

RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Freddy Octavio Liñán Ponce. Médico Residente de Reumatología. Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú. Correspondencia: fredy.linan@essalud.gob.pe

RESUMEN

Introducción: la vitamina D posee una función pleiotrópica en el ser humano, de modo que su deficiencia puede generar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, lo que podría desempeñar algún rol en su patogenia. El objetivo principal fue hallar relación entre niveles séricos de vitamina D y el grado de actividad de la artritis reumatoide, siendo los objetivos secundarios hallar relación según edad, sexo, tiempo de enfermedad y presencia de otras enfermedades asociadas.

Materiales y métodos: estudio prospectivo observacional y transversal, la muestra estuvo conformada por 92 pacientes con artritis reumatoide según ACR/EULAR 2010 con edades entre 16-75 años, las variables fueron 2: nivel sérico de 25-hidroxi-vitamina D en nmol/L (normal: > 100, insuficiente: 100-50, deficiente: < 50) y grado de actividad de artritis reumatoide según DAS 28 (alto: > 5.1, moderado: 5.1-3.2, leve: 3.2-2.6, remisión: < 2.6). La vitamina D se midió mediante radioinmunoanálisis y el DAS 28 se calculó con proteína C reactiva, número de articulaciones dolorosas e inflamadas y escala visual del dolor. Los datos se ingresaron en el paquete estadístico SPSS v20 y se usaron las pruebas Chi Cuadrado y coeficiente de correlación de Pearson para relacionar las 2 variables con una $P < 0.05$

Resultados: se halló una relación estadísticamente significativa ($P = 0.0001$) entre niveles séricos de vitamina D y grado de actividad de AR, además se encontró una correlación negativa moderada ($r_{xy} = -0.53$) indicando una perfecta relación inversa entre las 2 variables. Hubo mayor asociación estadística de dicha relación para sexo femenino, edad mayor a 60 años, tiempo de enfermedad mayor a 1 año y presencia de otras enfermedades asociadas.

Conclusiones: hay relación definitiva entre niveles séricos de vitamina D con el grado de actividad de artritis reumatoide, siendo la deficiencia e insuficiencia altamente prevalente en este tipo de pacientes.

Palabras clave: vitamina D, artritis reumatoide, DAS 28.

SUMMARY

Introduction: vitamin D has a pleiotropic function in humans, so that its deficiency can generate autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, which may play a role in its pathogenesis. The main objective was to find a relationship between serum vitamin D levels and the degree of activity of rheumatoid arthritis, the secondary objectives being

to find relationship between age, sex, time of illness and presence of other associated diseases.

Materials and methods: prospective observational and cross-sectional study, the sample consisted of 92 patients with rheumatoid arthritis according to ACR / EULAR 2010 with ages between 16-75 years, the variables were 2: serum level of 25-hydroxy-vitamin D in nmol / L (normal: > 100, insufficient: 100-50, deficient: <50) and degree of activity of rheumatoid arthritis according to DAS 28 (high: > 5.1, moderate: 5.1-3.2, mild: 3.2-2.6, remission: <2.6) Vitamin D was measured by radioimmunoassay and DAS 28 was calculated with C-reactive protein, number of painful and inflamed joints and visual pain scale. The data were entered in the SPSS v20 statistical package and the Chi Square and Pearson correlation coefficients were used to relate the 2 variables with a $P < 0.05$

Results: a statistically significant relationship ($P = 0.0001$) was found between serum vitamin D levels and AR activity level, and a moderate negative correlation was found ($r_{xy} = -0.53$) indicating a perfect inverse relationship between the 2 variables. There was a greater statistical association of relationship with the female sex, age over 60 years, disease time over 1 year and presence of other associated diseases.

Conclusions: there is a definitive relationship between vitamin D levels and the degree of activity of rheumatoid arthritis, being the deficiency and insufficiency prevalent in this type of patients.

Key words: vitamin D, rheumatoid arthritis, DAS 28.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se conoce que la vitamina D posee una función pleiotrópica dentro del cuerpo humano, pues actúa como prohormona, hormona, inmunomodulador, antioxidante, antiinflamatorio e inmunosupresor (1), esto es gracias a la presencia de receptores localizados en diversas líneas celulares como son macrófagos, linfocitos, sinoviocitos, condrocitos, etcétera (2). Además, se ha demostrado que la administración de vitamina D puede inhibir de forma efectiva la autoinmunidad incluso cuando los niveles de 25-hidro-vitamina D fueron adecuados (3). También se conoce que la deficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de padecer diversas enfermedades autoinmunes, incluida la artritis reumatoide (AR) de elevada actividad (4, 5), existiendo además numerosos estudios que relacionan la suplementación de vitamina D con la mejoría de la fuerza muscular, estado de ánimo, mejoría cognitiva y del dolor en estos pacientes (6, 7, 8).

Aunque la etiología de la AR sigue siendo un misterio, una variedad de estudios sugieren que una mezcla de factores ambientales y genéticos son responsables, siendo necesaria una contribución de cualquiera de los dos, pero no es suficiente para explicar exactamente la patogenia de esta entidad. Está claro que tanto factores genéticos como ambientales influyen en la prevalencia de enfermedades autoinmunes, por lo tanto, el hecho de que la vitamina D haya sido implicada como un factor en varias enfermedades

autoinmunes sugiere que esta biomolécula podría ser uno de los factores que, entre otros, normalmente participan en el control de autotolerancia (1).

Hay múltiples trabajos publicados que informan niveles séricos descendidos de 25-hidroxi-vitamina D en pacientes con alteraciones autoinmunes, incluida la AR (7, 8, 10), por lo tanto, la vitamina D podría ser un factor ambiental relacionado con la patogenia de esta enfermedad, además, en varios estudios se ha demostrado niveles bajos de vitamina D en pacientes con un alto grado de actividad de AR (13).

En base a toda la evidencia existente, la vitamina D es conocida como uno de los factores que contribuyen a la patogénesis de la AR, pues ya se expuso que varios estudios muestran relación inequívoca entre niveles séricos de 25-hidro-vitamina D y grado de actividad de la AR y se sugiere que esta biomolécula puede usarse para controlar tal enfermedad (1, 14). La mayoría de los estudios de cohortes indican que el bajo consumo vitamina D se acompaña de una mayor incidencia de esta enfermedad (8, 17), aunque también es cierto que ningún otro confirma la existencia de esta relación (7, 19). Además, los resultados de la mayoría de los análisis para encontrar la relación entre el nivel de vitamina D y la actividad de la AR muestran relación inversamente proporcional entre vitamina d y grado de actividad (20, 21, 22, 23, 24, 25), sin embargo, no todos los estudios aprueban este hallazgo (10, 26, 27). Un problema que detiene este tema de estudio son los factores de confusión, entre dichos factores está la presencia de mayor destrucción ósea en pacientes con mayor actividad de enfermedad, que se acompaña de aumento de PTH con la consecuente inhibición de la producción de calcitriol, además, los pacientes con AR agresiva puede estar menos expuestos a la luz solar debido a su limitaciones funcionales, otro punto capital es el uso simultáneo de fármacos que alteran la actividad y la historia natural de la enfermedad (corticoides, DMARD), alterando también los niveles de vitamina D, que no se aborda en algunos estudios. En 2 estudios se informa que el porcentaje de deficiencia de vitamina D (por debajo de 50 nmol/L) en pacientes con artritis reumatoide oscila entre 45-50%, una cifra extremadamente elevada (29, 30).

Por el contrario, también hay información de primer nivel donde se ha demostrado que la vitamina D estimula macrófagos para secretar factor de necrosis tumoral alfa (31), quedando en evidencia que la suplementación con vitamina D no suprime la enfermedad (32), no existiendo relación alguna entre niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D y grado de actividad de la artritis reumatoide (33). Podemos concluir que actualmente hay controversia y falta de consenso sobre los efectos de la vitamina D sobre la historia natural de la AR (34).

Por todo lo mencionado, nos planteamos la pregunta sobre una relación existente entre niveles séricos de vitamina D y grado de actividad de la artritis reumatoide en pacientes atendidos en consultorios externos de nuestro hospital de servicio.

Contando con los conocimientos actuales acerca de los efectos de la vitamina D en la artritis reumatoide se justifica realizar un trabajo de investigación en nuestra institución para demostrar la relación entre niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D y grado de actividad de la artritis reumatoide en pacientes con AR atendidos en nuestro hospital.

El objetivo principal fue hallar la relación entre el nivel sérico de vitamina D y el grado de actividad de la artritis reumatoide, los objetivos específicos fueron medir dicha relación a edad, sexo, tiempo de enfermedad de la artritis reumatoide y presencia de otras enfermedades existentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación: observacional, prospectivo y transversal.

Población y muestra: La población fue de 336 pacientes con diagnóstico definitivo de AR, atendidos en turno diurno de consultorios externos de reumatología durante los meses de verano (enero y abril) del 2018. Para el cálculo de la muestra se usó la fórmula de Murray para un grado de confiabilidad del 95% ($Z = 1.96$), una proporción esperada de respuesta del 80% ($p = 0.8$), una proporción no esperada de respuesta del 20% ($q = 0.2$) y una precisión del 5% ($d = 0.05$), con ello la muestra arrojó 90 pacientes y se logró seleccionar 92 pacientes para el presente trabajo de investigación, quienes aceptaron ser parte del estudio.

Criterios de elegibilidad: Los criterios de inclusión fueron pacientes con edad entre 16 y 75 años con diagnóstico definitivo de artritis reumatoide según los criterios ACR/EULAR 2010 que aceptaron ser parte del estudio, se excluyeron a aquellos pacientes con las siguientes características: tratados con suplementos de vitamina D, enfermedad renal crónica estadio 5, hiperparatiroidismo, $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$, enfermedades granulomatosas crónicas, enfermedades malabsortivas, inflamatorias o resección parcial del tubo digestivo, tratamiento con anticonvulsivantes o azoles, pacientes mayores de 75 años y aquellos pacientes que no desearon ser parte del estudio.

Operacionalización de variables: se operacionalizaron 2 variables: variable independiente: niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D medida en nanomoles por litro, cuyos valores se dividen así: normal ($>100 \text{ nmol/L}$), insuficiencia ($100\text{-}50 \text{ nmol/L}$) y deficiencia ($< 50 \text{ nmol/L}$), variable dependiente: grado de actividad de artritis reumatoide, cuyo cálculo se realizó usando el score DAS28, categorizándose de la siguiente modalidad: actividad alta (> 5.1), actividad moderada ($5.1\text{-}3.2$), actividad leve ($3.2\text{-}2.6$) y remisión (<2.6).

Instrumentos y recolección de datos: para la recolección de información se creó un anexo en donde se recolectó los datos de sexo, edad, tiempo de enfermedad de artritis reumatoide, tratamiento actual con DMARD y existencia de otras enfermedades, para medir el grado de actividad de artritis reumatoide se usó un contador digital del score DAS-28 usando proteína C reactiva expresada en mg/L , escala analógica visual (EVA) del 10 al 100, y examen físico contando 28 articulaciones dolorosas e inflamadas. Todos los pacientes fueron sometidos a medición cuantitativa de 25-hidroxi-vitamina D en sangre por método de radioinmunoanálisis expresado en nanomoles/L.

Procesamiento de datos y análisis estadístico: los datos fueron ingresados y procesados en el software Statistic Package Social Sciences (SPSS) para Windows versión 20, se usó la prueba Chi Cuadrado para el análisis estadístico de 2 variables cuantitativas de

intervalo, se usó además el coeficiente de correlación de Pearson para hallar una posible relación inversa de las 2 variables en estudio, las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un $P < 0.05$. Aspectos éticos: para el presente estudio se solicitó permiso escrito y aprobación a la comisión de ética local.

RESULTADOS

El promedio de edad fue de 53 años, la relación mujeres/hombres fue abrumadora (10/1), el promedio del tiempo de enfermedad de artritis reumatoide fue de aproximadamente 4 años (2 años con 9 meses en varones y 3 años con 9 meses en mujeres), 27 pacientes no presentaban otra enfermedad asociada, además se halló que 8 pacientes no estaban siendo tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad al momento del estudio. El grado de actividad predominante de artritis reumatoide fue el moderado ($n = 32$, $\% = 35$). El valor promedio de vitamina D en el estudio fue de 61.74 nmol/L (nivel insuficiente), por otro lado, 48% de la muestra tuvo niveles deficientes (< 50 nmol/L), otro 43% tuvo niveles insuficientes (50-100 nmol/L) y solo un 9% llegó a tener niveles normales (> 100 nmol/L).

Tabla N°1: Relación entre Niveles Séricos de Vitamina D y Grado de actividad de la AR. Hospital Lazarte. Enero–Abril 2018.

Niveles Séricos Vit D	Grado de Actividad de Artritis Reumatoide (DAS-28)								Total
	Remisión (< 2.6)		Bajo (2.6 - 3.2)		Moderado (3.2 - 5.1)		Alto (> 5.1)		
	ni	%	ni	%	ni	%	ni	%	
Normal (>100)	4	50.0	1	12.5	3	37.5	0	0.0	8
Insuficiencia (50 - 100)	15	37.5	9	22.5	14	35.0	2	5.0	40
Deficiencia (< 50)	6	13.6	2	4.5	15	34.1	21	47.7	44
Total	25	27.2	12	13.0	32	34.8	23	25.0	92
X ² = 28.766 P = 0.0001 r _{xy} = -0.53									

Tabla N°2: Relación entre Niveles Séricos de Vitamina D y Grado de actividad de AR según Edad. Hospital Lazarte. Enero – Abril 2018.

Edad	Niveles Séricos Vit D	Grado de Actividad de Artritis Reumatoide (DAS-28)								Total	X²	P
		Remisión (< 2.6)		Bajo (2.6 - 3.2)		Moderado (3.2 - 5.1)		Alto (> 5.1)				
		ni	%	ni	%	ni	%	ni	%			
<= 60 años	Normal (>100)	4	57.1	1	14.3	2	28.6	0	0.0	7	28.367	0.0001
	Insuficiencia (50 - 100)	10	40.0	8	32.0	5	20.0	2	8.0	25		
	Deficiencia (< 50)	2	8.3	0	0.0	8	33.3	14	58.3	24		
	Total	16	28.6	9	16.1	15	26.8	16	28.6	56		
> 60 años	Normal (>100)	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	8.408	0.2097
	Insuficiencia (50 - 100)	5	33.3	1	6.7	9	60.0	0	0.0	15		

Deficiencia (< 50)	4	20.0	2	10.0	7	35.0	7	35.0	20
Total	9	25.0	3	8.3	17	47.2	7	19.4	36

Tabla N°3: Relación entre Niveles Séricos de Vitamina D y Grado de actividad de AR según Sexo. Hospital Lazarte. Enero – Abril 2018.

Sexo	Niveles Séricos Vit D	Grado de Actividad de Artritis Reumatoide (DAS-28)								Total	X²	P
		Remisión (< 2.6)		Bajo (2.6 - 3.2)		Moderado (3.2 - 5.1)		Alto (> 5.1)				
		ni	%	ni	%	ni	%	ni	%			
Masculino	Insuficiencia (50 - 100)	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	3.429	0.330
	Deficiencia (< 50)	2	28.6	1	14.3	1	14.3	3	42.9	7		
	Total	2	25.0	1	12.5	2	25.0	3	37.5	8		
Femenino	Normal (>100)	4	50.0	1	12.5	3	37.5	0	0.0	8	30.300	0.000
	Insuficiencia (50 - 100)	15	38.5	9	23.1	13	33.3	2	5.1	39		
	Deficiencia (< 50)	4	10.8	1	2.7	14	37.8	18	48.6	37		
	Total	23	27.4	11	13.1	30	35.7	20	23.8	84		

Tabla N°4: Relación entre Niveles Séricos de Vitamina D y Grado de actividad de AR según Tiempo de Enfermedad. Hospital Lazarte. Enero – Abril 2018.

Tiempo de Enfermedad	Niveles Séricos Vit D	Grado de Actividad de Artritis Reumatoide (DAS-28)								Total	X²	P
		Remisión (< 2.6)		Bajo (2.6 - 3.2)		Moderado (3.2 - 5.1)		Alto (> 5.1)				
		ni	%	ni	%	ni	%	ni	%			
<= 1 Año	Normal (>100)	3	75.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	4	4.344	0.630

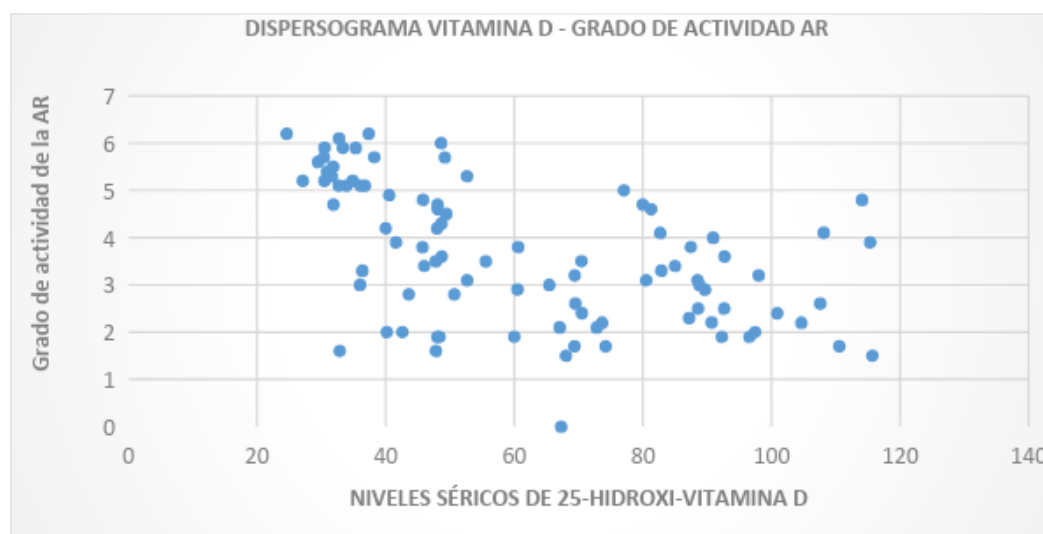
	Insuficiencia (50 - 100)	3	30.0	2	20.0	3	30.0	2	20.0	10		
	Deficiencia (< 50)	3	27.3	1	9.1	4	36.4	3	27.3	11		
	Total	9	36.0	3	12.0	8	32.0	5	20.0	25		
> 1 Año	Normal (>100)	1	25.0	1	25.0	2	50.0	0	0.0	4	30.368	0.000
	Insuficiencia (50 - 100)	12	40.0	7	23.3	11	36.7	0	0.0	30		
	Deficiencia (< 50)	3	9.1	1	3.0	11	33.3	18	54.5	33		
	Total	16	23.9	9	13.4	24	35.8	18	26.9	67		

Tabla N°5: Relación entre Niveles Séricos de Vitamina D y Grado de actividad de AR según otras comorbilidades. Hospital Lazarte. Enero – Abril 2018.

Comorbilidades	Niveles Séricos Vit D	Grado de Actividad de Artritis Reumatoide (DAS-28)								Total	X²	P
		Remisión (< 2.6)		Bajo (2.6 - 3.2)		Moderado (3.2 - 5.1)		Alto (> 5.1)				
		ni	%	ni	%	ni	%	ni	%			
Si presenta	Normal (>100)	2	50.0	0	0.0	2	50.0	0	0.0	4	21.625	0.0014
	Insuficiencia (50 - 100)	9	32.1	6	21.4	13	46.4	0	0.0	28		
	Deficiencia (< 50)	5	15.2	2	6.1	11	33.3	15	45.5	33		

	Total	16	24.6	8	12.3	26	40.0	15	23.1	65		
No presenta	Normal (>100)	2	50.0	1	25.0	1	25.0	0	0.0	4	12.239	0.0569
	Insuficiencia (50 - 100)	6	50.0	3	25.0	1	8.3	2	16.7	12		
	Deficiencia (< 50)	1	9.1	0	0.0	4	36.4	6	54.5	11		
	Total	9	33.3	4	14.8	6	22.2	8	29.6	27		

Gráfico N°1: se puede observar la tendencia de los niveles de vitamina D a dispersarse hace los puntos (grados) de mayor actividad. Hospital Lazarte. Enero – Abril 2018.



La Tabla 1 muestra relación existente entre los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D y el grado de actividad de la artritis reumatoide, hallando una asociación estadísticamente muy significativa entre ambas ($X^2 = 28.76$, $P = 0.0001$), si bien es cierto que hay relación definitiva entre niveles bajos de vitamina D en todos los grados de actividad, dicha relación es más fuerte en pacientes con alto grado de actividad, al poseer menores niveles de vitamina D que el resto. Además, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson de las 2 variables, hallándose $r_{xy} = -0.53$ (correlación negativa moderada), lo que indica una perfecta relación inversa entre ambas variables.

Las siguientes tablas muestran la relación entre vitamina D y grado de actividad de la artritis reumatoide en cuanto a edad, sexo, tiempo de enfermedad y presencia de enfermedades asociadas, encontrándose en todas ellas una relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

La Tabla 2 muestra la relación entre niveles de vitamina D y grado de actividad de artritis reumatoide según edad, existiendo asociación estadísticamente significativa en los pacientes menor o igual a 60 años ($X^2 = 28.37$, $P = 0.0001$), sin embargo, dicha relación no fue significativa en aquellos mayores de 60 años ($X^2 = 8.41$, $P = 0.2$).

En la Tabla 3 se puede ver la relación entre vitamina D y grado de actividad con respecto al sexo, hallando una relación muy significativa y estrecha en el sexo femenino ($X^2 = 30.3$, $P = 0.000$), no así en el sexo masculino, cuya relación no fue estadísticamente significativa ($X^2 = 3.43$, $P = 0.330$).

La Tabla 4 muestra la relación entre vitamina D y grado de actividad respecto al tiempo de enfermedad de la artritis reumatoide, hallando una relación estadísticamente mucho más significativa en pacientes con un tiempo de enfermedad > 1 año ($X^2 = 30.37$, $P = 0.000$) que aquellos con tiempo de enfermedad ≤ 1 año ($X^2 = 4.35$, $P = 0.63$).

La Tabla 5 describe la relación entre vitamina D y grado de actividad respecto a la presencia de enfermedades asociadas (osteoartritis: 28, osteoporosis: 26, HTA: 12, DM: 8, hipotiroidismo: 6, fibromialgia: 4, ERC grado 3: 2, sin comorbilidades: 27) hallándose relación estadísticamente significativa mucho mayor en el grupo con comorbilidades asociadas ($X^2 = 21.63$, $P = 0.0014$) que en el grupo sin enfermedad asociada ($X^2 = 12.24$, $P = 0.057$).

La Gráfica 1 muestra un diagrama de dispersión entre las 2 variables en estudio, donde se puede ver la predominancia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con alto grado de actividad de la AR.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra en forma concluyente una relación inversa entre los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D y el grado de actividad de la artritis reumatoide, inclusive aquellos pacientes con elevada actividad ($DAS\ 28 > 5.1$) tuvieron niveles más bajos de vitamina D que aquellos con actividad moderada o leve.

Los resultados hallados en este estudio concuerdan con la mayoría de trabajos similares al nuestro: en un gran estudio transversal, Rossini y col. hallaron valores de 25-hidroxi-

vitamina D muy inferiores en pacientes con actividad elevada de AR, que respondieron mal al tratamiento y con peor capacidad funcional (30). Gheita T. y col. demostraron la relación inversa entre niveles séricos de vitamina D y grado de actividad de la AR, además que los niveles de vitamina D ascendían conforme había mejoría en el score DAS-28 (36). Reid D. y col. hallaron que los niveles

séricos de vitamina D disminuyen drásticamente en fases agudas de pacientes con AR, por ende, concluyen que la actividad de la enfermedad genera de por sí disminución de niveles séricos de vitamina D (35). Turhanoglu A. y col. revelaron que había relación inversa entre niveles de vitamina D con DAS-28, proteína C reactiva y grado de discapacidad, sin embargo, no se relacionó el uso de DMARD con dichas características (21). Para finalizar los trabajos que concluyen de manera idéntica al nuestro, reportamos el extenso metaanálisis de Jin L. y col. quienes seleccionaron 24 trabajos con 3489 pacientes y concluyen que hay relación entre niveles séricos de vitamina D y grado de actividad en pacientes con AR, sin embargo, recomiendan estudios mayores y mejor controlados para validar los hallazgos (46).

Por otro lado, hay autores que no hallaron ninguna relación entre vitamina D y grado de actividad de la AR: Hagen y col. no hallaron relación alguna entre niveles séricos de vitamina D y grado de actividad de AR, sin embargo, un pequeño grupo de pacientes con deficiencia severa de vitamina D tuvieron altos grados de actividad de AR (9). Yazmalar L. y col. no hallaron ninguna relación entre vitamina D y grado de actividad de la AR, sin embargo, se pudo observar que la mayoría de pacientes tuvo niveles séricos normales de vitamina D (11). Braun-Moscovici Y. y col. concluyeron que a pesar del uso de DMARD no hay relación alguna entre niveles de vitamina D y grado de actividad de AR (27). Baker J. y col. tampoco hallaron relación alguna, sin embargo, en tal estudio hubo 2 grupos de pacientes con AR: uno con niveles normales y otro con niveles bajos de vitamina D (28). Por último, el estudio japonés TOMORROW (estudio prospectivo de 10 años que inició en 2010 con 208 pacientes con AR) no encontró relación alguna entre niveles séricos de vitamina D y grado de actividad (43).

Existen 2 estudios realizados en Perú relacionados con niveles de vitamina. Sotelo W. y Calvo A. en su trabajo “niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria” incluyeron 40 mujeres postmenopáusicas mayores de 45 años con diagnóstico de osteoporosis primaria atendidas en consulta externa de reumatología del hospital Cayetano Heredia de Lima, demostraron que el 95% de su muestra arrojaron deficiencia e insuficiencia de vitamina D (12), por otro lado, Vidal L. y colaboradores, llevaron a cabo un trabajo sobre niveles de vitamina D en una población del cono sur de Lima conformada por 43 mujeres mayores de 50 años, los resultados fueron más que concluyentes: el 100% de la muestra tuvo niveles deficientes e insuficientes de vitamina D, así como niveles bajos de vitamina D se asociaba a menor velocidad de la marcha (15).

Nuestro trabajo arrojó una relación existente entre vitamina D y grado de actividad de la AR mucho mayor en pacientes menores o igual a 60 años que en mayores de 60 años. Holick M. y col. sugirieron que la edad no se correlaciona significativa con niveles séricos de vitamina D en pacientes con AR (40), mientras que Aletaha D. y col. mostraron menores niveles séricos de vitamina D en pacientes jóvenes con relación a

los más adultos con AR (41), por último, Fransen J. y col. destacaron una relación directa entre nivel sérico de vitamina D y pacientes jóvenes con AR (42).

En cuanto al sexo, nuestro estudio halló una relación entre niveles de vitamina D y grado de actividad de AR mucho más marcada en mujeres que hombres, esto concuerda con otros estudios. Tofanello E. y col. midieron los niveles de vitamina D en ancianos de ambos sexos con AR, observándose niveles más bajos en el sexo femenino, expresados clínicamente en forma de caminata lenta y fuerza muscular disminuida (16).

Nuestro trabajo halló una relación entre niveles de vitamina D y grado de actividad de AR mucho mayor en pacientes con más de 1 año de evolución que aquellos con 1 año o menos de AR. Esto concuerda con los hallazgos de Patel S. y col. quien demostró los niveles de vitamina D eran más descendidos en pacientes con AR de más de 1 año que aquellos con 4 meses de enfermedad (20).

En base a la demostrada asociación de vitamina D y grado de actividad de la AR actualmente ya se conoce el efecto benéfico de dar suplementos de vitamina D a pacientes con dicha entidad, es así que Andjelkovic Z. y col. demostraron que indicar suplementos de vitamina D reduce la gravedad de los síntomas en pacientes con AR (39).

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones. Primero: no se tuvo un grupo control de pacientes sanos para medición y posterior comparación de niveles séricos de vitamina D con los pacientes con AR, sin embargo, Turhanoflu A. y col. demostraron que no hay diferencias entre niveles séricos de vitamina D en pacientes sanos de aquellos con reumatismos (21). Segundo: se midió a la vitamina D solo una vez y en libre horario, cuando se tiene conocimiento que los niveles de vitamina D tienen un comportamiento circadiano y varían en el transcurso del día (siendo elevados en el día y normal o descendidos el tiempo restante). Tercero, nuestro estudio se ejecutó en meses de verano (enero-abril 2017) en nuestra ciudad la cual está cercana al Ecuador terrestre, sabiéndose que la exposición solar es la mejor medida para elevar los niveles de 25-hidroxi-vitamina D y que la radiación solar puede generar aproximadamente 20.000 UI de vitamina D diarios usando trajes cortos con eritema mínimo resultante sobre la piel (18), en contraposición de lo anterior, Leventis P. y col. demostraron que no hay evidencia de relación entre temporada y aparición de AR, pero si puede haber influencia en el grado de actividad con relación a la estación (38). Por último, no se consideró el tratamiento con DMARD o corticoides como un factor de variación en los niveles de vitamina D en pacientes con AR, sin embargo, Oelzner P. y col. informaron que la relación entre vitamina D y grado de actividad de AR no se afectaba con el uso de corticoides (22). Otro autor, Zhou C. y col. evitaron enrolar pacientes con AR en tratamiento con corticoides y antipalúdicos debido a que aumentan el metabolismo de la vitamina D (37). Vale señalar que dos autores: Hasan E. y Welsh P, publicaron sendos trabajos donde concluyen que los niveles séricos de vitamina D no se vio afectado con la administración de rituximab o Adalimumab en pacientes con AR (44, 45). Podemos asumir que hubo factores de confusión en este estudio como lo son falta de un grupo control, uso de esteroides, uso de DMARD y la radiación solar.

CONCLUSIONES

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es altamente prevalente en pacientes con AR. Hay relación definitiva entre niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D y grado de actividad en pacientes con artritis reumatoide. Hay mayor relación en sexo femenino, mayores de 60 años, tiempo de enfermedad mayor a 1 año y presencia de otras enfermedades. Se requieren estudios con criterios de exclusión más controlados con diferentes métodos de evaluación para evitar factores de confusión.

Se recomienda dar suplementos de vitamina D podría reducir la gravedad de los síntomas en pacientes con AR, sin embargo, queda la interrogante de la cantidad de dosis (fija o variable) de vitamina D según el nivel sérico y el grado de actividad para cada paciente. La vitamina D podría usarse como marcador de actividad y de respuesta al tratamiento en pacientes con AR. Es necesario implementar un sistema de prevención y tratamiento con vitamina D sintética basado en sus niveles séricos y el grado de actividad en pacientes con AR.

Expresiones de gratitud: el autor agradece a los médicos reumatólogos del Hospital Lazarte: Dr. Juan Leiva, Dr. David Sevilla y Dra. Roxana Villacorta, quienes hicieron posible ejecutar y concluir este trabajo.

Fuentes de financiamiento: el trabajo no contó con ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y : Vitamin D and autoimmunity: new ethiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137–1142.
2. Manolagas S, Provvedini D, Tsoukas C : Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune.Mol Cell Endocrinol 1985; 43:113–122.
3. Cutalo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B : Vitamin D in Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 7:59–64.
4. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, et al. Vitamina D y dolor crónico generalizado en una población blanca de mediana edad británica: evidencia de una encuesta transversal de población. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 817-822.
5. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identificación de 1.25 a receptores de dihidroxivitamina D3 y actividades en el músculo. *J Biol Chem.* 1985; 260: 8882 - 891.
6. Bischoff HA, Stahelin HB, DickW, et al. Efectos de la suplementación con vitamina D y el calcio en caídas: un ensayo controlado aleatorizado. *J BoneMiner Res.* 2003; 18: 343-351.
7. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, y col. Ingesta de Vitamina D y riesgos del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide en las mujeres. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 530-535.
8. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, y col. La ingesta de vitamina D es inversa asociada con la artritis reumatoidea: resultados de la IowaWomen's Health Estudiar. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 72-77.

9. Hagen HJ, Schmedes A, Naderi Y, et al. Deficiencia grave de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) se asocia con una alta actividad de la enfermedad de Artritis Reumatoide? *Clin Rheumatol*. 2013; 32: 629-633.
10. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE (1999) Vitamin D receptors in t rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheu* 58:118–121.
11. Yazmalar L, Ediz L, Alpayci M, et al. Actividad de enfermedad estacional y niveles séricos de vitamina D en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y osteoartritis. *Afr Health Sci*. 2013; 13: 47-55.
12. Sotelo W. Calvo A. (2011) “Niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria”. *Revista Médica Herediana*. Vol 22, N° 1
13. F. S. Azzeh, “Relationship between vitamin D and rheumatoid arthritis disease,” *Pakistan Journal of Nutrition*, vol. 11, no. 3, pp. 293–300, 2012.
14. Orbach H, Zandman Goddard G, Amital H et al. (2007) Nuevos biomarcadores en enfermedades autoinmunes; prolactina, niveles de ferritina, vitamina D y TPA en enfermedades autoinmunes. *Ann N Y Acad Sci* 1109, 385-400.
15. Vidal L. Morales R. Cueva K. Pasapera N. (2017). “Vitamina D en una población de Lima”.
16. Tofanello ED, Perissinotto E, Sergi G, et al. Vitamina D y rendimiento físico en sujetos ancianos: el Pro V.A. estudiar. *Más uno*. 2012; 7: e34950.
17. Song GG, Bae SC, Lee YH (2012) Asociación entre ingesta de vitamina D y el riesgo de artritis reumatoide: a metaanálisis. *Clin Rheumatol* 31, 1733-9.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
19. Hiraki LT, Munger KL, Costenbader KH, Karlson EW (2012) Consumo dietético de vitamina D durante la adolescencia y el riesgo de lupus eritematoso sistémico de inicio en adultos y Artritis Reumatoide. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64,1829-36.
20. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D (2007) Asociación entre el metabolito sérico de vitamina D niveles y la actividad de la enfermedad en pacientes con inflamación temprana poliartritis. *Arthritis Rheum* 56, 2143 9.
21. Turhanoflu AD, Guler H, Yonden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C (2011) La relación entre la vitamina D y actividad de la enfermedad y estado de salud funcional en reumatoide artritis. *Rheumatol Int* 31, 911-4.
22. Oelzner P, Müller A, Deschner F et al. (1998) Relación entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de vitamina D metabolitos y PTH en la artritis reumatoide. *Calcif Tissue Int* 62, 193-8.
23. Moghimi JA, Sadeghi M, Malek M, Ghorbani R (2012) Relación entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de vitamina D y hormona paratiroidea en reumatoide artritis. *Endocr Regul* 46, 61.
24. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, et al. Vitamina D y artritis reumatoide. *Ther Ad Endocrinol Metab* 2012; 3, 181-7.
25. Pincus T, Sokka T :Pruebas de laboratorio para evaluar pacientes con artritis reumatoidea: ventajas y limitaciones. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35, 731-4.

26. Craig SM, Yu F, Curtis JR et al. estado de vitamina D y sus asociaciones con la actividad de la enfermedad y la gravedad en Afroamericanos con artritis reumatoide de inicio reciente. *J Rheumatol* 2020; 37, 275-81.
27. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A, Nahir AM, Balbir-Gurman A : Nivel de vitamina D relacionado con la actividad de la enfermedad en la enfermedad articular inflamatoria. *Rheumatol Int* 2009; 31, 493-9.
28. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB : Asociaciones entre vitamina D, enfermedad actividad, y la respuesta clínica a la terapia en reumatoide artritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30, 658-64.
29. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS y col. : Prevalencia de Insuficiencia/deficiencia de vitamina D en la artritis reumatoide y asociaciones con la gravedad y actividad de la enfermedad. *J Rheumatol* 2011; 38 (1), 53-9.
30. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G et al. : Deficiencia de vitamina D en la artritis reumatoide: prevalencia, determinantes y asociaciones con la actividad de la enfermedad y discapacidad. *Arthritis Res Ther* 2020; 12 (6), R216.
31. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Regulación de la liberación de TNF-alfa de macrófagos derivados de médula ósea por vitamina D. *J Cell Biochem.* 1994; 55: 435 - 44.
32. Salesi M, F arajzadegan Z. Eficacia de la vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea que recibe terapia con metotrexato. *Rheumatol Int.* 2012; 32 (7): 2129 - 33.
33. Quraishi M K, Badsha H. R actividad de la artritis reumatoide y la deficiencia de vitamina D en una población residente de Asia. *Int J Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1111 / 1756-185X.12209.
34. Theodoratou E, T zoulaki I, Z gaga L, Ioannidis J P. Vitamina D y múltiples resultados de salud: revisión general de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales y ensayos aleatorizados. *BMJ.* 2014; 348: g2035.
35. Reid D, Toole BJ, Knox S, et al. La relación entre cambios agudos en el respuesta inflamatoria sistémica y plasma 25-hidroxivitamina D concentraciones después de la artroplastia electiva de rodilla. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 1006-1011.
36. T. A. Gheita, S. Sayed, H. A. Gheita y S. A. Kenawy, "Vitamina D estado en pacientes con artritis reumatoide: relación con la clínica manifestaciones, actividad de la enfermedad, calidad de vida y fibromialgia síndrome, "Revista Internacional de las Enfermedades Reumáticas, 2014.
37. Zhou C, Assem M, Tay JC y otros. : Esteroide y xenobiótico mediador del receptor y la vitamina D mediatas Expresión de CYP24 y osteomalacia inducida por fármacos. *J Clin Invest* 2006; 116 (6), 1703-12
38. Leventis P, Patel S : Aspectos clínicos de la vitamina D en el manejo de la artritis reumatoide. *Reumatología* 2008; 47: 1617-1621
39. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al :Modificación de la enfermedad y efectos inmunomoduladores de altas dosis de 1 alfa (OH) D3 en pacientes con artritis reumatoide. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 453-456
40. M. F. Holick, "Deficiencia de vitamina D", *The New England Journal de Medicina*, 2007; 357, no. 3, pp. 266-281.

41. D.Aletaha, M.M.Ward, K. P. Machold, V. P. K. Nell, T. Stamm, y J. S. Smolen, "Remisión y enfermedad activa en reumatoides artritis: definición de criterios para los estados de actividad de la enfermedad, "Arthritis y Rheumatism, 2005; 52, no. 9, pp. 2625-2636.
42. J. Fransen, G. Stucki y P. van Riel, "Artritis reumatoide, medidas: puntaje de actividad de la enfermedad (DAS), puntaje de actividad de la enfermedad-28 (DAS28), evaluación rápida de la actividad de la enfermedad en reumatología (RADAR) y el índice de actividad de la artritis reumatoide (RADAI)". Arthritis y reumatismo (Arthritis Care & Research), 2003; 49, no. 5, suplemento, pp. S214-S224.
43. Matsumoto Y. Sugioka Y. Tada M. (2014) Relaciones entre el 25-hidroxicalciferol sérico, la ingesta de vitamina D y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. El estudio TOMORROW. Publicación en línea el 11 de septiembre 2014.
44. Hasan E, Olusi S, Al-Awadhi A, Mokaddem K, Sharma P, George S. Efectos del tratamiento con rituximab en las concentraciones séricas de vitamina D e interleucinas 2, 6, 7 y 10 en pacientes con artritis reumatoide. *Biológicos: objetivos y terapia*. 2012; 6: 31-5. Epub 2012/02/23. doi: 10.2147 / btts27840 PMID: 22355257; PubMed Central PMCID: PMC3280863.
45. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, Lems WF, Lips PT, McKellar G, y col. La deficiencia de vitamina D es común en pacientes con AR y relacionado con la actividad de la enfermedad, pero los niveles circulantes no se ven afectados por TNF alpha bloqueo: resultados de un estudio prospectivo de cohortes. *Anales de las enfermedades reumáticas*. 2011; 70 (6): 1165-7. Epub 2010/11/05. doi: 10.1136 / ard.2010.137265 PMID: 21047908.
46. Jin Lin, Jian Lui, Michael Davies (2016). Nivel sérico de vitamina D y Grado de Actividad de la Artritis Reumatoide, Revisión y Metaanálisis. *PLOS/one*. DOI: 10.1371/journal. pone0146351.