplementación de esta, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que se suplementaban y aquellos que no (32,75 ng/ml vs. 33,19 ng/ml; p 0,96). Asimismo, no hubo diferencia significativa en las puntuaciones de DAS28-PCR entre los pacientes que tomaban y no tomaban suplementos de vitamina D3 (3,25 vs. 3,08; p 0,54) (tabla 4).

## Discusión

En el presente estudio no se demostró una relación significativa de la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR y los niveles séricos de 25(OH)D. La media de vitamina D fue de 32,9 ± 11,5 ng/ml, casi la mitad de los pacientes (45%) presentó insuficiencia de

**Tabla 3**

Análisis univariado con relación a niveles séricos de vitamina D y características de los pacientes con AR

Serie total, N = 100	Niveles séricos de vitamina D		Valor p
	Normal (n = 55)	Insuficiente (n = 45)	
Edad (años), media ± DE	56 ± 12	53 ± 14	0,18
Sexo femenino, n (%)	50 (90)	41 (91)	1,00
IMC, media ± DE	25,6 ± 4,7	27,3 ± 4,9	0,12
Años de evolución, media ± DE	10 ± 8	9 ± 10	0,20
Articulaciones inflamadas, media ± DE	2 ± 3	3 ± 3	0,16
Articulaciones dolorosas, media ± DE	2 ± 3	3 ± 3	0,27
Actividad DAS28-PCR, media ± DE	3 ± 1,3	3,3 ± 1,4	0,35
Actividad DAS28-PCR, n (%)			
Remisión	26 (48)	14 (32)	0,44
Baja	5 (9)	5 (11)	
Moderada	15 (28)	17 (39)	
Alta	8 (15)	8 (18)	
EVA 0-100 mm, media ± DE	30 ± 30	40 ± 30	0,29
PCR (≥5 mg/L), media ± DE	11,5 ± 15,8	13,8 ± 22,4	0,78
Suplementos de calcio más vitamina D, n (%)	30 (66,7)	34 (61,8)	0,62
Corticoides, n (%)	40 (73)	37 (82,2)	0,26
FARME, n (%)	38 (84,4)	42 (76,4)	0,32
Metotrexato, n (%)	26 (57,8)	33 (60,0)	0,82
Biológicos, n (%)	12 (26,7)	13 (23,6)	0,73

DAS28: Disease Activity Score; DE: desviación estándar; EVA: escala visual análoga; FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

**Tabla 4**

Diferencia de medias de los valores de 25(OH)D y puntuación de DAS28 de acuerdo con el uso de medicamentos modificadores de niveles de vitamina D

	Vitamina D		Valor p
	Sí	No	
Valores séricos de vitamina D (ng/ml)	32,75	33,19	0,96
Puntuación DAS28-PCR	3,25	3,08	0,54

25(OH)D pese a la suplementación con vitamina D3. Sin embargo, la otra mitad (55%) presentó niveles normales y no se hallaron valores deficientes de vitamina D.

Ecuador está localizado en la línea ecuatorial, en una latitud de  $-0,95$ , con una radiación solar de 10-11 UV<sup>15</sup>, por lo que la síntesis cutánea de vitamina D ocurre durante todo el año. A pesar de esto, se demuestra una alta prevalencia de valores no óptimos de vitamina D en la población ecuatoriana en general. Un estudio de prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores de 60 años en la costa y la sierra del Ecuador, con 2.375 participantes, resultó en un 67,8 y un 21,6%, respectivamente, particularmente más común en mujeres mayores, indígenas y residentes de las montañas de los Andes. Sin embargo, cuando se analiza exclusivamente a los residentes de la costa del país, región donde fue realizado nuestro estudio, se encontró significativamente menores niveles de insuficiencia (44-50%) y de deficiencia (10-14%) de 25(OH)D<sup>16</sup>. Estos hallazgos se pueden deber en gran parte a la latitud, mayor exposición solar y el tipo de vestimenta de la región.

Un reciente estudio retrospectivo en la ciudad de Guayaquil, Ecuador, con 269 pacientes con dolores articulares en la primera cita reumatológica, resultó una media de vitamina D de  $27,29 \pm 10,12$  ng/dl, el 30% tuvo valores normales, el 69% tenía niveles insuficientes (29-10 ng/dl) y solamente el 1% mostró niveles deficientes ( $< 10$  ng/dl)<sup>15</sup>. Otro estudio del mismo autor, de prevalencia de vitamina D en pacientes con enfermedades reumáticas en Ecuador, mostró que el 41,2% tenía valores por encima de 30 ng/ml y el 58,8% restante por debajo de este rango. Particularmente, los pacientes con AR tuvieron una media de  $30,2 \pm 18,2$  ng/ml de vitamina D sérica<sup>12</sup>.

Nuestra población de pacientes refleja características típicas de un grupo de AR, en su mayoría mujeres (91%), con una edad media de 54,6 años y duración media de la enfermedad de 9,1 años, todos

tratados mediante tratamiento y en seguimiento en el servicio de reumatología. Este estudio no reveló una relación significativa de la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de 25(OH)D. Aun así, es importante considerar que gran parte de esta población de estudio se encontraba en remisión o baja actividad, por lo que esta ausencia de correlación no podría extrapolarse a una población de AR con alta actividad.

Los hallazgos de este estudio son similares a los descritos por varios autores. Un estudio de 116 pacientes con AR, 93 mujeres y 23 hombres, concluyó que los niveles de 25(OH)D sérico no se correlacionaron significativamente<sup>1</sup>. Un estudio transversal con 239 pacientes tailandeses con AR no mostró que hubiera una relación entre los niveles séricos de 25(OH)D y el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la puntuación del DAS28, HAQ y la seropositividad del FR y anti-CCP<sup>17</sup>. El estudio TOMORROW en Japón, con 186 pacientes con AR, que no eran tratados con suplementos de vitamina D, no mostró una correlación significativa de la actividad de la enfermedad y el nivel sérico de 25(OH)D<sup>18</sup>. Un estudio en Latinoamérica, en Argentina, tuvo una media de vitamina D de  $20,4 \pm 0,9$  ng/ml en 34 mujeres con AR. A pesar de que no hubo una correlación lineal con DAS28, los pacientes con actividad moderada-alta tenían niveles más bajos de vitamina D en relación con aquellos con baja actividad<sup>19</sup>.

No obstante, otros informes sí correlacionan los niveles más bajos de vitamina D con manifestaciones clínicas más graves en la AR, el índice de actividad de la enfermedad y otras enfermedades reumáticas<sup>20-22</sup>. Un exhaustivo metaanálisis publicado en 2016 con un total de 24 reportes con 3.489 pacientes mostró una asociación inversa entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de vitamina D<sup>8</sup>. Adicionalmente, mencionaron que esta correlación era más significativa en países en vías de desarrollo. El estudio COMORA, con 1.412 pacientes con AR de 15 países, resultó en un promedio de vitamina D de  $27,3 \pm 15,1$  ng/ml, insuficiente en el 54,6% y deficiente en el 8,5%. Los niveles bajos de la vitamina D se relacionaron con la edad, el IMC, el nivel educativo, la actividad de la enfermedad, las dosis de corticoides y las comorbilidades<sup>23</sup>.

La asociación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad continúa siendo polémica y esto puede ser a causa de que los niveles de 25(OH)D son fácilmente modificables por factores tales como la región geográfica, la edad, el uso de foto-



protección, la vestimenta, los glucocorticoides, los antimaláricos y los inmunosupresores usados en el tratamiento de AR.

Por otro lado, en el presente estudio se analizaron posibles factores de riesgo asociados a los niveles de vitamina D en los pacientes con AR pero no se encontró asociación alguna en el análisis univariado. Si bien es cierto que en el presente estudio no se encontró relación con ninguna variable, en otros estudios se han relacionado los niveles disminuidos de vitamina D con el género, el IMC y el dolor crónico<sup>24-26</sup>.

La recomendación de suplementación en usuarios crónicos de glucocorticoides con vitamina D3 ha sido ampliamente aceptada, pero su contribución a la deficiencia y su posible asociación a la enfermedad es controversial<sup>22</sup>. Se ha propuesto que la vitamina D, al ser un secoesteroide, puede reducir la respuesta inmunológica de forma similar que los esteroides<sup>3</sup>. Algunos estudios han demostrado que la suplementación de vitamina D modula la producción de citocinas proinflamatorias, por lo cual incluso podría tener un efecto cardioprotector. Además, mejora la regulación de los receptores de vitamina D<sup>8</sup>, disminuye el desarrollo de la AR, así como de otras enfermedades autoinmunes<sup>9</sup> y el cáncer. También se ha relacionado la eficacia de la vitamina D como prevención de caídas. La dosis y la duración de suplementos de vitamina D3 no está muy clara, se indica la suplementación de colecalciferol con dosis desde 400 a 2.000 UI<sup>4,13</sup>. El riesgo de toxicidad sistémica por el metabolismo del calcio/fósforo es inusual, ocurre con dosis superiores 50.000 UI/día, produciendo hipercalcemia e hiperfosfatemia<sup>5</sup>.

En este estudio, al comparar los niveles séricos de 25(OH)D en aquellos pacientes que recibían y aquellos que no recibían suplementación con vitamina D3 no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con altas dosis de vitamina D no se encontró ningún beneficio en la actividad de la enfermedad, ni el estado de salud global en pacientes con AR; sin embargo, concluyen con que el tamaño de la muestra era muy limitado<sup>27</sup>. Por otro lado, Varenna et al. concluyeron en su estudio, que la deficiencia de vitamina D es común en pacientes con AR, aun cuando reciben suplementos en la dosis adecuada<sup>28</sup>.

Por otro lado, la utilización de suplementos de calcio ha mostrado efectos secundarios cardiovasculares, aunque aún esto resulta controversial. Se requiere de una correcta evaluación del riesgo-beneficio y la utilización del calcio de la dieta.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Principalmente, al ser un estudio retrospectivo, la presencia de historias clínicas incompletas y, además, la ausencia del examen de vitamina D en todos los pacientes imposibilitaron su inclusión al análisis, por lo que disminuyó la muestra y resultó deficiente en comparación con estudios previos. En segundo lugar, los participantes del estudio eran pacientes en control y tratamiento, por lo que gran parte de los pacientes del estudio presentaban actividad de la enfermedad clasificada como baja o en remisión, por lo que no permite comparar los resultados con una alta actividad de AR.

Nuestros hallazgos son de gran relevancia para el campo de estudio, ya que ninguna medida biológica ha demostrado ser suficiente para medir la actividad de la enfermedad, por lo que se requieren nuevos biomarcadores que puedan servir como indicadores objetivos confiables. Este estudio se realizó en pacientes con AR de la práctica clínica diaria. La relación de vitamina D y actividad de la enfermedad se realizó con índice ampliamente usado y sencillo de aplicar como lo es el DAS28-PCR. Adicionalmente, este estudio contó con el mayor número de pacientes de estas características realizado en el país. Por tal razón, este artículo podría tener implicaciones para posteriores estudios para la toma de decisiones frente al abordaje de pacientes con AR.

La vitamina D, por su relación con la autoinmunidad y sus efectos inmunorreguladores, podría ser uno de los factores ambientales que, entre otros, participan en la patogénesis de la AR. Sin

embargo, existen dificultades para establecer una fuerte relación de la insuficiencia de la vitamina D y la actividad de la enfermedad. Factores múltiples como edad, geografía, medicación, fotoprotección y fotosensibilidad están asociados a variaciones de los niveles de la vitamina D sérica; tales factores podrían relacionarse con los inconsistentes resultados en los estudios previamente realizados. Aun así, el futuro de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes continúa en evolución por su creciente interés en la posible influencia en la actividad, la severidad y el desarrollo de enfermedades inmunológicas.

En conclusión, en el presente estudio la actividad de la enfermedad medida por DAS28-PCR no mostró una correlación significativa con el nivel sérico de vitamina D. Adicionalmente, no hubo diferencia significativa en los niveles séricos de 25(OH)D en aquellos pacientes que consumían suplementos de vitamina D y aquellos que no. Tampoco se pudo asociar otras variables determinantes a los niveles de vitamina D.

Se necesitan más estudios para explicar la influencia de la vitamina D sobre la AR. Por tanto, se requiere una evaluación a mayor escala, e incluso el seguimiento de estos pacientes, para determinar el comportamiento de tal posible asociación.

### Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores.

### Bibliografía

- Cen X, Liu Y, Yin G, Yang M, Xie Q. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and rheumatoid arthritis. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-5.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1137-42.
- García-Carrasco M, Romero JLG. Vitamina D y enfermedades autoinmunes reumáticas. *Reumatol Clin*. 2015;11:333-4.
- Pilz S, Gröbler M, Gaksch M, Schwetz V, Trummer C, Hartaigh BÓ, et al. Vitamin D and mortality. *Anticancer Res*. 2016;36:1379-87.
- Crescioli C, Minisola S. Vitamin D: Autoimmunity and gender. *Curr Med Chem*. 2017;24:2671-86.
- Lin Z, Li W. The roles of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem*. 2016;16:1242-61.
- Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate [consultado 18 Jul 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=arthritis%20reumatoide&selectedTitle=6~150](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=arthritis%20reumatoide&selectedTitle=6~150).
- Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0146351.
- Song GG, Bae S-C, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1733-9.
- Cote J, Berger A, Kirchner LH, Bili A. Low vitamin D level is not associated with increased incidence of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014;34:1475-9.
- Baykal T, Senel K, Alp F, Erdal A, Ugur M. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis? *Braşil Lek Listy*. 2012;113:610-1.
- Maldonado Velez G, Guerrero R, Ríos C. Prevalence of vitamin D levels in patients with autoimmune diseases in Ecuador: A retrospective study. *Rev Colomb Reumatol*. 2017;24:205-10.
- Da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:207-19.
- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DEC, et al. Vitamin D in adult health and disease: A review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Can Med Assoc J*. 2010;182:E610-8.
- Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of vitamin D status in a population of Ecuadorian subjects. *Scientific World Journal*. 2017;2017:3831275.
- Orces CH. Vitamin D status among older adults residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *Scientific World Journal*. 2015;2015:545297.
- Pakchotanon R, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. The association between serum vitamin D level and disease activity in Thai rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:355-61.
- Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, Inui K, et al. Relationships between serum 25-hydroxycalciferol, vitamin D intake and disease activity in patients with rheumatoid arthritis -TOMORROW study. *Mod Rheumatol*. 2015;25:246-50.
- Brance ML, Brun LR, Lioi S, Sánchez A, Abdala M, Oliveri B. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35:499-505.

20. Cutolo M, Vojinovic J, Tincani A, Soldano S, Andreoli L, Dall'Ara F, et al. THU0116 European multicentre pilot survey to assess vitamin d and clinical status in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:245-245.
21. Bragazzi NL, Watad A, Neumann SG, Simon M, Brown SB, Abu Much A, et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: An ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:378–88.
22. 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;34:827–33.
23. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, Rkain H, Hassouni K, Hmamouchi I, et al. Evaluation of vitamin D status in rheumatoid arthritis and its association with disease activity across 15 countries: "The COMORA Study". *Int J Rheumatol.* 2017;2017:5491676.
24. Rocha LM, Baldan DCS, Souza AL, Chaim EA, Pavin EJ, Alegre SM, et al. Body composition and metabolic profile in adults with vitamin D deficiency. *Rev Nutr.* 2017;30:419–30.
25. Alcántara Montero A. Vitamina D y dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2016;23:211–4.
26. Al-Horani H, Abu Dayyih W, Mallah E, Hamad M, Mima M, Awad R, et al. Nationality, gender, age, and body mass index influences on vitamin D concentration among elderly patients and young Iraqi and Jordanian in Jordan. *Biochem Res Int.* 2016;2016:1–8.
27. Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2014;20:112–4.
28. Varenna M, Manara M, Cantatore FP, del Puente A, di Munno O, Malavolta N, et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:714–9.