

Original

PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS

Lourdes Román¹, Susan Riquelme¹, Jonathan Losanto¹, Elias Rojas¹, María Eugenia Acosta¹, María Teresa Martínez², Margarita Duarte¹, Isabel Acosta Colmán¹

¹Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay

²Laboratorio Curie, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

12/04/2016

Fecha de aprobación

09/05/2016

Palabras claves

Lupus Eritematoso Sistémico, vitamina D

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, sistémica asociada a factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos. Entre los factores hormonales, la vitamina D tiene un papel importante debido a sus acciones en diversos procesos fisiológicos del organismo y el sistema inmune. Esto determina la importancia de su déficit en los pacientes con diagnóstico de LES.

Objetivos: Determinar la prevalencia del déficit e insuficiencia de vitamina D en pacientes con LES en seguimiento en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas.

Metodología: Estudio observacional, analítico basado en el registro de datos epidemiológicos (i.e. sexo y edad), clínicos (i.e. tratamiento con suplementos) y en la determinación de concentraciones de vitamina D y parámetros del metabolismo fosfocálcico de pacientes con diagnóstico de LES. Se define como déficit de vitamina D a valores menores de 30 ng/dl. El dosaje de vitamina D se realizó por quimioluminiscencia con ARCHITEC. Este estudio constituye un análisis preliminar que forma parte de un proyecto apoyado por el CONACYT sobre el papel de la vitamina D en pacientes con LES.

Resultados: Se incluyeron a 77 pacientes, de los cuales el 94,8 % (73/77) fueron del sexo femenino. El promedio de edad de los pacientes al momento del estudio fue de $28,9 \pm 8,2$ años. La totalidad de los pacientes recibían suplementos de calcio asociado a vitamina D. El 29,8% (23/77) de los pacientes presentó déficit de vitamina D, siendo el valor de la media de la concentración de la misma de $32,2 \pm 13,4$ ng/ml. El 94,8 % (73/77) de la población presentó una calcemia normal y el total de la población presentó una fosforemia normal. En cuanto al dosaje de PTH, se constató que el 27,3% (21/77) presentó valores altos de la PTH.

Conclusión: En esta cohorte de pacientes con LES se observó un porcentaje importante de pacientes con déficit de vitamina D a pesar de ser pacientes que recibían suplementos. Este es un análisis preliminar que forma parte de un proyecto que estudia el papel de la vitamina D en el LES y que servirá de base para crear recomendaciones sobre el uso de suplementos de esta vitamina como parte del arsenal terapéutico de esta enfermedad.

PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS FROM THE RHEUMATOLOGY SERVICE OF HOSPITAL DE CLINICAS

ABSTRACT

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Vitamin D

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory disease associated with genetic, environmental, hormonal and immunological factors. One possible factor is the deficiency of vitamin D. Vitamin D is a hormone that has a significant number of functions and actions in various physiological processes in the body and has a very important role in the immune system. Therefore prevalence of vitamin D deficiency has been linked to the severity of autoimmune diseases such as SLE.

Objectives: To determine the prevalence of insufficiency and deficit of vitamin D in patients with SLE at follow up in the Rheumatology Department at the "Hospital de Clínicas".

Methods: Observational Trial, analytically based on the record of epidemiological data (i.e. sex and age) and clinical (i.e. treatment with supplements) and the determination of concentrations of vitamin D and the phospho-calcium metabolism parameters of patients diagnosed with SLE. A vitamin D deficiency is determined as values less than 30 ng /dl. The dosage of vitamin D was performed by chemiluminescence with ARCHITEC. This trial is a preliminary analysis that is part of a project supported by CONACYT on the role of vitamin D in patients with SLE.

Results: We included 77 patients, of whom 94.8 % (73/77) were female. The average age of patients at the time the study was 28.9 ± 8.20 years. All patients received calcium supplements associated with vitamin D. 29.87 % (23/77) of patients had a deficiency of vitamin D, the average value of the concentration thereof 32.2 ± 13.40 ng /ml. 94.8 % (73/77) of the population had normal serum calcium and the total population had a normal phosphoremia. As for the dosage of PTH, it was found that 27.3 % (21/77) have high values of PTH.

Conclusion: In this cohort of patients with SLE, a significant percentage of patients with vitamin D deficiency was observed, despite their receiving supplements. This is a preliminary analysis that is part of a project studying the role of vitamin D in SLE and as a basis to create recommendations on the use of vitamin supplements as part of the therapeutic arsenal for this disease.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta Colmán)

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, que afecta al tejido conectivo, a la piel, a los vasos sanguíneos, y a los órganos internos¹. Su patogenia es compleja, multifactorial, en la que algunos factores ambientales y hormonales actúan como gatillo en individuos genéticamente predispuestos y despiertan una respuesta inmune aberrante². Es más frecuente en mujeres en una proporción de 9:1.2 Presenta un gran espectro de manifestaciones clínicas que pueden variar desde un leve compromiso hasta una afección de órganos blancos que ponen en peligro la vida³.

El Lupus Eritematoso Sistémico precisa de un amplio arsenal terapéutico y su manejo no solo incluye a las intervenciones farmacológicas sino que también debe considerarse los aspectos como los hábitos dietéticos y otros factores ambientales⁴.

La complejidad del LES y la importancia que el ambiente tiene en esta patología ha llevado a expertos al estudio del papel que cumple la vitamina D en estos pacientes. La vitamina D es un compuesto liposoluble de origen vegetal (vitamina D2 o ergocalciferol) o animal (vitamina D3 o colecalciferol).

El papel que cumple en el metabolismo y homeostasis del calcio y fósforo ha sido reconocido durante décadas⁵. Sin embargo, el descubrimiento de la función de la vitamina D en el sistema inmunitario por la existencia de receptores de la vitamina D (VDR) en varios tejidos y células, estimula a la investigación sobre la influencia de las concentraciones de la vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES^{6,9,10,11}.

Actualmente existe evidencia de la influencia de vitamina D en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, infecciosas, neoplásicas, cardiovasculares; y en el metabolismo óseo^{7,8,9,10}.

Considerando que la fuente principal de esta vitamina es la exposición solar, y que justamente esto está limitado en pacientes con LES en este trabajo se tiene por objetivo conocer la prevalencia del déficit de esta vitamina en pacientes con LES, atendidos en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas. Estos son los primeros resultados de un proyecto apoyado por el CONACYT en la convocatoria PROCIENCIA 2013.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio observacional descriptivo realizado en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas entre noviembre del 2015 a marzo del 2016.

Pacientes: Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de LES mayores de 18 años de ambos sexos que acuden a consultas externas de Reumatología, que acepten por medio de la firma del consentimiento informado, participar del estudio.

Variables analizadas: Este estudio forma parte de un proyecto financiado por el CONACYT en el que se utiliza un cuestionario epidemiológico y clínico extenso sobre variables clínicas del LES y sobre diferentes aspectos relacionados con la Vitamina D. Para este análisis en particular se consideraron solo algunas de las variables epidemiológicas (i.e. sexo y edad), clínicas (i.e. tratamiento con suplementos de calcio y/o vitamina D) y de laboratorio (i.e. determinación de concentraciones de vitamina D y parámetros del metabolismo fosfocálcico).

Dosaje de Vitamina D: A todos los pacientes incluidos se les tomó una muestra de sangre de 10 cc por punción venosa, en ayunas. La muestra fue procesada en el Laboratorio CURIE, donde para la determinación del dosaje de vitamina D se utilizó la técnica de quimioluminiscencia con ARCHITEC siguiendo protocolos de trabajo previamente establecidos. Se consideró valores de insuficiencia de vitamina D a valores de menores de 30 ng/dl y de déficit a valores menores de 20 ng/dl

Análisis estadístico: Para el análisis descriptivo de las variables continuas se utilizó las medias con sus desvíos estándar respectivos y para las dicotómicas las frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Se incluyeron a 77 pacientes con diagnóstico de LES entre los meses de noviembre del 2015 a marzo del 2016, de los cuales 92,32 % (71/77) eran de sexo femenino. El valor de la media de la edad de los pacientes al momento del estudio fue de $28,9 \pm 8,20$ años. La totalidad de los pacientes recibían suplementos de calcio asociado a vitamina D además del tratamiento específico para la enfermedad de base. En cuanto al dosaje de vitamina D, el valor de la media de la concentración de vitamina D hallado en estos pacientes fue de $32,2 \pm 13,40$ ng/ml. Se observó que el 12,98 % presentó insuficiencia de Vitamina D, el 30 % presentó deficiencia, y un 57 % presentó valores suficientes de vitamina D, tal y como se puede apreciar en la tabla 1.

Tabla 1 Concentraciones de Vitamina D en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

VITAMINA D	n	%
< 20 (ng/ml)	10	12,98
21 - 29,9 (ng/ml)	23	29,87
30 - 40 (ng/ml)	27	35,06
> 40 (ng/ml)	17	22,07

En relación a los demás parámetros del metabolismo fosfo-cálcico, el 94,8 % (73/77) de la población presentó calcemia normal, sólo el 5 % presentó hipocalcemia leve, y ninguno presentó hipercalcemia en esta cohorte. El total de la población presentó fosforemia normal. En cuanto al dosaje de PTH, se constató que el 27,3 % (21/77) presentó valores altos de PTH.

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que se realiza en el Paraguay sobre la situación de la vitamina D en pacientes con LES y corresponde a un análisis preliminar de un proyecto apoyado por el CONACYT sobre la influencia de la vitamina D en la actividad del LES.

En nuestra cohorte se observó una relación entre el sexo femenino: masculino de 9:1 lo cual concuerda con la distribución por sexo en el LES descrita en la literatura¹⁸. El promedio de edad hallado; de $28,9 \pm 8,20$ años; también coincide con el promedio de edad de pacientes con LES¹⁸.

En cuanto al metabolismo fosfocálcico se observó en esta cohorte que la totalidad de los pacientes pre-

sentó fosforemia normal y solo en un 5 % se observó alteración en la calcemia; esto podría estar influenciado por el hecho de que la totalidad de la cohorte estudiada se encontraba recibiendo suplementación con calcio, lo cual concuerda con el estudio realizado en pacientes brasileños con diagnóstico de LES, donde el 77 % de la población estudiada se encontraba recibiendo suplemento de calcio¹⁹.

El diagnóstico de la deficiencia de vitamina D se realiza por medio de la medición de los niveles séricos de 25 (OH) D, pero no hay consenso en cuanto a los valores de referencia en individuos latinoamericanos. Varios expertos han acordado definir la deficiencia de vitamina D, como los niveles séricos de 25 (OH) D inferior a 20 ng/ml (50 nmol/L). Se establece que la insuficiencia de vitamina D ocurre cuando los niveles de suero son entre 21 y 29 ng/mL. Se define como suficiente los niveles de vitamina D igual a o mayor a 30 ng/ml (75 nmol/L).

Se cree que los valores más altos no tienen beneficio adicional en los individuos²⁰. Sin embargo, la óptima concentración de 25 (OH) D necesarios para el buen funcionamiento del sistema inmunológico no ha sido bien definida.

En esta cohorte se encontró un déficit de vitamina D en el 30 % de los pacientes con LES, hallazgo similar en el estudio realizado en Brasil, donde el 37,7 % de los pacientes con LES presentó déficit de vitamina D con un valor de la media de la concentración de 35 ± 9 ng/ml; similar al obtenido en esta cohorte. El 8,2 % de los pacientes brasileños presentaron insuficiencia en los valores de vitamina D, en nuestra cohorte se observó esto en un 13 % de los pacientes. Es interesante resaltar la similitud de esta cohorte y el estudio brasileño, principalmente por las características climáticas similares que se registran en esta área del continente, donde los rayos UVB son altamente eficaces para producir vitamina D^{20,21}.

Varios estudios han reportado en todo el mundo que la deficiencia de vitamina D es más frecuente entre las pacientes con LES que en la población general²¹. Una posible explicación de esto es la recomendación universal de fotoprotección para estos pacientes. Además, muchos fármacos, tales como los glucocorticoides e hidroxiquina, podría interferir con el metabolismo de la vitamina D y determinar los cambios en los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D²².

La deficiencia de vitamina D además tiene una asociación con la actividad de la enfermedad, las tasas de cronicidad y algunas manifestaciones clínicas del LES.

Sin embargo, existen discrepancias entre las diferentes poblaciones estudiadas^{23,24,25}.

Los investigadores han tratado de establecer la prevalencia de la deficiencia de vitamina D y su importancia en diversos aspectos clínicos de la enfermedad; tales como la actividad, el daño crónico asociado con la enfermedad, la clínica y los parámetros de laboratorio; sin embargo aún no se ha establecido con claridad el papel que presenta el déficit de vitamina D en pacientes con LES. En nuestra cohorte se puede observar un porcentaje importante de déficit de vitamina D, y es motivo de seguir estudiando a fin de aclarar la influencia de la vitamina D en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes y en especial en el LES.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que en esta cohorte de pacientes con LES se observó un porcentaje importante de pacientes con déficit de esta vitamina a pesar de ser pacientes que recibían suplementos, y a pesar de la condición geográfica de nuestro país. Este es un análisis preliminar que forma parte de un proyecto que estudia el papel de la vitamina D en el LES que servirá de base para crear recomendaciones sobre el uso de suplementos de esta vitamina como parte del arsenal terapéutico de esta enfermedad.

FINANCIACIÓN

Financiado por el CONACYT- Convocatoria PRO-CIENCIA 2013.

CONFLICTOS DE INTERERES

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56:481-490.
2. D' Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369(9561):587-96.
3. Li PH, Hing W, Wong S, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: Cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:337-345.
4. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:834291.

5. Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 80:1678S-1688S
6. Vinh qu c Lu'o'ngK, Nguy n LT (2013) The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr. J*12:89
7. HolickMF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl JMed.* 357:266-281
8. GrantWB (2006) Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog Biophys Mol Biol.* 92:65-79.
9. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C (2010) Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 10:482-496.
10. Arnsen Y, Amital H, Shoefeld Y (2007) Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 66:1137-1142.
11. Adorini L, Penna G (2008) Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 4:404-412.
12. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM (2008) Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 324:23-33.
13. Lemire JM, Ince A, Takashima M (1992) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity.* 12:143-148.
14. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, Eisman JA, O'Gorman AM, Deluca HF (1979) Reduced serum 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand.* 68:109-111.
15. Sakthiswary R, Raymond AA (2013) The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One.* 8:e55275.
16. Kamen DL, Aranow C (2008) The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 10:273-280.
17. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A (2011) Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 20:1155-1160.
18. Oneil S, Cervera R. *Sistemy Lupus erythematosus.* *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):841-55.
19. Souto, M. I. D., Coelho, A., Guo, C., Mendonça, L. M. C., Argolo, S., Papi, J. A. S., & Farias, M. L. F. (2011). Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus.* 20(10),1019-1026.
20. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM et al (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:53-58.
21. Monticelo OA, Teixeira TM, Chies JA, Brenol JC, Xavier RM (2012) Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 31:1411-1421.
22. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E (2008) Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 67:530-535.