



Revisión

Salud ósea, vitamina D y lupus

Clara Sangüesa Gómez, Bryan Josué Flores Robles y José Luis Andréu*



Sección de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de agosto de 2014

Aceptado el 10 de octubre de 2014

On-line el 2 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Vitamina D

Osteoporosis

R E S U M E N

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan una prevalencia elevada de deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Esto se debe probablemente a las medidas de fotoprotección y a factores intrínsecos de la enfermedad. Los niveles bajos de vitamina D aumentan el riesgo de presentar una densidad mineral ósea reducida y de fractura. El déficit de vitamina D podría también tener efectos no deseados sobre la respuesta inmune de los pacientes, potenciando mecanismos de pérdida de tolerancia y autoinmunidad. Los niveles de vitamina D deberían ser monitorizados periódicamente y los pacientes deberían ser tratados con el objetivo de alcanzar unos niveles de vitamina D superiores a 30–40 ng/ml.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bone health, vitamin D and lupus

S U M M A R Y

The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among patients with systemic lupus erythematosus is high. This is likely due to photoprotection measures in addition to intrinsic factors of the disease. Low levels of vitamin D increase the risk of low bone mineral density and fracture. Vitamin D deficiency could also have undesirable effects on patients' immune response, enhancing mechanisms of loss of tolerance and autoimmunity. Vitamin D levels should be periodically monitored and patients should be treated with the objective of reaching vitamin D levels higher than 30–40 ng/ml.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Vitamin D

Osteoporosis

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta fundamentalmente a las mujeres en edad fértil. Los importantes avances en un tratamiento más eficiente y en un mejor control de la actividad inflamatoria de la enfermedad han conducido a un progresivo aumento en la esperanza de vida de los pacientes. Desafortunadamente, la mayoría de los mismos acumulan progresivamente daño irreversible durante el curso de la enfermedad, lo que compromete su calidad de vida y reduce su expectativa vital, esto último a costa fundamentalmente de una aterosclerosis acelerada. El desarrollo de osteoporosis y la aparición de fracturas asociadas es un componente muy relevante del daño irreversible acumulado a medio y largo plazo¹, pudiendo estar implicados en su desarrollo los estados de hipovitaminosis D.

La vitamina D es una hormona esteroidea que desempeña un papel crucial en el metabolismo fosfocálcico y en la homeostasis del hueso a través de la interacción con la glándula paratiroides, el riñón y el intestino. Aunque históricamente ha sido clasificada como una vitamina esencial de la dieta, la vitamina D puede ser sintetizada en humanos y la mayoría de los mamíferos de forma endógena, siendo su fuente principal la conversión de 7-dehidrocolesterol a provitamina D3 en la piel por medio de la radiación ultravioleta B procedente del sol. A través de la exposición a la luz ultravioleta, la provitamina D3 se transforma en previtamina D3, la cual se isomeriza a vitamina D2 y se transporta al torrente sanguíneo. En el hígado, la 25-hidroxilasa convierte rápidamente la vitamina D2 en 25(OH)D2 o 25(OH)D3 (calcidiol), consideradas como formas de almacenamiento de la vitamina D. Tanto la 25(OH)D2 como la 25(OH)D3 son liberadas a la sangre. En la células tubulares renales, la 1-alfa-hidroxilasa convierte la 25(OH)D3 en 1,25(OH)₂D3 o calcitriol, que es el producto biológicamente más activo, aumentando la absorción intestinal de calcio y fosfato, incrementando la mineralización ósea y estimulando la diferenciación osteoclastica. La

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlandreu@arrakis.es (J.L. Andréu).

actividad de la 1-alfa-hidroxilasa es estimulada por la PTH y la hipocalcemia y se suprime por los niveles séricos de calcitriol y fosfato. Recientemente se ha descrito la presencia de 1-alfa-hidroxilasa en diversos tejidos, como en diferentes células del sistema inmune, posibilitando, al menos en teoría, la producción *in situ* de calcitriol, con potenciales efectos para- o autocrinos².

Numerosos estudios en diferentes regiones del mundo han demostrado que la insuficiencia de vitamina D es un problema común, frecuente en todas las edades y resultado de la combinación de una serie de factores como la raza, el grado de exposición solar, la latitud, el envejecimiento y la ingesta de vitamina D³. En adición al papel del déficit de la vitamina D en el desarrollo o gravedad de la osteoporosis, se acumula información sobre la potencial relación entre la hipovitaminosis D y diferentes enfermedades autoinmunes, hipertensión arterial o algunos tipos de cáncer³. En los últimos años, el descubrimiento del receptor de la vitamina D (RVD) en células del sistema inmune y el hecho de que varias de estas células produzcan endógenamente calcitriol sugiere que este podría tener propiedades inmunorreguladoras⁴. Las propiedades inhibitorias de la proliferación celular, potenciadoras de la diferenciación celular, inmunomoduladoras y antiinflamatorias de los agonistas sintéticos del RVD podrían utilizarse para tratar una variedad de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el LES, la esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal⁵. Por otra parte, la deficiencia de vitamina D podría desviar la respuesta inmunológica hacia una pérdida de tolerancia⁴ por lo que el tratamiento de la deficiencia de vitamina D podría ser particularmente relevante en pacientes con lupus. De hecho, se ha propuesto una relación directa entre la actividad lúpica y los estados de hipovitaminosis D⁶.

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar e integrar la información reciente más relevante sobre las implicaciones de los estados de deficiencia de vitamina D en los pacientes con LES, tanto en la vertiente de salud ósea, como en las implicaciones en autoinmunidad y aterosclerosis.

Deficiencia de vitamina D y lupus

La concentración de calcidiol en suero es el indicador más aceptado de la reserva de vitamina D en el organismo. Sin embargo, esta determinación no está estandarizada ni existe consenso general respecto a cuáles son los valores séricos de referencia. Aunque inicialmente se definió la insuficiencia de vitamina D como una forma leve de deficiencia de vitamina D que conduce a hiperparatiroidismo y disminución de masa ósea sin osteomalacia ni hipocalcemia, actualmente la insuficiencia de vitamina D se ha redefinido como una concentración inferior a 70 nmol/L (30 ng/ml) sin hacer referencia a los niveles de PTH⁷. Aunque existe controversia en cuanto al nivel óptimo de vitamina D, la información actual procedente de estudios observacionales y bioquímicos así como de ensayos clínicos aleatorizados, indica que se requieren niveles séricos de al menos 50 nmol/L para normalizar las cifras de PTH, minimizar el riesgo de osteomalacia y asegurar una óptima función celular⁸.

Existe relación entre la hipovitaminosis D y diferentes enfermedades autoinmunes. De hecho, poblaciones alejadas del ecuador presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes⁹. Disponemos de evidencia sólida sobre la asociación entre LES o artritis reumatoide y la deficiencia de vitamina D, aunque probablemente también exista asociación con otras enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas¹⁰. Los estudios en grupos de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes han evidenciado una alta prevalencia de niveles reducidos de vitamina D. Así, 1.029 pacientes con distintas enfermedades autoinmunes, como esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide o LES, presentaban niveles inferiores de calcidiol que los controles sanos¹¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta la heterogeneidad de los puntos

de corte utilizados en los diferentes estudios y los posibles factores de confusión asociados a las distintas enfermedades, como pueden ser el tratamiento con glucocorticoides, la fotosensibilidad o la recomendación de evitar la exposición solar.

Los pacientes con lupus con frecuencia presentan fotosensibilidad lo que implica un mayor riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D. Múltiples estudios que investigaban la posible asociación entre la insuficiencia o deficiencia de vitamina D y lupus han puesto de manifiesto que la insuficiencia de vitamina D es un problema muy frecuente en este grupo de pacientes, con un rango de prevalencia amplio, del 16 al 96%¹²⁻²⁰. Son múltiples los factores potencialmente implicados en el desarrollo de hipovitaminosis D, entre los que se encuentran el consejo de evitar la exposición solar en pacientes con fotosensibilidad; el uso de medidas de fotoprotección; la insuficiencia renal; el uso prolongado de glucocorticoides, antimaláricos o antiepilépticos; o la presencia de anticuerpos anti-vitamina D.

Ya en 1979 investigadores canadienses determinaron los niveles de calcitriol en 12 adolescentes con LES y objetivaron niveles reducidos en 7 pacientes. Sin embargo, no se comunicó los niveles de calcidiol, que es el mejor marcador de vitamina D disponible²¹.

En un estudio transversal en 25 pacientes con LES de raza blanca y 25 mujeres con fibromialgia no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en las determinaciones de calcidiol, calcitriol o PTH, presentando la mitad de los pacientes deficiencia de vitamina D²².

En un estudio caso-control danés se midieron niveles de calcidiol y calcitriol en 21 pacientes con LES, 29 pacientes con artritis reumatoide, 12 pacientes con artrosis y 72 controles sanos, encontrándose unos niveles de calcidiol significativamente más bajos en los pacientes con lupus que en pacientes con artrosis o en controles sanos mientras que los niveles de calcitriol no difirieron entre los grupos de forma significativa²³.

En un estudio de una cohorte de 123 pacientes con LES de reciente diagnóstico y 240 controles, se detectó una tendencia hacia niveles bajos de vitamina D en los pacientes con LES comparado con los controles, siendo significativa la diferencia con el grupo control en los pacientes de raza blanca, tras ajustar por edad, sexo, estación del año y hábito tabáquico. Globalmente, el 67% de los sujetos presentaban deficiencia de vitamina D, con una media de concentración menor entre los sujetos de raza negra (15,9 ng/ml) comparado con los individuos de raza blanca (31,3 ng/ml). En 22 pacientes se observaron niveles críticamente bajos, inferiores a los 10 ng/ml, siendo el factor predictor más potente la afectación renal (OR 13,3; $p < 0,01$) seguido de la fotosensibilidad (OR 12,9; $p < 0,01$)⁶.

En nuestro entorno mediterráneo, Muñoz Ortego et al.²⁴ describieron una cohorte prospectiva de 73 pacientes con diagnóstico de LES que no estaban recibiendo suplementos de vitamina D, en la cual el 68,5% presentaban niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/mL. Encontraron como factores predictores el uso diario de protector solar y un índice de masa ósea elevado. En cambio, no evidenciaron asociación entre los niveles reducidos de vitamina D y la actividad del lupus o el daño acumulado²⁴.

En otra cohorte española de 92 pacientes (90% mujeres y 98% de raza blanca) con lupus, Ruiz-Irastorza et al.¹² encontraron una prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D del 15 y 75%, respectivamente. Los factores predictores de niveles adecuados de vitamina D fueron el tratamiento con vitamina D y calcio ($p = 0,049$), el sexo femenino ($p = 0,001$) y el tratamiento con hidroxiquina ($p = 0,014$). La fotosensibilidad y la fotoprotección se asociaron significativamente a los estados de insuficiencia y deficiencia de vitamina D, respectivamente. La deficiencia de vitamina D se relacionó con mayor fatiga pero los niveles de vitamina D no mostraron asociación significativa con la severidad del LES ni con la duración de la enfermedad.

Salud ósea y lupus

Las causas de pérdida de masa ósea en el LES incluyen los factores de riesgo tradicionales de osteoporosis así como los efectos secundarios sobre el hueso del uso a largo plazo de glucocorticoides y fármacos inmunosupresores. Sin embargo, la enfermedad por sí misma podría condicionar una reducción de la masa ósea a través de mecanismos como la disminución de la movilidad, el deterioro de la función renal, disfunciones endocrinas asociadas o el efecto sistémico de citocinas proinflamatorias estimuladoras de la resorción ósea^{25,26}. Reconocer los factores contribuyentes principales para la pérdida de masa ósea en estos pacientes podría permitir una detección temprana de la osteoporosis y optimizar así la salud ósea de las pacientes, minimizando el riesgo de fractura.

Los pacientes con lupus presentan una densidad mineral ósea (DMO) reducida y un aumento de riesgo de fractura²⁵. Según algunas estimaciones, la frecuencia de osteopenia y osteoporosis podría llegar a ser de hasta el 50% y el 23%, respectivamente^{26,27}. A pesar de algunos datos inconsistentes entre diferentes estudios transversales, la mayoría de la información disponible apoya la asociación entre una DMO baja y lupus, incluso en mujeres jóvenes en edad fértil.

Teichman et al.²⁸ estudiaron la DMO en cadera y columna lumbar en un grupo de 20 mujeres premenopáusicas diagnosticadas de lupus hacía menos de un año. Al comparar estos datos con controles sanos de la misma edad, las mujeres recién diagnosticadas de LES presentaban una DMO significativamente menor en columna lumbar pero no se observaron diferencias significativas en cuello femoral.

En un estudio llevado a cabo por investigadores noruegos²⁹ se observó una disminución de DMO similar en columna lumbar, cuello femoral y cadera total al comparar 75 pacientes lúpicas con 75 pacientes con artritis reumatoide, incluso estratificando para el estado menopáusico. Todos los pacientes del estudio eran de raza blanca y la mayoría mujeres. No se observaron diferencias significativas en cuanto al índice de masa corporal, uso de fármacos modificadores de la enfermedad o agentes citotóxicos en las pacientes con una DMO reducida.

Kipen et al.³⁰ evaluaron los cambios en la DMO en 32 mujeres premenopáusicas con LES, con una edad media de 35 años, evidenciándose tan solo cambios mínimos en la DMO de columna lumbar y cuello femoral. La actividad física fue un factor de protección frente a la pérdida de DMO en cuello femoral.

En un estudio similar, Jardinet et al.³¹ observaron una disminución significativa en la DMO de columna lumbar respecto a la basal de un 1,22% por año en 35 mujeres en edad fértil con LES y una edad media de 30 años, tras un seguimiento promedio de 21 meses. Sin embargo no encontraron diferencias en la variación de la DMO de cadera. Las pacientes presentaban una DMO basal significativamente más baja que controles sanos ajustados por edad.

Jacobs et al.³² han publicado recientemente el estudio longitudinal con el mayor número de pacientes incluidos hasta la fecha: 126 pacientes con LES, 90% mujeres y una edad media de 39 años. Basalmente, el 39,7% de los pacientes presentaba osteopenia y el 6,3% osteoporosis. Tras un seguimiento medio de 6 años, los cambios en la DMO en columna lumbar (-0,08%/año) y cadera (-0,20%/año) no fueron significativos con respecto a la basal. Durante el seguimiento, el 70% de los pacientes recibió glucocorticoides. El análisis de regresión múltiple mostró que la disminución de DMO en columna lumbar se asociaba significativamente a la dosis de glucocorticoides y a niveles reducidos de vitamina D. La pérdida de masa ósea en cadera se asoció a niveles menores de vitamina, a un menor índice de masa corporal y al uso de antipalúdicos al inicio del seguimiento.

Son escasos los estudios que evalúan el riesgo de fractura en pacientes con LES. En una población de 702 mujeres (edad media

33,2 años) con LES seguidas una media de 8 años, Ramsey-Goldman et al.³³ evidenciaron un 12,3% de mujeres con al menos una fractura no secundaria a trauma severo, tras el diagnóstico de LES.

Vitamina D, respuesta inmune y actividad clínica en el lupus

A pesar de los numerosos estudios publicados sobre el LES y la vitamina D, una pregunta que queda por responder es si la deficiencia de vitamina D agrava el curso de la enfermedad. Sobre este punto se han centrado varios estudios de reciente publicación reflejando cierta inconsistencia en sus conclusiones. Estos resultados discordantes podrían explicarse por la diversidad de las poblaciones de estudio, las variaciones metodológicas o que algunos estudios sean de escaso poder estadístico por el número de pacientes incluidos³⁴.

El descubrimiento del RVD en la mayoría de las células del sistema inmune sugiere un gran número de acciones inmunomoduladoras de la vitamina D. Estudios *in vitro* han demostrado que el calcitriol modula tanto la respuesta inmune innata como adaptativa. La vitamina D aumenta la quimiotaxis y fagocitosis de macrófagos y aumenta la producción de IL-12 e IL-13, conduciendo a un cambio de polarización de las células T, modificando su fenotipo de Th1 y Th17 a Th2. El calcitriol también inhibe la diferenciación del linfocito B a célula plasmática, así como la producción de inmunoglobulinas de isotipos IgG e IgM³⁵. En el LES, muchas de las acciones inmunomoduladoras de la vitamina D son opuestas a las observadas con la actividad de la enfermedad, por lo que se plantea la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D podría ser considerada como un factor de riesgo para el desarrollo o perpetuación de la actividad en el LES. No obstante, esta atractiva hipótesis no ha podido ser confirmada en un estudio realizado en una cohorte de más de 180.000 enfermeras norteamericanas³⁶.

Petri et al.³⁷ estudiaron la asociación entre niveles de vitamina D y diferentes parámetros de actividad en un cohorte prospectiva de 1.006 pacientes con LES (91% mujeres, 54% de raza blanca) a las que siguieron durante una media de 128 semanas. Los pacientes con niveles de calcidiol inferiores a 40 ng/ml fueron suplementados con 50.000 unidades de vitamina D2 semanalmente. Un aumento de 20 unidades en los niveles de calcidiol se asoció a una disminución del índice de actividad SELENA-SLEDAI de 0,22 puntos, lo que se correspondía con una disminución del 21% en la *odds ratio* de presentar un SELENA-SLEDAI superior a 4. Es más, la media del cociente proteína/creatinina en orina disminuyó un 2% ($p=0.0009$), lo que se correspondía con una disminución del 15% en la *odds ratio* de presentar un cociente proteína/creatinina superior a 0,5.

Borba et al.¹⁹ encontraron asociación entre actividad lúpica, cuantificada mediante el índice SLEDAI-2K, y los niveles de IL-6, IL-1 y TNF α , así como con los niveles reducidos de vitamina D en 36 pacientes con LES. Además, el análisis de regresión múltiple mostró que niveles reducidos de calcidiol se asociaban a niveles elevados de osteocalcina y de fosfatasa alcalina de origen óseo.

En otro estudio, Amital et al.¹³ determinaron niveles de calcidiol en 378 pacientes con LES y los relacionaron con los índices de actividad SLEDAI-2K en 278 pacientes y ECLAM en 100 pacientes. Concluyeron que existía una correlación negativa significativa entre la concentración sérica de vitamina D y los niveles estandarizados de actividad de la enfermedad ya que, aunque la asociación fue débil, se alcanzó significación estadística.

Mok et al.³⁸ estudiaron la sensibilidad y especificidad de la deficiencia de vitamina D como predictor de actividad lúpica y de daño sistémico en comparación con marcadores clásicos de actividad, como la concentración de anticuerpos anti-DNA nativo y anti-C1q, en una cohorte de 290 pacientes con LES, el 95% del sexo femenino, con una edad media de 39 años y una duración media de la enfermedad de 7,7 años. Concluyeron que la deficiencia de vitamina D era un marcador de actividad del LES, con una especificidad

comparable a los niveles de anticuerpos anti-C1q. Sin embargo, no encontraron asociación significativa entre la deficiencia de calcidiol y el daño orgánico sistémico acumulado.

Thudi et al.³⁹ comunicaron que el 20% de los pacientes con LES presentaban unos niveles de calcidiol inferiores a 47,7 nmol/l. Estos pacientes presentaban unas medias de actividad de la enfermedad, incluyendo escalas de valoración global, significativamente más altas que los pacientes con niveles normales de vitamina D.

Recientemente, Sakthiswary y Raymond³⁴ han publicado una revisión sistemática sobre el significado clínico de la vitamina D en el lupus. Identificaron 8 estudios caso-control y 14 estudios de cohorte. De los 15 estudios que relacionaban la vitamina D y la actividad del LES, 10 mostraron una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la actividad lúpica. En relación al daño acumulado de la enfermedad, 5 de 6 estudios que investigaban dicha asociación no encontraron diferencias significativas. Los autores concluyeron que existía suficiente evidencia sobre la asociación entre los estados de deficiencia de vitamina D y la actividad del LES pero no con los índices de daño acumulado.

Vitamina D y riesgo cardiovascular en el lupus

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal⁴⁰⁻⁴². La cardiopatía isquémica es una causa principal de muerte en los pacientes con LES, por lo que es muy relevante identificar factores asociados al desarrollo de aterosclerosis en los pacientes lúpicos.

Mok et al.³⁸ en su muestra de 290 pacientes, pusieron de manifiesto que los sujetos con deficiencia de vitamina D (<15 ng/ml) tenían una ratio colesterol-LDL/colesterol total significativamente mayor. Estos hallazgos son consistentes con los de Wu et al.¹⁸ que evidenciaron correlación entre niveles elevados de colesterol-LDL y niveles reducidos de vitamina D. Reynolds et al.⁴³ y Ravenell et al.⁴⁴ han publicado resultados discordantes sobre la correlación con la placa de ateroma carotídea. Ravenell et al. pusieron de manifiesto que los niveles de vitamina D se correlacionaban inversamente con el área total de placa ajustado a la edad mientras que Reynolds et al. no pudieron evidenciar dicha asociación aunque sí un aumento significativo en la rigidez aórtica asociado a niveles bajos de vitamina D.

En un estudio de Kiani et al.⁴⁵ no se encontró asociación significativa entre los niveles de vitamina D y cualquier medida de aterosclerosis subclínica, como calcificación coronaria cuantificada mediante TAC o grosor de íntima-media carotídea medida por ultrasonidos, en 154 pacientes con LES.

Suplementación con vitamina D en el lupus

Se considera que 30-40 ng/ml es la concentración sérica mínima deseable de calcidiol ya que concentraciones menores conducen a diferentes grados de hiperparatiroidismo. Para normalizar la concentración de vitamina D se requieren dosis en torno a 10.000 U diarias de vitamina D2 y 3 meses de tratamiento³. Los suplementos de calcio y vitamina D están claramente indicados en algunas situaciones como el raquitismo o en el contexto del uso de fármacos para la osteoporosis. Sin embargo, en otras situaciones clínicas pueden existir dudas sobre la conveniencia de la suplementación⁴⁶. Un metaanálisis de 18 estudios con ensayos clínicos aleatorizados controlados mostró que pacientes que recibieron vitamina D presentaron una reducción de mortalidad frente a los pacientes del grupo placebo⁴⁷.

Desde el punto de vista inmunológico, se ha observado que la deficiencia de vitamina D desvía la respuesta inmunológica hacia una pérdida de tolerancia. La adición de vitamina D

revierte anomalías inmunológicas características de LES⁴⁸ y la suplementación ha inducido efectos beneficiosos clínicos e inmunológicos en modelos experimentales de LES⁴⁹. Algunos autores defienden el tratamiento con vitamina D como prevención de la perpetuación de la enfermedad autoinmune. A este respecto, Abou-Raya et al.⁴⁸ estudiaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, a una población de 267 pacientes con LES (228 mujeres, 39 hombres, edad media 38,8 años, duración media enfermedad 8,2 años) y determinaron niveles de vitamina D, marcadores de homeostasis e inflamatorios y parámetros de actividad de la enfermedad antes y después de administrar suplementos de vitamina D. La media de calcidiol basal fue de 19,8 ng/ml en los pacientes comparados con 28,7 ng/ml en los controles. La prevalencia global de nivel subóptimo y deficiencia de calcidiol basal en los pacientes con LES y controles fue de 69 y 39%, respectivamente. Los niveles subóptimos de vitamina D se correlacionaron significativamente con la actividad lúpica. A los 12 meses de tratamiento, se observó una mejoría significativa de los niveles de inflamación y homeostasis, así como de actividad de la enfermedad en el grupo de tratamiento comparado con el de placebo.

Conclusiones

La vitamina D es esencial para muchos tejidos del organismo y está implicada en numerosos procesos biológicos más allá del metabolismo óseo. Existe suficiente evidencia epidemiológica que indica que niveles bajos de vitamina D están asociados con diversas condiciones médicas, particularmente con enfermedades autoinmunes. La demostración de una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con LES comparado con controles sanos, unido al descubrimiento reciente de sus propiedades inmonomoduladoras, tanto en la respuesta innata como adaptativa, ha despertado el interés en este campo, con el objetivo de evidenciar un papel clínico de la vitamina D en el curso del LES. Los pacientes con LES tienen una prevalencia mayor de osteopenia y osteoporosis, incluso en mujeres jóvenes premenopáusicas, como resultado de distintos factores entre los que se incluye el uso de glucocorticoides, la deficiencia de vitamina D y la actividad propia de la enfermedad. Es esencial identificar estos factores precozmente para reducir el riesgo de fractura. A pesar de que los datos recientes apuntan a la existencia de una asociación entre estados de hipovitaminosis D y actividad del LES, aún no se puede afirmar con rotundidad dicha asociación ni se conoce completamente la repercusión del tratamiento sustitutivo con vitamina D sobre la actividad de la enfermedad. Por este motivo, son necesarios estudios prospectivos aleatorizados y controlados de intervención terapéutica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Gracias

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1955–9.
- Schneider L, Dos Santos AS, Santos M, da Silva Chakr RM, Monticicelo OA. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: state of the art. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1033–8.
- Larrosa Padró M, Vitamina D. Salud ósea y mucho más. *Reumatol Clin*. 2007;3:197–9.
- Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2009;48:210–2.
- Adorini A, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:404–12.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5:114–7.
- Wolff AE, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:580–8.
- Ebeiling PR. Vitamin D and bone health: epidemiologic studies. *Bonekey Reports*. 2014;3. Article number: 511 DOI: 10.1038/bonekey.2014.6.
- Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88:296–307.
- Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9:507–10.
- Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanez Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:385–400.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Beriotxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*. 2008;47:920–3.
- Amital H, Szekanez Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1155–7.
- Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus*. 2010;19:810–4.
- Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011;31:1189–94.
- Szodoray P, Tarr T, Bazzo A, Poor G, Szegedi G, Kiss E. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:122–6.
- Tolosa SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19:13–9.
- Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, Dunlop DD, Langman CB, Price H, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1387–95.
- Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009;20:427–33.
- Cusack C, Danby C, Fallon JC, Ho WL, Murray B, Brady J, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:260–7.
- O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, Eisman JA, O'Gorman AM, Deluca HF. Reduced serum 1,25-(OH)₂ vitamin D3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand*. 1979;68:109–11.
- Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28:2535–9.
- Müller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sørensen OH, Thymann M, Bentzen K. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1995;14:397–400.
- Muñoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D, Salman-Monte TC, Carbonell-Abello J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:472–5.
- Lee C, Ramsey-Goldman R. Bone health and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:482–9.
- Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:111–3.
- Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, Spitzauer S, Stohlawetz P, Bernecker P, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:308–10.
- Teichmann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int*. 1999;18:137–40.
- Gilboe I, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:110–5.
- Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26:310–7.
- Jardinet D, Lefèbvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Houssiau FA. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:389–92.
- Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyll LH, Dijkmans BA, Lems WF, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2013;24:1827–33.
- Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*. 1999;42:882–90.
- Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e55275, doi:10.1371/journal.pone.0055275.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:482–96.
- Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-García E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:530–5.
- Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1865–71.
- Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Robin B. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology*. 2012;51:644–52.
- Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2008;335:99–104.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1949–56.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med*. 2008;168:1174–80.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1004–13.
- Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Ho P, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012;51:544–51.
- Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, Hollis BW, Fleury TJ, Janech MG, et al. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci*. 2012;344:268–73.
- Kiani AN, Fang H, Magder LS, Petri M. Vitamin D deficiency does not predict progression of coronary artery calcium, carotid intima-media thickness or high-sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2013;52:2071–6.
- García Vadillo JA. Are calcium and vitamin D supplements for everyone? *Pro Rheumatol Clin*. 2011;2 Suppl:S34–9, 10.1016/j.reuma.2011.04.008.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1730–7.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2013;40:265–72.
- Abe J, Nakamura K, Takita Y, Xlakano T, Irie H, Nishiy Y. Prevention of immunological disorders in MRL/lpr mice by a new synthetic analogue of vitamin D3 22oxa-1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1990;36:21–31.