

DOCUMENTO DE EXPERTOS

VITAMINA D



MÁS ALLÁ DE LA OSTEOPOROSIS

Enfermedades reumáticas y vitamina D



Coordinador:

Enrique Casado. Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología.
Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)



Título original

*Documento de Expertos. Vitamina D más allá de la osteoporosis
Enfermedades reumáticas y vitamina D*

Coordinador

Enrique Casado

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B 17918-2021

© Copyright 2021. Ferrer Internacional, S.A.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.





ÍNDICE

Introducción

Artritis reumatoide

Espondiloartritis

Lupus eritematoso sistémico

Esclerosis sistémica

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Artrosis

Fibromialgia

Conclusiones

Referencias bibliográficas

Infografía resumen

Créditos



Introducción

La vitamina D tiene múltiples funciones fisiológicas, principalmente para mantener una óptima salud ósea y muscular. Entre otras funciones, participa en los sistemas inmunológico, cardiovascular y endocrino; tiene efecto antiproliferativo, y suprime la producción de algunas citocinas¹⁻⁴. Su efecto en el sistema inmunológico podría explicar su papel en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes⁵.

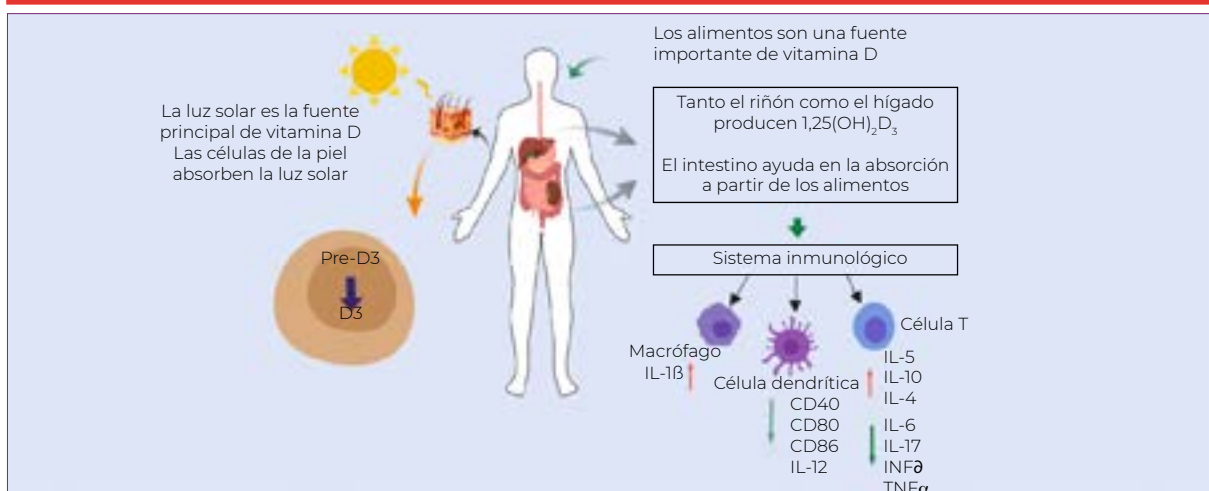
Se trata de un potente inmunomodulador¹ que actúa a través del receptor de vitamina D intracelular⁶ y que tiene un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos de la autoinmunidad⁷. La forma activa de la vitamina D (calcitriol o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$), al unirse al receptor de la vitamina D intracelular, regula la inmunidad innata y adaptativa mediante la producción y diferenciación de células B y T⁶, y disminuye la madura-

ción de las células dendríticas reduciendo su capacidad de presentar antígenos y activar las células T¹.

La vitamina D inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-2, INF- γ y TNF α ⁶. Además, suprime la producción de IL-12 (importante para el desarrollo de Th1), IL-23 e IL-6 (significativo para el desarrollo de Th17)¹. Asimismo, también es un regulador importante de varios genes implicados en el sistema inmunológico y tiene un papel destacado en diversas respuestas inmunitarias, incluyendo la expresión de citocinas proinflamatorias⁶.

Las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D hacen que constituya un factor importante en las enfermedades autoinmunes⁶ (figura 1).

Figura 1.
Producción y acción de la vitamina D.



$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: metabolito activo de la vitamina D; CD: célula dendrítica; D₃: colexicaliferol; IL: interleucina; INF: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral.
Tomada de Aslam et al., 2019⁶.



Diversos estudios han sugerido una asociación entre la vitamina D y varias enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide^{1,3,4,7}.

En el caso del LES o de la artritis reumatoide, niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) se han asociado con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad y con una mayor actividad y peor control de la misma⁸.

Por lo tanto, en los pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunes podría ser útil la determinación de los niveles de 25(OH)D, pudiendo ser necesaria una suplementación en los casos deficitarios para prevenir así algunas de las consecuencias asociadas¹. No obstante, hoy en día no existe un consenso generalizado sobre qué dosis de vitamina D se debe utilizar ni sobre qué niveles serían los óptimos en estos pacientes^{7,8}.



Artritis reumatoide

Datos epidemiológicos han revelado que un número significativo de pacientes con artritis reumatoide tienen niveles bajos de 25(OH)D⁶, y tener unos niveles bajos de 25(OH)D supone un riesgo aumentado para presentar la enfermedad^{1,8}. La ingesta de vitamina D está inversamente asociada con la actividad de la artritis reumatoide⁶.

La vitamina D contribuye a la regulación de la producción de metaloproteinasa de la matriz y prostaglandina E2 por los fibroblastos sinoviales y condrocitos articulares en la artritis reumatoide¹. El desequilibrio de los distintos mediadores inmunológicos determina el daño celular, que en el caso de la artritis reumatoide se manifiesta en daño óseo y articular⁶. Las citocinas son un elemento regulador imperativo en la patogénesis de la artritis

reumatoide⁶, de manera que TNF α , IL-1, IL-6 e IL-7 son citocinas proinflamatorias que participan en la patogenia de la inflamación crónica y en las erosiones de los pacientes⁶, por lo que la vitamina D podría tener un papel protector.

Sin embargo, en los diferentes estudios realizados con suplementos de vitamina D₂ a dosis de más de 4500 UI/día durante un año o de un bolo de 300 000 UI de vitamina D₃, parece que el efecto sobre la actividad de la enfermedad es limitado^{6,9-11}.

De lo que no hay duda es del riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas de los pacientes con artritis reumatoide, por lo que la determinación y normalización de los niveles de 25(OH)D en esta población parece un objetivo clínico claro¹².

Espondiloartritis

Se incluyen aquí la espondilitis anquilosante, la artropatía psoriásica, las artritis asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reactiva y las espondiloartritis indiferenciadas⁷.

En estas enfermedades se han descrito niveles de vitamina D insuficientes que parece que se correlacionan con una mayor actividad y gravedad de la enfermedad, así como presencia de síndrome metabólico⁷. En estudios *in vitro* se ha

demostrado que la vitamina D₃ interfiere con las vías moleculares de la inflamación y osificación a nivel de las entesis (principalmente a nivel de la IL-23 y aumentando la esclerostina), por lo que la suplementación con vitamina D podría representar una vía terapéutica coadyuvante en esta patología⁷, además de contribuir a una mejor salud ósea disminuyendo el riesgo de osteoporosis y fracturas que también presentan estos pacientes.



Lupus eritematoso sistémico

La deficiencia de vitamina D es muy prevalente en pacientes con LES, lo que podría deberse a múltiples factores, como la menor exposición solar o el uso diario de cremas fotoprotectoras, el tratamiento con glucocorticoides o la nefropatía de algunos pacientes, entre otros^{1,4,7}.

Los niveles bajos de 25(OH)D se han asociado a mayor fatiga, presente hasta en el 90 % de los pacientes con LES, con el consiguiente impacto en su calidad de vida⁷.

La suplementación con vitamina D en pacientes con LES es útil tanto para la

prevención de osteoporosis como para un mejor control de la enfermedad⁸.

Diversos estudios han mostrado un mejor control de la enfermedad con la administración de colecalciferol o vitamina D₃. Concretamente, una dosis de 100 000 UI/semana durante un mes, seguido de 100 000 UI/mes durante seis meses, parece útil para reducir los niveles de autoanticuerpos; a dosis 1400 UI/día inicialmente, seguido de 800 UI/día durante un año para reducir la gravedad de la enfermedad, y a dosis de 200 UI/día durante un año para reducir el nivel de citocinas inflamatorias¹³⁻¹⁵.

Esclerosis sistémica

Los niveles bajos de 25(OH)D se han asociado con mayor actividad de la enfermedad, fibrosis pulmonar y presión sistólica de la arteria pulmonar estimada por ecocardiografía⁷. También se ha observado una correlación negativa entre los niveles de 25(OH)D y la gravedad de la enfermedad o el grosor de la piel⁷.

Sin embargo, no están claras cuáles son las dosis de suplementación adecuadas ni los niveles óptimos que se deben alcanzar en sangre para obtener el mayor beneficio clínico⁷.



Enfermedad mixta del tejido conectivo

Los niveles de 25(OH)D en estos pacientes son más bajos que en la población sana, y al progresar a una enfermedad del tejido conectivo definida, los niveles de vitamina D son aún menores¹⁷.

Los niveles de 25(OH)D se correlacionan de forma negativa con la intensidad de la debilidad muscular¹, con las citocinas séricas IL-6, IL-23 e IL-10,

y con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁷.

No se dispone de ensayos clínicos que hayan investigado el papel de la suplementación de vitamina D sobre el curso clínico y la actividad de la enfermedad⁷, pero parece prudente mantener a los pacientes con niveles óptimos de 25(OH)D⁷.

Artrosis

Aunque parece que en pacientes con artrosis los niveles de 25(OH)D son más bajos que en la población general, no está completamente aclarado cuál es el

posible papel de la vitamina D en el tratamiento de esta enfermedad articular, ya que los datos de los ensayos clínicos realizados son poco concluyentes⁷.

Fibromialgia

La evaluación de la literatura sugiere una asociación positiva entre el diagnóstico de fibromialgia y los niveles bajos de vitamina D¹⁶.

La mayoría de los estudios realizados en pacientes con dolor crónico destacan los beneficios potenciales del tratamiento

con vitamina D₃ sobre el dolor y la gravedad de la enfermedad⁷.

Los niveles de (25(OH)D) y los síntomas de la enfermedad en pacientes con fibromialgia y niveles bajos de vitamina D parecen mejorar con el suplemento de 50 000 UI/semana durante tres meses de vitamina D¹⁷.



Conclusiones

- La vitamina D es un potente inmunomodulador, con un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos de la autoinmunidad.
- La deficiencia de vitamina D es muy frecuente en muchas enfermedades reumáticas y autoinmunes, como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide, y se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad.
- Para prevenir posibles consecuencias, a los pacientes con enfermedades reumáticas se les debería determinar los niveles de 25(OH)D y suplementar de forma adecuada.



Referencias bibliográficas

1. Vaidya B, Joshi R, Baral R. Vitamin D in rheumatic diseases: interpretation and significance. *Fads and Facts about Vitamin D*. Intech Open. 2019;10:57-72.
2. Abrahamsen B, Harvey N. The role of vitamin D supplementation in patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:411-22.
3. Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Piedra CA, González-Juanatey C, Llorca J, et al.; CARMA Project Collaborative Group. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):211.
4. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58-75.
5. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-91.
6. Aslam MM, John P, Bhatti A, Jahangir S, Kamboh MI. Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response. *Biomed Res Int*. 2019;2019:3494937.
7. Castro Domínguez F, Salman Monte TC, Blanch Rubió J. La vitamina D en las enfermedades reumáticas. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(Supl 1):S31-9.
8. García-Carrasco M, Romero JL. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatol Clin*. 2015;11(6):333-4.
9. Chandrashekara S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):825-31.
10. Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):112-4.
11. Buondonno I, Rovera G, Sassi F, Rigoni MM, Lomater C, Parisi S, et al. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178463.
12. Nguyen Y, Sigaux J, Letarouilly JG, Sanchez P, Czernichow S, Flipo RM, et al. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;13(1):107.
13. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R221.
14. Cutillas-Marco E, Marquina-Vila A, Grant WB, Vilata-Corell JJ, Morales-Suárez-Varela MM. Vitamin D and cutaneous lupus erythematosus: effect of vitamin D replacement on disease severity. *Lupus*. 2014;23(7):615-23.
15. 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(3):265-72.
16. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn LN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatology*. 2018;2:28.
17. de Carvalho JF, da Rocha Araújo FAG, da Mota LMA, Aires RB, de Araujo RP. Vitamin D Supplementation Seems to Improve Fibromyalgia Symptoms: Preliminary Results. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(6):379-81.

Enfermedades reumáticas y vitamina D

VITAMINA

D



Vitamina D

D

Potente inmunomodulador¹

D

Actúa a través del receptor intracelular de vitamina D²

D

Regula la inmunidad innata y adaptativa²

D

Interviene en la producción y diferenciación de células B y T²

D

Disminuye la maduración de células dendríticas¹

D

Inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias²

Los efectos de la **vitamina D** en el sistema inmunológico podrían explicar su papel en la **patogénesis de las enfermedades autoinmunes**³.

VITAMINA

D

Diversos estudios han sugerido una asociación entre vitamina D y enfermedades reumáticas y autoinmunes^{1,4,6,7}.

Artritis reumatoide

Espondiloartritis

Lupus eritematoso sistémico

Esclerosis sistémica

Enfermedad del tejido conectivo

Artrosis

Fibromialgia

Todas estas enfermedades tienen en común bajos niveles de vitamina D^{1,2,4,5}.

Los niveles bajos de vitamina D suelen asociarse con mayor actividad de la enfermedad y, en algunos casos como el lupus eritematoso sistémico, con un peor control⁸.

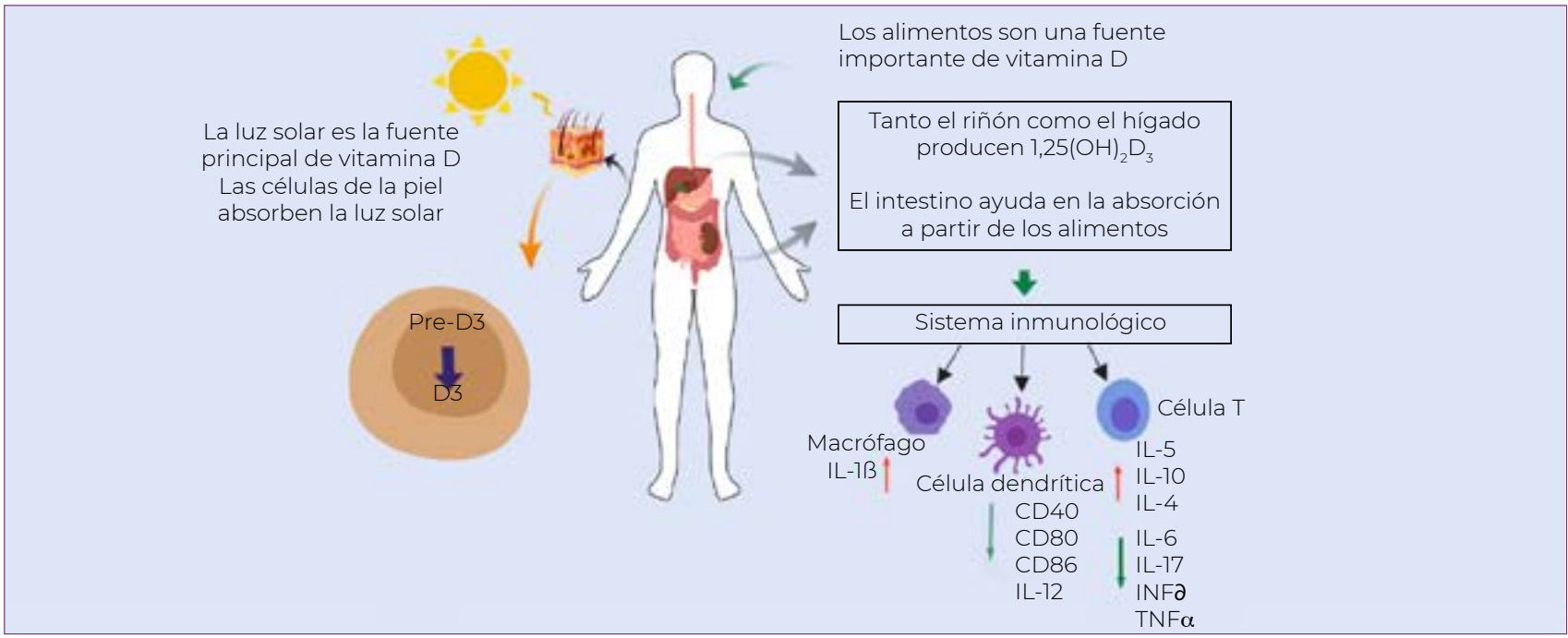
A los pacientes con enfermedades reumáticas se les debería determinar los niveles de 25-hidroxivitamina D y suplementarlos adecuadamente para prevenir las posibles consecuencias¹.

Referencias bibliográficas:

1. Vaidya B, et al. Vitamin D in rheumatic diseases: interpretation and significance. *Fads and Facts about Vitamin D*. Intech Open. 2019;10:57-72.
2. Aslam MM, et al. Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response. *Biomed Res Int*. 2019;2019:3494937.
3. Gatenby P, et al. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-91.
4. Castro Domínguez F, et al. La vitamina D en las enfermedades reumáticas. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(Supl 1):S31.
5. Ellis SD, et al. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatology*. 2018;2:28.
6. Urruticoechea-Arana A, et al.; CARMA Project Collaborative Group. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):211.
7. Harrison SR, et al. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58-75.
8. García-Carrasco M, et al. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatol Clin*. 2015;11(6):333-4.



Figura 1.
Producción y acción de la vitamina D.



1,25(OH)₂D₃: metabolito activo de la vitamina D; CD: célula dendrítica; D₃: colecalfiferol; IL: interleucina; INF: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral.
Tomada de Aslam et al., 2019⁶.