

UAH

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN PACIENTES CON LUPUS CUTÁNEO

Grado en Medicina

VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH CUTANEOUS LUPUS

Palabras clave: lupus eritematoso cutáneo, LEC, vitamina D, 25-hidroxivitamina D, autoinmunidad, fotosensibilidad, fotoprotección

Key words: cutaneous lupus erythematosus, CLE, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, autoimmunity, photosensitivity, photoprotection

Autor: Javier Guijarro de la Hoz.

Tutor: M^a Elena de las Heras Alonso.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la fotosensibilidad. Las conductas de fotoprotección recomendadas en los pacientes con LEC pueden provocar una potencial disminución en los niveles séricos de vitamina D. Esta revisión tiene por objetivo determinar si verdaderamente existe esta deficiencia de vitamina D en los pacientes con LEC y si la suplementación con vitamina D aportaría mejoras clínicas y/o analíticas en ellos.

Material y métodos: Revisión sistemática de los estudios publicados en la Biblioteca Cochrane, TripDataBase, MEDLINE, EMBASE, SCIENCEDIRECT, SciELO, UpToDate y LILACS.

Resultados: Se evaluaron 28 estudios con un total de 681 pacientes. El 75,1% de los casos de LEC con fototipo Fitzpatrick I a IV presentó déficit de vitamina D en comparación con el 38,4% de los controles de este mismo fototipo. El tratamiento con hidroxicloroquina ($p=0,04$) y la edad mayor de 50 años ($p=0,02$) se han asociado a menores niveles de vitamina D. La suplementación con vitamina D demostró mejoras analíticas y clínicas, con un aumento medio de 17 ng/mL ($p=0,001$) y disminución del número de lesiones activas según el Cutaneous Lupus Area and Severity Index (CLASI) A (mejorías de $2,7 \pm 2,9$ a $0,9 \pm 1,4$; $p = 0,003$). Se recomienda utilizar dosis mayores a 400 UI de vitamina D.

Conclusiones: Los pacientes con LEC tienden a presentar déficit de vitamina D mayor que la población general. Por ello, la suplementación con vitamina D debe ser considerada como uno de los pilares de tratamiento, puesto que constituye una estrategia segura y eficaz.

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous lupus erythematosus (CLE) is an autoimmune diseases characterized by photosensitivity. Photoprotection behaviours recommended in CLE patients may cause a potential decrease in vitamin D serum levels. This review is aimed to resolve whether vitamin D deficiency truly exists in CLE patients and whether vitamin D supplementation would bring clinical and/or analytical improvement in them.

Material and Methods: Systematic review of the studies published in Cochrane Library, TripDataBase, MEDLINE, EMBASE, SCIENCEDIRECT, SciELO, UpToDate y LILACS.

Results: 28 studies with an amount of 681 patients were assessed. 75,1% Fitzpatrick phototype from I to IV LEC patients showed vitamin D deficiency in comparison to 38,4% same phototype controls. Hydroxicloroquine treatment ($p=0,04$) and age older than 50 years old ($p=0,02$) were associated with lower vitamin D levels. Vitamin D supplementation showed analytical and clinical improvement, with an average increase of 17 ng/mL ($p=0,001$) and a decrease of the number of active lesions according to Cutaneous Lupus Area and Severity Index (CLASI) A (improvement from $2,7 \pm 2,9$ to $0,9 \pm 1,4$; $p = 0,003$). The recommended vitamin D dose is of at least 400 UI.

Conclusion: CLE patients tend to present greater vitamin D deficiency than general population. Therefore, vitamin D supplementation should be considered as one of the mainstays of treatment, since it constitutes a safe and effective strategy.

GLOSARIO

Acrónimo	Significado
25(OH)D	25-hidroxivitamina D.
ACR	American College of Rheumatology.
ANA	antinuclear antibodies (anticuerpos antinucleares).
CLASI	Cutaneous Lupus Area and Severity Index (CLASI). Índice de actividad del LEC.
IFN- α	Interferón alfa.
IFN- γ	Interferón gamma.
LE	lupus eritematoso.
LEC	lupus eritematoso cutáneo.
LECS	lupus eritematoso cutáneo subagudo.
LECA	lupus eritematoso cutáneo agudo.
LECC	lupus eritematoso cutáneo crónico.
LECI	lupus eritematoso cutáneo intermitente.
LES	lupus eritematoso sistémico.
PICO	Acrónimo de Problema de salud, Intervención a realizar, Comparador y Resultados (outcome).
PTHi	Hormona paratiroidea intacta.
UV	Radiación ultravioleta.
UVB	Radiación ultravioleta B.

ÍNDICE

1 – INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	5
2 - MATERIAL Y MÉTODOS	9
3 - RESULTADOS	13
4 - DISCUSIÓN	23
5 - CONCLUSIONES	28
6 - BIBLIOGRAFÍA	28
7 - AGRADECIMIENTOS	30

1 – INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El lupus eritematoso es una enfermedad crónica autoinmune que abarca un diverso rango de manifestaciones clínicas oscilando desde formas sistémicas (lupus eritematoso sistémico o LES) hasta exclusivamente cutáneas (lupus eritematoso cutáneo o LEC). Esta variedad en la presentación clínica implica que no exista un consenso unánime en cuanto a la manera de enfocar el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La clasificación más aceptada en Europa es la de Dusseldorf de 2004 que divide el LEC en agudo (LECA), subagudo (LECS), crónico (LECC) e intermitente (LECI) o lupus tumidus ^(1,2).

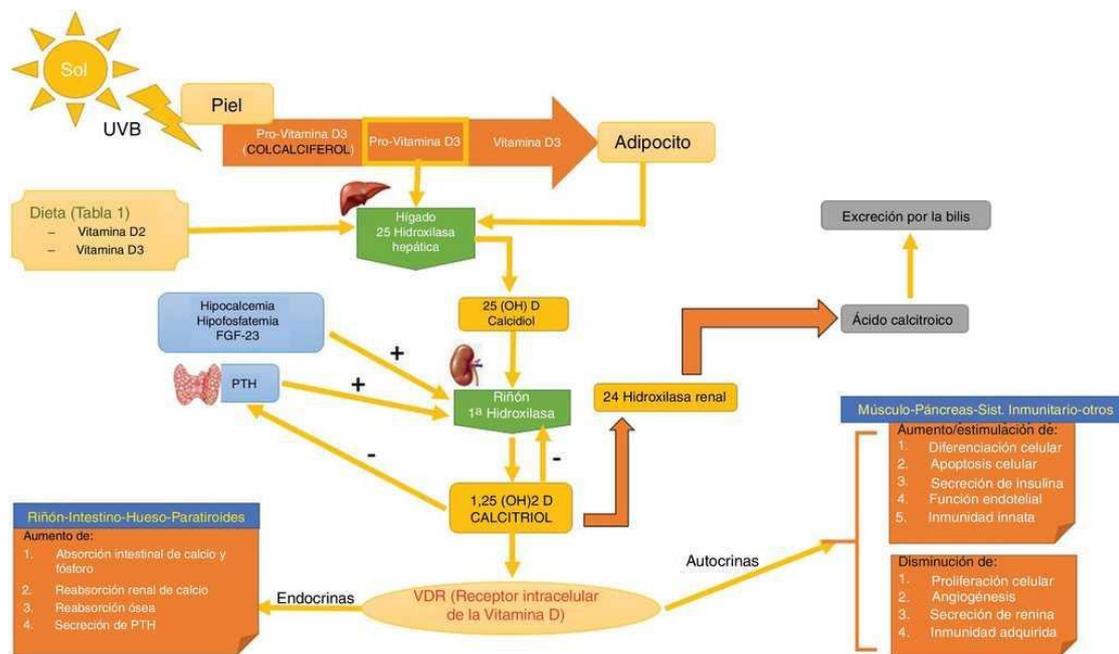
Actualmente la patogenia de la enfermedad no está completamente aclarada, si bien se han realizado numerosos avances en los últimos años. Se piensa que existe una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales involucrando la inmunidad innata y adaptativa. Es de importancia capital destacar el papel del interferón- α (IFN- α) en la fisiopatología de la enfermedad. Esta molécula es capaz de inducir la síntesis de proteínas tales como CXCL10, que se ha encontrado sobreexpresada en las biopsias de pacientes con LEC. También se ha encontrado un aumento de células dendríticas plasmocitarias en estas muestras, las cuales se encargan fundamentalmente de la producción de este IFN- α ., así como un aumento en la expresión de los ligandos de CXCL10 ⁽³⁾. Recientemente también se ha visto involucrado el interferón- γ (IFN- γ), molécula encargada de diferenciar a la subpoblación de linfocitos T CD4+ en Th1, que a su vez activan y amplifican la respuesta inmunitaria ⁽⁴⁾.

En este contexto, se ha considerado la radiación ultravioleta (UV) como uno de los principales desencadenantes del LEC, hecho que explica la fotosensibilidad que manifiestan los pacientes con lupus. Entre sus acciones a nivel cutáneo destaca la apoptosis de queratinocitos, que pueden permanecer hasta 72 horas en la piel de los pacientes con LEC después de la exposición a la radiación UV ⁽⁵⁾. Esto provoca exposición de autoantígenos al otro lado de las membranas celulares, permitiendo su identificación y ulterior ataque por parte del sistema inmune. Además, induce la formación de citoquinas para reclutar macrófagos, células dendríticas y linfocitos. Estas acciones se traducen en la aparición de lesiones a nivel cutáneo en los pacientes con LEC, que suele ocurrir a las 2-3 semanas de la fotoexposición ⁽¹⁾.

Por otro lado, la luz del sol constituye hasta el 90% de fuente de vitamina D mediante la fotoisomerización por parte de la radiación ultravioleta B (UVB) del 7-

dehidrocolesterol de la epidermis a precolecalciferol, el cual se transforma rápidamente a colecalciferol o vitamina D³ (6). La vitamina D³ aumenta linealmente durante un periodo de 30 minutos de exposición solar. Pasado este tiempo, se alcanza una fase de meseta en la que no se absorbe más vitamina D, por lo que las quemaduras solares no se traducen en ningún caso en aumento de síntesis. Las cremas de protección solar -entre otras medidas de fotoprotección- se encargan de atenuar principalmente el efecto de esta radiación UVB, por lo que un posible efecto adverso de su aplicación sería la disminución en la absorción de vitamina D (7).

El resto de la vitamina D³ (aproximadamente 10%) se obtiene mediante la dieta, siendo la yema de huevo o los pescados azules alimentos ricos en esta. Existe otra forma de vitamina D llamada ergocalciferol o vitamina D², presente en bajas concentraciones en vegetales. Tanto el ergocalciferol como el colecalciferol son hidroxilados a nivel hepático a calcifediol (25-hidroxivitamina D o 25(OH)D) para sufrir una segunda hidroxilación en el riñón transformándose en calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D), que es metabólicamente activo. Desde el año 2009 se han consolidado los valores de 25(OH)D como mejor parámetro de evaluación de la vitamina D (6). La Figura 1 sintetiza todo este proceso de síntesis de la vitamina D.



Actas Dermosifiliogr. 2019;110:262-72

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D (6)

Hay que aclarar que la melanina presente en los queratinocitos es capaz de absorber la radiación UV. Esto condiciona que aquellas poblaciones que habitan en latitudes más altas tiendan a presentar fototipos más claros (I y II de Fitzpatrick) con el objetivo de maximizar la poca radiación que reciben, mientras que aquellas poblaciones provenientes de zonas más cercanas al ecuador necesiten fototipos más oscuros (V y VI de Fitzpatrick). Como contrapartida a este fenómeno adaptativo, este último grupo tenderá al déficit de vitamina D en caso de no recibir la luz solar adecuada, lo que se produce frecuentemente hoy en día debido a los movimientos migratorios ⁽⁸⁾.

La vitamina D es una hormona esteroidea conocida principalmente por sus funciones en relación con la homeostasis del calcio y, subsecuentemente, con el metabolismo óseo. No obstante, el receptor de vitamina D es ubicuo en el organismo, de forma que en los últimos años los niveles de esta vitamina también se han relacionado con la salud cardiovascular, el cáncer y, especialmente, la respuesta inmunitaria, con claras funciones antiinflamatorias (ver Figura 1). Ciertos autores han sugerido que el déficit de vitamina D provoca una disminución de la tolerancia inmunológica, generando diversos autoanticuerpos en individuos genéticamente predispuestos ⁽⁹⁾. En efecto, se ha asociado la insuficiencia y deficiencia en sus niveles con enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo I, la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso, tanto cutáneo como sistémico ⁽⁴⁾.

Según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) es necesario un aporte de vitamina D de 400 UI diarias durante el primer año de vida, de 600 UI diarias entre 1 a 70 años y de 800 UI al día en mayores de esta edad. La Figura 2 resume estas recomendaciones, añadiendo el límite superior de ingesta diario según el IOM ⁽⁶⁾.

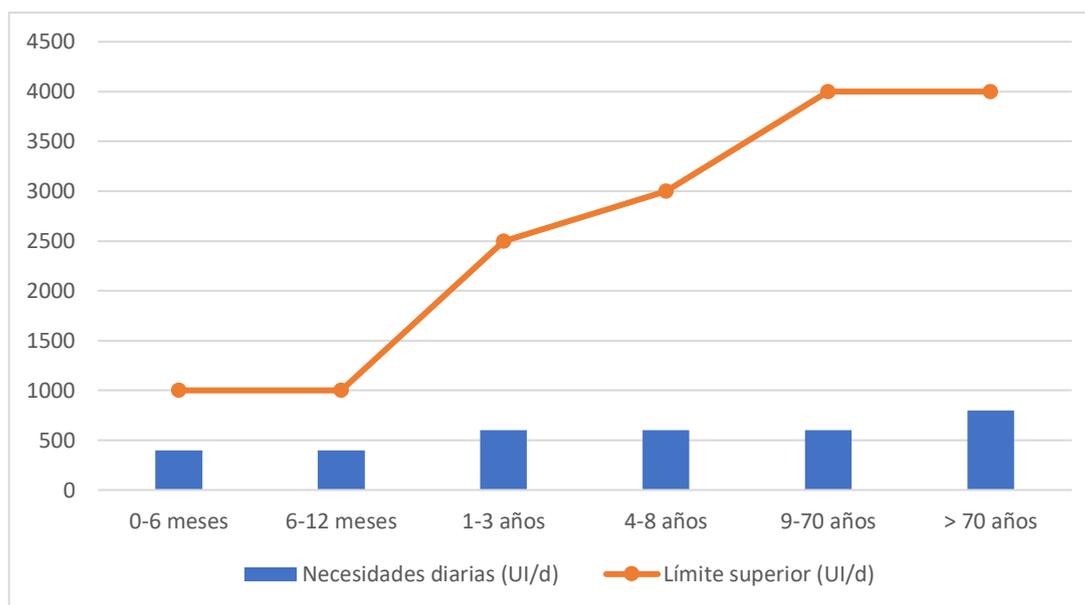


Figura 2. Recomendaciones de ingesta de vitamina D según el IOM ⁽⁶⁾ (imagen de elaboración propia).

Conviene aclarar asimismo que no existen valores universales en la definición de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, por lo que para esta revisión utilizaremos los límites más usados en la mayoría de los artículos, refiriéndose a insuficiencia los valores comprendidos entre 20 y 30 ng/mL, a deficiencia inferiores a 20 ng/mL y a deficiencia severa a < 10 ng/mL.

A pesar de que la exposición solar represente la mayor fuente de vitamina D, esta cifra puede verse aumentada mediante alimentos enriquecidos en ella o aportes complementarios directos. Este enfoque es especialmente importante en aquellas personas que por su condición de fotosensibilidad evitan la exposición solar, tal y como ocurre en la población con LEC. Por consiguiente, algunos autores se han preguntado si una suplementación con vitamina D permitiría mejorar sus niveles y si, en consecuencia, esta estrategia tendría repercusiones a nivel de la actividad lúpica de estos pacientes ⁽⁸⁾.

Los objetivos de este estudio son realizar una revisión sistemática para determinar:

1. Si existe deficiencia o insuficiencia de vitamina D en pacientes con LEC en relación con la población sana.
2. Si la suplementación con vitamina D aporta mejorías clínicas y/o analíticas en los pacientes diagnosticados de LEC

3. Si existe algún grupo de población dentro de los pacientes con LEC que se beneficiaría más de esta potencial suplementación.

2 - MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática ha sido desarrollada de acuerdo con las directrices y sugerencias del programa CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*) y la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*). Además, hemos seguido las recomendaciones del Curso de Revisiones Sistemáticas de la *John Hopkins University* disponible en COURSERA, una plataforma online fundada en el año 2012 por profesores de la Universidad de Stanford.

Criterios de elegibilidad

Se han incluido estudios que evaluaran los niveles séricos de vitamina D, la suplementación de esta y su potencial efecto en pacientes adultos (mayores de 18 años) tanto controles como casos diagnosticados de lupus eritematoso cutáneo (agudo, subagudo, crónico o tumidus), de cualquier género y etnia, sin restricciones según la zona geográfica o momento temporal. El diagnóstico de LEC de todos los pacientes incluidos en esta revisión debía haber sido confirmado por biopsia. No se excluyó por presencia de LES concomitante.

Búsqueda de datos

La búsqueda de artículos empleados para la realización de esta revisión sistemática se inició en los buscadores especializados en revisiones sistemáticas Cochrane Library y TripDataBase, continuando con las bases de datos habituales (MEDLINE, EMBASE, SCIENCEDIRECT, SciELO, UpToDate y LILACS). Además, se recurrió a las herramientas virtuales dispuestas por la Universidad de Alcalá mediante Buscador (colección impresa y audiovisual, recursos electrónicos y repositorio e-Buah) con el fin de incorporar a la revisión otros estudios no publicados en el Index Medicus u otras bases de datos (la denominada "literatura gris"): tesis doctorales, informes de la industria farmacéutica, etc.

En este contexto, se utilizaron las palabras clave mediante términos MeSH o términos libres combinados con los operadores booleanos pertinentes, consistiendo la

misma en: ``cutaneous lupus`` OR ``cutaneous lupus erythematosus`` AND ``vitamin D`` OR ``ergocalciferol`` OR ``cholecalciferol``.

Proceso de selección de los estudios y extracción de los datos

Con el fin de justificar la selección bibliográfica, el método PRISMA recomienda la realización de una pregunta que incluya el Problema de salud, la Intervención a realizar, el Comparador y el resultado (PICO): ¿Se debe suplementar con vitamina D a los pacientes con lupus eritematoso cutáneo? Esta pregunta se ilustra a continuación (ver figura 3):

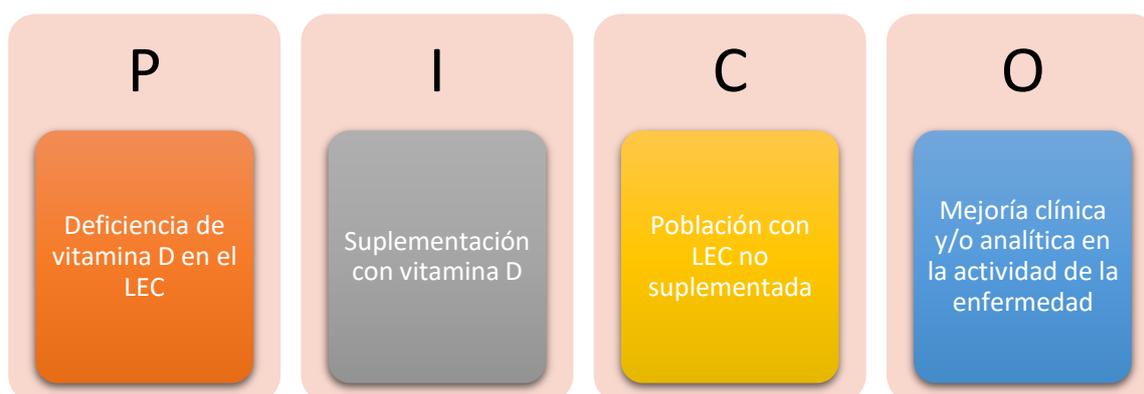


Figura 3. Pregunta PICO (elaboración propia)

Para contestar a esta cuestión, en esta revisión han sido incluidos estudios transversales, de casos y controles, de cohortes, ensayos clínicos, capítulos de libros, guías de práctica clínica y tesis doctorales en relación con el lupus eritematoso cutáneo y la vitamina D. Además, en vista de la ausencia de revisiones sistemáticas publicadas en la literatura sobre el LEC y la vitamina D, también se han incluido aquellas revisiones sistemáticas sobre el LES y la vitamina D que pudieran ser útiles para el entendimiento del papel de esta vitamina en el LEC.

Ninguno de los estudios utilizados para este trabajo fue excluido por lenguaje o revista de publicación. Las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados fueron revisadas para rescatar otros estudios potencialmente incluíbles en esta revisión. Tras la búsqueda exhaustiva en las fuentes citadas se obtuvo un total de 209 registros, de los cuales se procedió a eliminar 47 de ellos por haber sido publicados hace más de 25 años y otros 26 por inelegibilidad mediante las herramientas de búsqueda provistas por la Universidad de Alcalá y el Hospital Ramón y Cajal. De los 136 registros seleccionados, se excluyeron 62 por título. A continuación, se volvieron a revisar los estudios

descartados y se rescataron 15 de ellos, sometiéndose un total de al cribado de elegibilidad mediante eliminación de dobles (n = 66) y evaluación de su título y *Abstract* (n = 42), lo que redujo la cifra a 28 trabajos. Este proceso de selección se muestra en el siguiente diagrama de flujo (ver Figura 4):

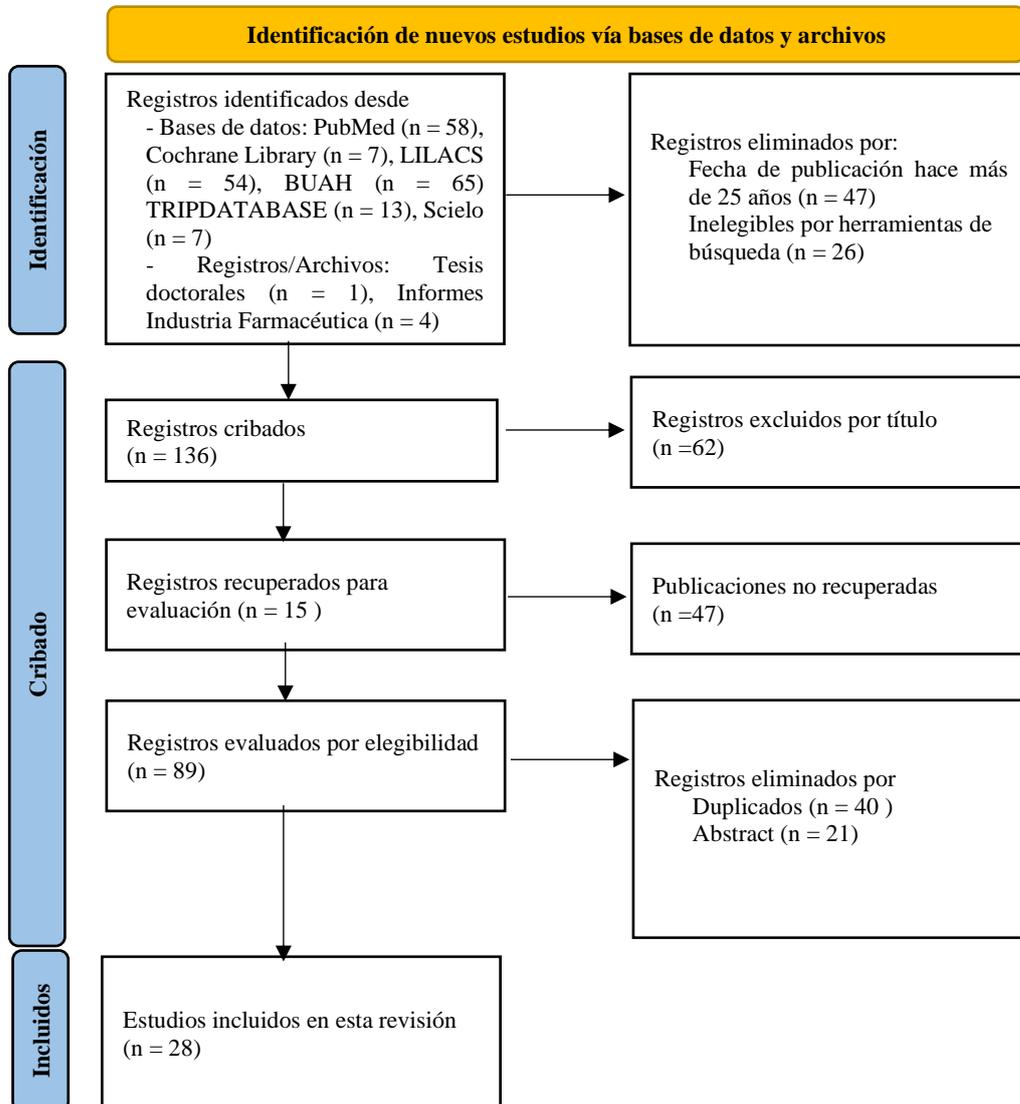


Figura 4. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de estudios para esta revisión sistemática según el modelo PRISMA (elaboración propia).

De los 28 estudios incluidos en esta revisión, solamente 7 de ellos evalúan de forma específica el estatus de vitamina D y/o la suplementación de la misma en pacientes con LEC. Sus características principales se muestran en la Tabla 1.

Autores	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Renne et al. (2008)	N = 27 LEC siendo 14/27 LECC y 13/27 LECS (ninguno LES)	Niveles 25(OH)D Suplementación con 800 UI D3 + 3000 mg CaCO3 diarios	Ninguno	Deficiencia en n=11 (85%), siendo severa en n=3 (23%) en LECS y en n=9 (64%) en LECC, siendo severa en todos ellos.
Cusack et al. (2008)	N = 52 LEC	Niveles de 25(OH)D y comparación con cremas fotoprotectoras	Ninguno	Deficiencia de vitamina D en n=34 (65,4%), siendo severa en n=2 (3,8%). Asociación del déficit severo con conductas de evitación solar (p = 0,004) y en usuarios de cremas fotoprotectoras diarias (p = 0,042).
Heine et al. (2010)	N = 41 LEC siendo 31/41 LECS y 10/41 LECD	Niveles de 25(OH)D y comparación de suplementación previa en LEC tratados con prednisona	N = 25 controles	Deficiencia en n=35 (85,7%), severa en n=7 (17,2%) durante el verano y en n=40 (97,1%), severa en n=27 (65,7%) durante el invierno en LEC Deficiencia en n=3 (12%) durante el verano y n=18 (72%) durante el invierno en controles. 25(OH)D similares con (p = 0,75) o sin suplementación (p = 0,14)
Cutillas-Marco et al. (2010)	N = 55 LEC, ninguno LES	Niveles de 25(OH)D y otros parámetros (uso de fotoprotectores, exposición solar diaria, hábito tabáquico, etc.)	N = 37 controles	Deficiencia en n=52 (94,5%), siendo severa en n=6 (10,9%) en LEC Deficiencia en n=25 (67,6%), siendo severa en n=1 (2,7%) en controles
Word et al. (2012)	N = 51 LEC siendo 25/51 AA y 11 también LES, y 26/51 CH y 16 también LES	Niveles 25(OH)D	N = 50 controles siendo 26/50 AA s y 24/50 CH	Deficiencia n=12 (48%) en AA y en 10 (38,5%) CH con LEC Deficiencia en n=12 (46,2%) AA y n=5 (20,8%) CH controles
Cutillas Marco et al. (2014): 1ª parte del estudio	N= 60 pacientes	Niveles 25(OH)D y otros parámetros	N = 117 controles	Los pacientes con LEC mostraron 3 veces más riesgo de presentar déficit de vitamina D (OR 3,5, IC95% 1,8-6,7). La edad mayor de 50 años (p = 0,02), la historia de 5 años de enfermedad (OR 3,1 IC 1,03 – 9,3, p=0,32) y la terapia con antimaláricos (21±9 ng/mL vs 14±6 ng/mL, p=0,04) se relacionaron con niveles menores de 25(OH)D en el LEC.
Cutillas Marco et al. (2014): 2ª parte del estudio	N = 52 LEC N = 27/52 tratados	Suplementación con 1400 UI D + 1250 mg CaCO3 diarios durante 40 días seguidos de 400 UI D3 + 1250 mg CaCO3 durante 1 año	N = 25/52 controles LEC	Mejoría de 17 ng/mL tras la suplementación (de 17 ± 7 a 30 ± 9) 60% alcanzaron niveles superiores a 30 ng/mL (p=0,001). CLASI A de 2,7 ± 2,9 a 0,9 ± 1,4 (p = 0,003) en tratados vs de 1,4 ± 1,6 a 2,2 ± 2,4 (p = 0,26) en controles. Número de exacerbaciones en tratados de 118 ± 153 a 56 ± 114 (p = 0,009) en tratados vs de 82 ± 123 a 65 ± 112 en controles
Grönhagen et al. (2016)	N = 87 LEC 18/87 también LES	Medición niveles 25(OH)D y análisis de otras medidas (fumar, sexo, LES concomitante, fotoprotectores, etc.)	N = 79 controles, 68 voluntarios, 10 con acné y 1 con urticaria espontánea crónica	Déficit de vitamina D en n=44 (51%) de los LEC y en el n=58 (73%) de los controles (p < 0,01). Correlación entre los niveles de 25(OH)D y la exposición a la luz solar fue adecuada entre los controles (r = 0,25; p = 0,03)

Tabla 1. Resultados principales de los diferentes estudios incluidos en la revisión en relación con la población a estudio, intervención realizada, comparación en caso de que existiera y resultados obtenidos (elaboración propia). AA: afroamericanos. CH: caucásico-hispanos.

3 - RESULTADOS

El estudio de la vitamina D en el LEC parte de los resultados observados en los pacientes con LES a finales del siglo XX, que se generalizó por extensión al LEC a partir del año 2008. De hecho, en las últimas guías de tratamiento del LEC del Foro Europeo de Dermatología de 2019 se sugiere (no se recomienda) la suplementación con vitamina D en todos los pacientes con LEC⁽¹⁾.

El primer artículo que asoció niveles bajos de vitamina D y LES fue un pequeño estudio llevado a cabo en 1979 en Canadá. En él se midieron los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D₃ en 12 adolescentes con LES tratados con prednisona, demostrando niveles bajos en 7 de ellos. Con el fin de evitar la osteoporosis estos autores plantearon por primera vez la suplementación con vitamina D en los pacientes con lupus⁽¹⁰⁾. Más adelante, en los años 90 comienzan a describirse los efectos inmunológicos de la vitamina D en el organismo de tal forma que Muller et al.⁽¹¹⁾ publican en 1995 un artículo que analizó 21 pacientes con LES, 29 con artritis reumatoide y 12 con osteoartritis apareados por controles en una población de Dinamarca. De los 3 grupos ninguno mostró disminución en los valores de 1,25-(OH) D₃, si bien sí que se encontraron niveles de 25-OH D₃ disminuidos en la población con lupus, incidiendo nuevamente en la potencial necesidad de administración añadida de vitamina D en estos pacientes⁽¹¹⁾.

Más allá de estos estudios pequeños, es necesario llegar hasta el año 2005, momento en que Kamen et al.⁽¹²⁾ publican un estudio en el cual compararon los niveles de esta hormona en 123 pacientes con LES apareados con 240 controles en una población canadiense. Los niveles medios de 25(OH)D entre los casos fueron de 21,6 ng/mL, mientras que en los controles de 27,4 ng/mL siendo las diferencias estadísticamente significativas en la población caucásica ($p = 0,04$) pero no en la afroamericana ($p = 0,36$). Un 18% de los pacientes con LES mostró niveles críticos de vitamina D, siendo el mejor predictor de esto el daño renal con una OR 13,3 (2,3 – 76,7; $p < 0,01$) seguido de la fotosensibilidad con una OR 12,9 (IC 2,2 – 75,5; $p < 0,01$) Además, se apuntó que este

último subgrupo mostraba niveles significativamente más bajos (n = 138, media 15,9 ng/mL) en comparación con los caucásicos (n = 225, media 31,3 ng/mL) ⁽¹²⁾.

En el año 2019 se publicó una revisión sistemática de 34 estudios de casos y controles que aglomeró un total de 2265 pacientes con LES frente a 1846 controles sanos. Se demostró que los niveles de vitamina D eran significativamente menores entre la población con LES frente a los controles (-10,44, -13,85 a -7,03; p < 0,001), siendo estas diferencias especialmente notables en Asia (-13.75, -21.45 a -6.05; p = 0.0005), África (-16.15, -23.73 a -8.56; p < 0.0001) y residentes en latitudes menores a 37° (11.75, -15.79 a -7.70; p < 0.00001). El tratamiento con hidroxicloroquina, corticosteroides o inmunosupresores también se asoció a niveles menores de esta hormona (-16,46, -23,86 a -9,05; p < 0,0001) ⁽¹³⁾.

Sin embargo, el verdadero punto de partida en el estudio del LEC constituye un artículo publicado en 2008 donde se comparó a 14 pacientes con LEC discoide (LECD) y 13 con LECS, siendo todos ellos negativos para diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Los resultados mostraron niveles insuficientes en un 8% de los LECS y un 29% de los LECD y deficientes en un 85% de LECS y un 64% de los LECD, dentro de los cuales se encontró deficiencia severa entendida como niveles de vitamina D inferiores a 10 ng/mL en un 23% entre los LECS y un 43% de los LECD. No se observó ninguna relación entre los niveles de vitamina D y otros datos de la enfermedad, ni tampoco entre los casos recién diagnosticados de lupus (n=5) y los otros ⁽¹⁴⁾.

A continuación, en el año 2010 Heine et al. ⁽¹⁵⁾ publican un estudio observacional donde registraron los niveles de vitamina D en 41 pacientes con LEC confirmado por IFD siendo 31/41 LECS y 10/41 LECD medidos en épocas de alta exposición solar (julio/agosto) y en otras de falta de radiación UV (febrero/marzo). Mientras que los controles mostraron niveles más elevados de vitamina D en los meses de verano (deficiencia de vitamina D en un 10% en verano y en un 72% en invierno), los casos de LEC no se caracterizaron por esta fluctuación estacional (deficiencia de vitamina D en el 85,7% en verano y 97,1% en invierno, dentro del cual fue severo el 17,2% y el 65,7%, respectivamente). A pesar de que no llevaron a cabo ninguna intervención terapéutica, sí que retoman la idea de monitorizar los niveles de vitamina D séricos para evaluar la

eficacia de una potencial suplementación con el fin de evitar la sobredosis y asegurar concentraciones suficientes de vitamina D en el organismo.

En este mismo año se publica otro artículo descriptivo que valoraba los niveles de vitamina 25(OH)D en una población valenciana, que por su localización está altamente expuesta a radiación UV durante todo el año. Para este estudio se consideraron solamente pacientes diagnosticados de LEC desde hace más de un año según criterios clínicos, analíticos e histológicos; excluyéndose a todos aquellos que cumplieran 4 criterios o más de LES según la clasificación del ACR o presentaran manifestaciones extracutáneas. En total se obtuvieron 55 LEC que fueron comparados con 37 controles. Además, se estudiaron otros parámetros cualitativos mediante un cuestionario en relación con el uso de fotoprotectores, exposición solar diaria, hábito tabáquico y fototipo Fitzpatrick, entre otros. También se realizó una estimación de la ingesta de vitamina D semanal con la dieta normal y se valoraron los niveles de 25(OH)D, calcio, fósforo, anticuerpos antinucleares (ANA), hormona paratiroidea intacta (PTHi) y complemento.

En su conjunto los pacientes con LEC mostraron unos niveles medios de 25(OH)D de $20,0 \pm 8,9$ ng/ml en comparación con los $23,8 \pm 7,5$ ng/mL de los controles, siendo los resultados estadísticamente significativos ($p = 0,03$). Los pacientes con LEC mostraron una OR de 4,2 (1,0-17,4) de padecer insuficiencia de vitamina D en comparación con los controles, tendencia que se veía acrecentada en los más ancianos ($r = -0,21$) aunque no de forma estadísticamente significativa ($p = 0,12$). Por otro lado, se observaron niveles de PTH altos con niveles séricos más bajos de 25(OH)D ($r = -0,27$; $p = 0,05$). No se asoció la insuficiencia de 25(OH)D con ningún otro factor como historia de más de 10 años de enfermedad lúpica ($p = 0,59$), autoanticuerpos ($p = 0,79$), más de 180 días de lesiones activas en el último año ($p = 0,38$), piel clara ($p = 0,79$) o más de 2 horas de exposición solar diaria en exteriores ($p = 0,59$).

Por otra parte, aquellos pacientes que se encontraban con suplementación previa al inicio del estudio, mostraron niveles más altos de vitamina D, aunque igual que ocurrió con los anteriores parámetros, no de forma estadísticamente significativa ($p = 0,11$). El tratamiento con hidroxiclороquina se consideró predictor de niveles deficientes de vitamina D con una OR de 7,9 (0,9-8,8; $p = 0,11$)⁽¹⁶⁾.

En 2014 Cutillas Marco et al.⁽¹⁷⁾ volvieron a llevar a cabo un estudio en población valenciana sobre los niveles de 25(OH)D en el LEC, pero esta vez con un número de

pacientes controles mucho mayor y administrando un tratamiento de suplementación a una parte los pacientes con LEC (estudio de casos y controles). Previo a ello, compararon los niveles de 25(OH)D de sus 60 pacientes con LEC con los de 117 controles y encontraron que los pacientes con LEC presentaban valores mucho menores de 25(OH)D ($19,9 \pm 8,7$ ng/mL) que los controles sanos ($26 \pm 7,7$ ng/mL) de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Ajustados por edad, tabaco, exposición solar y uso de fotoprotectores, los paciente con LEC presentan el doble de riesgo de ser deficientes en vitamina D (OR 2,3 IC 95% 1,2 – 5,8) que la población sana. Además, la edad ($p = 0,02$) y la historia de 5 años de enfermedad (OR 3,1 IC 1,03 – 9,3, $p=0,32$) se relacionaron en los pacientes lúpicos a niveles menores de vitamina D, aunque la historia de 5 años de forma no estadísticamente significativa. La terapia con antimaláricos también se asoció a niveles disminuidos de 25(OH)D (21 ± 9 vs 14 ± 6) ($p=0,04$). No se demostraron de forma estadísticamente significativa como factores de riesgo el hábito tabáquico ($p = 0,63$), la exposición solar diaria ($p = 0,63$), el tipo de lupus ($p = 0,94$), los autoanticuerpos ($p=0,69$).

Otro dato a considerar en la síntesis de la vitamina D es el color de piel. La población del estudio en Valencia variaba tan solo entre los fototipos Fitzpatrick I-IV, por lo que Word et al. ⁽¹⁸⁾ plantearon por primera vez un estudio en población de piel oscura (fototipos Fitzpatrick V-VI). De esta forma se compararon los niveles de 25OH(D) en 25 pacientes LEC y 26 controles, ambos grupos en población afroamericana, con 26 LEC y 24 controles caucásico-hispanos. Igual que en el estudio anterior se descartaron a todos aquellos pacientes que pudieran padecer LES (ANA positivos mayor de 20 UI), añadiendo esta vez como criterio de exclusión el tratamiento con prednisona a dosis mayores de 10 mg diarios, insuficiencia renal avanzada (FG < 30 mL/min) o daño hepático (ALT/AST > 40 UI/L). También se realizaron sendas extracciones en verano e invierno.

Entre los pacientes afroamericanos se informaron niveles de 25OH(D) similares tanto en la población control como en los que padecían LEC ($20,08 \pm 7,4$ ng/mL y $21,92 \pm 8,48$ ng/mL, respectivamente, $p = 0,62$), presentando a su vez insuficiencia un 48% de los LEC y un 46% de los controles ($p = 0,89$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos según la época del año, siendo los niveles medios en invierno $19,52 \pm 5,72$ ng/mL en afroamericanos con LEC y $19,84 \pm 7,84$ ng/mL en controles afroamericanos ($p = 0,91$), mientras que en verano $21,96 \pm 8,76$

ng/mL en LEC afroamericanos y $23,68 \pm 8,88$ ng/mL en controles afroamericanos ($p = 0,62$). No se encontró ninguna relación entre el nivel de actividad de la enfermedad medido por el CLASI y los niveles de 25OH(D) en la población afroamericana.

Por otro lado, dentro de los pacientes de piel más clara (fototipos I a IV) se observaron diferencias mayores entre los niveles de 25OH(D) de los pacientes con LEC ($23,76 \pm 8,4$ ng/mL) y los sanos ($28,20 \pm 10,26$ ng/mL) en comparación con los de piel más oscura ($p = 0,12$). Sin embargo, cuando se analiza por separado únicamente a los fototipos tipo I y II sí que mostraron unas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,02$) entre los LEC ($23,72 \pm 8,00$ ng/mL) y los controles ($35,28 \pm 14,76$ ng/mL). En total presentaron insuficiencia de vitamina D el 38% de los LEC y el 21% de los controles caucásico-hispanos. Una vez más, no se encontró relación entre el CLASI y los niveles de 25-OH(D).

En este estudio se llevó a cabo un análisis ANOVA entre el estado de la enfermedad (LEC vs normal), el color de piel (afroamericano vs caucásico-hispano, fototipo I/II vs fototipo V/VI) y la estacionalidad (verano vs invierno). Dentro del global de pacientes con LEC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de 25OH(D) bien analizados como pacientes afroamericanos vs caucásico/hispanos ($p = 0,008$) o bien por fototipo I/II vs V/VI ($p = 0,01$), con niveles mayores para los caucásicos y para los fototipos más claros. Además, los pacientes afroamericanos mostraron niveles menores de 25OH(D) que los sujetos de piel más clara cuando se analizó según la estación y el estado de la enfermedad ($p = 0,003$).

En cuanto a los hábitos de estilo de vida dentro de la población afroamericana, es conveniente señalar ciertos aspectos. En primer lugar, la población con LEC era más proclive a la fotoprotección ($2,6 \pm 0,9$) que los controles ($2,0 \pm 0,6$) según los niveles SPH usados ($p = 0,002$). Sin embargo, a pesar de que la suplementación con vitamina D apenas mostró diferencias (24% LEC vs 26% controles, $p = 0,87$), los pacientes con LEC mostraron una tendencia mayor a introducir alimentos enriquecidos en vitamina D en su dieta que los controles normales (64% LEC vs 39% controles, $p = 0,08$). El resto de factores como suplementación adicional con calcio o con complejos multivitamínicos o las horas de fotoexposición al día no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

En contraste, dentro del grupo caucásico/hispano, los pacientes con LEC también eran más propensos a la fotoprotección ($3,0 \pm 0,7$) que los controles sanos ($2,3 \pm 0,5$) según los niveles SPH ($p = 0,0005$). A diferencia del grupo afroamericano, los controles de fototipo más claro recibían durante más tiempo la luz del sol que sus compañeros del grupo de LEC ($p = 0,04$)⁽¹⁸⁾.

Algunos autores también decidieron estudiar si la fotoprotección mediante cremas solares era determinante en la reducción de los niveles de 25(OH)D. Por ello, Cusack et al.⁽¹⁹⁾ midieron los niveles de 25(OH)D en 52 pacientes diagnosticados de LEC durante los meses de verano en relación con diversos factores de fotoexposición. Se detectaron unos niveles medios de 25(OH)D de $25,21 \pm 9,21$ ng/mL, siendo insuficientes o deficientes en 35 de ellos (65,4%). Se obtuvieron niveles inferiores a 10 ng/mL en 2 de estos pacientes (3,2%) y se demostró de forma estadísticamente significativa que la deficiencia severa entre aquellas personas que evitaron la luz del sol ($p = 0,004$) y entre aquellos que utilizaron cremas fotoprotectoras diarias ($p = 0,042$)⁽¹⁹⁾.

El último estudio de relevancia con respecto al déficit de vitamina D en el LEC fue publicado en el año 2016 por Grönhagen et al.⁽²⁰⁾ En él participaron 87 pacientes diagnosticados de LEC y 79 controles procedentes ambos de una población asiática. Se encontraron niveles inadecuados de vitamina D en el 51% de los LEC y en el 73% de los controles ($p < 0,01$), siendo los niveles medios de vitamina D mayores en los casos (20,2 ng/mL) que en los controles (17,0 ng/mL) ($p < 0,01$), lo que fue especialmente relevante en las mujeres (19,9 ng/mL vs 15,4 ng/mL; $p = 0,0001$). La correlación entre los niveles de vitamina D y la exposición a la luz solar fue adecuada entre los pacientes controles ($r = 0,25$; $p = 0,03$), hecho que no ocurrió en los pacientes lúpicos. Además, se estudiaron una serie de factores como la edad, el sexo, la etnia, el hábito tabáquico, la presencia de LES concomitante, la positividad en los ANA, el uso de cremas solares, el índice CLASI o el uso de fármacos como corticosteroides o antimaláricos, concluyendo que ninguno explicaba las diferencias entre los pacientes con LEC con niveles adecuados de vitamina D y aquellos con deficiencia.

En conjunto, se han evaluado en los 28 estudios incluidos en esta revisión sistemática un total de 681 pacientes (383 con LEC vs 308 controles). A continuación, se expone un gráfico con los valores absolutos de los diferentes estudios desglosados por fototipo comparativamente con casos y controles. Para su elaboración se han obviado los

pacientes del estudio de Cutillas Marco et al. ⁽¹⁷⁾ de 2014 por no disponer de los valores absolutos de los pacientes de dicho estudio (60 casos y 117 controles). En total, 232 (74%) presentaron déficit de vitamina D, y de los 191 controles, 103 (53,9%) fueron deficientes en vitamina D. No obstante, las diferencias son mucho mayores al desglosar por fototipo. De los pacientes con fototipo V/VI, 56 de los 112 casos con LEC tuvieron deficiencia de vitamina D frente a los 70 de los 105 controles (66,7%). De los pacientes con fototipo I a IV, 156 de los 201 (75,1%) mostraron déficit de vitamina D, mientras que tan solo 33 de los 86 controles (33,4%) fueron deficientes. Estos datos se muestran en la Figura 5. ^(15,17-21)

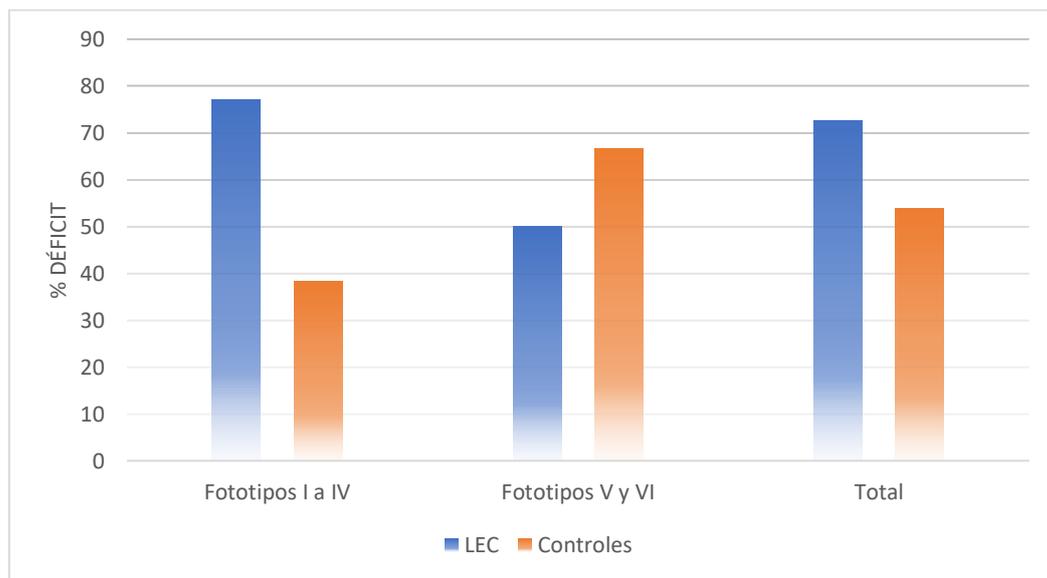


Figura 5. Gráfico comparativo del porcentaje de déficit de vitamina D según el fototipo de Fitzpatrick (elaboración propia)

Una vez presentados los resultados de los diferentes estudios en relación con la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la población con LEC, a continuación, se disponen los datos relacionados con de la suplementación en la población lúpica. Como es de esperar y tal y como ocurría anteriormente, esta parte también ha sido más estudiada en la población con LES. En una cohorte de 80 pacientes diagnosticados de LES, se administró durante 24 meses 600 UI de vitamina D al día si los niveles de 25(OH)D eran menores de 30 ng/mL y 800 UI si inferiores a 10 ng/mL, demostrándose un aumento en los niveles en ambos grupos (de 16,6 a 23,6 ng/mL, $p < 0,001$; 6,4 - 20,1 ng/mL, $p = 0,001$, respectivamente), pero sin repercusión en la actividad de la enfermedad medida según el índice Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ⁽²²⁾.

Por su parte, Petri et al. ⁽²³⁾ llevaron a cabo una cohorte con 1006 pacientes con LES, de la cual 746 presentaban niveles menores de 40 ng/mL, porcentaje aun mayor en afroamericanos (85%; $p < 0,0001$). Se administraron 50.000 UI de vitamina D2 semanalmente junto con 400 UI diarias de vitamina D3 con calcio, lo que se tradujo en una mejoría del SLEDAI en 0,2 (0,02 – 0,41; $p = 0,032$) y de la proteinuria en un 2% (0,01 – 0,03; $p = 0,0001$) por cada aumento de 20 ng/mL de 25(OH)D ⁽²³⁾.

Retomando el primer estudio del LEC de Renne et al. ⁽¹⁴⁾, la segunda parte del mismo consistió en una intervención terapéutica mediante suplementación con 800 UI de colecalciferol en combinación con 3000 mg de carbonato cálcico diarios. A pesar de que el único parámetro en cuanto a la actividad de la enfermedad que se vio modificado después del tratamiento fue la fatiga, el estudio concluye sugiriendo la implementación de una monitorización de los valores de vitamina D como estrategia de control de la enfermedad del LEC, tal y como se había venido recomendando en los últimos años en el LES.

Algunos trabajos no llevaron a cabo intervenciones de suplementación, pero sí evaluaron la ingesta adicional de vitamina D que ya estaban realizando algunos pacientes. En el estudio de Cusack et al. (2008) 21 de los 52 pacientes analizados consumían por lo menos 400 UI de vitamina D3 junto con 500 mg de calcio. Se encontraron niveles séricos superiores de vitamina D en aquellos pacientes en suplementación (29.84 ng/mL vs en no suplementados 23,0 ng/mL, $p = 0,015$).

En el ya citado estudio de Heine et al. ⁽¹⁵⁾ de 2010, los pacientes ingerían una dosis media de 877 ± 77 UI de vitamina D. Sorprendentemente, no se encontraron menos casos de insuficiencia entre aquellos pacientes que se suplementaban en comparación con los que no lo hacían (valores en invierno: $7,88 \pm 5,28$ ng/mL vs $6,8 \pm 4,48$ ng/mL, $n = 13$ y $p = 0,75$; valores en verano: $14,24 \pm 5,16$ ng/mL vs $12,4 \pm 4,76$ ng/mL, $n = 21$ y $p = 0,14$, respectivamente), si bien hay que tener en cuenta que estos pacientes 19 de los 41 se encontraban también en tratamiento con prednisona. Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Por otra parte, Cutillas-Marco et al. ⁽¹⁷⁾ unos años más tarde (en 2014) llevaron a cabo un nuevo estudio con la población de 2010. Se les administró un tratamiento diario de 1400 UI de colecalciferol junto con 1250 de carbonato de calcio durante 40 días, que se continuó con 400 UI de colecalciferol y la misma dosis de carbonato de calcio durante

1 año. Se compararon los resultados con un grupo control al que no se le administró ninguna terapia de suplementación. En el grupo de tratamiento la suplementación mostró mejoría significativas a nivel clínico según el Cutaneous Lupus Area and Severity Index (CLASI) A (de $2,7 \pm 2,9$ a $0,9 \pm 1,4$; $p = 0,003$), aunque no según el CLASI D (de $0,4 \pm 1,0$ a $0,6 \pm 1,3$; $p = 0,26$). En el grupo control estos parámetros no mostraron un cambio significativo, ni mediante el CLASI A (de $1,4 \pm 1,6$; $p = 0,18$) ni mediante el CLASI D ($0,8 \pm 2,0$ a $0,9 \pm 2,0$; $p = 0,33$) (ver Figuras 6, 7 y 8). Aunque no de forma estadísticamente significativa, la suplementación demostró una disminución del CLASI 2,3 veces más que en el grupo control ($p = 0,49$).

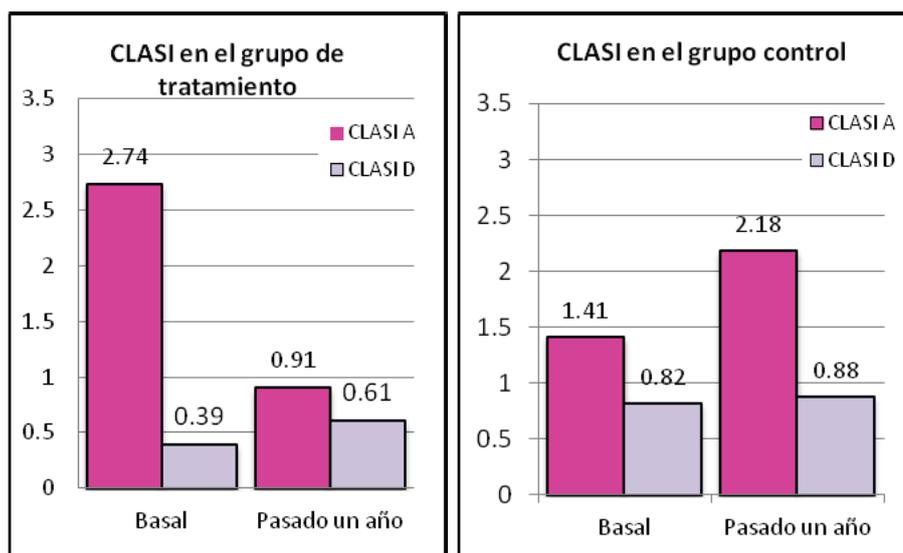


Figura 6. Cambios cutáneos medidos según el índice CLASI A y D en el grupo de suplementación en comparación con el grupo tras un año ⁽⁸⁾

En cuanto a la mejoría analítica, los pacientes que recibieron la suplementación vieron sus niveles de vitamina D incrementados en 13 ng/mL (de 17 ± 7 a 30 ± 9 con $p=0,001$). De los pacientes tratados, 27 presentaban niveles por debajo de 30 ng/mL, alcanzando 16 de ellos (60%) niveles mayores a esta cifra después de la suplementación, aunque 11 no mejoraron hasta estos valores.

En esta misma línea se encontró un descenso mayor en el número de exacerbaciones por año en el grupo de suplementación ($2,8$ a $1,7$; $p = 0,17$) que en el no tratado ($2,0$ a $1,7$; $p = 0,37$). El número de días con lesiones activas descendió también de forma estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento (118 ± 153 a 56 ± 114 ; $p = 0,009$), lo que no ocurrió en el control (82 ± 123 a 65 ± 112 ; $p = 0,37$). Estos datos concuerdan con la sensación de mejoría de su enfermedad en comparación con el año

anterior que sintieron el 59% de los pacientes del grupo de suplementación en comparación con el 24% de los del control y, más aún, ninguno de los tratados frente el 16% de los tratados pensaron que su estado había empeorado ($p = 0,01$). ⁽¹⁷⁾



Figura 7. Paciente con LEC previo al tratamiento de suplementación con vitamina D (imagen cedida por la cortesía de la Dra. Cutillas Marco).



Figura 8. Paciente con LEC después del tratamiento de suplementación con vitamina D (imagen cedida por la cortesía de la Dra. Cutillas Marco).

En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento, es bien conocida en la literatura la toxicidad por vitamina D a partir de niveles de 200 ng/mL séricos (ingestas superiores a 10.000 UI/día de vitamina D), si bien la mayoría de las instituciones abogan por no superar los 125-150 ng/mL. Entre los síntomas encontramos anorexia, disminución del peso, calcificación de los vasos, problemas de la conducción cardíacos o hipercalciuria con nefrocalcinosis ⁽⁶⁾. Sin embargo, en el estudio de Cutillas-Marco et al. ⁽¹⁷⁾ solamente un paciente experimentó aparición de prurito, que se solucionó añadiendo antimaláricos, sin abandonar la suplementación. En los estudios realizados en LES tampoco se encontraron efectos adversos severos reseñables ⁽¹³⁾.

Por otro lado, dentro del estudio realizado por Grönhagen et al. ⁽²⁰⁾ en 2016 expuesto anteriormente, un 24% de los pacientes con LEC se encontraban en tratamiento con vitamina D, con una ingesta media de 369 UI diarias durante una media de 14 meses. Además, un 9% recibía tratamiento con corticosteroides orales, un 29% con antimaláricos y un 23% con ambos tipos de fármacos. Pese a la suplementación, no existieron diferencias significativas entre estos pacientes y aquellos que no se suplementaban.

4 - DISCUSIÓN

En primer lugar, es necesario comentar que a diferencia de lo que ocurre en el LES, la forma cutánea de la enfermedad no ha dispuesto de un instrumento o escala para medir criterios de gravedad hasta la aparición de la escala CLASI.

A pesar del pequeño tamaño muestral analizado en el artículo de 2008, los autores llegaron a una conclusión más allá de la mera existencia de déficit de vitamina D en esta población al determinar que aquellos pacientes diagnosticados recientemente de LEC presentaban los mismos niveles de vitamina D que los más veteranos, que por su condición de fotosensibilidad tratan (o deberían haber tratado) de minimizar la exposición solar. En otras palabras, el hecho de que los pacientes diagnosticados desde hace más años de LEC evitaran la exposición al sol no implicó niveles más bajos en comparación con aquellos que no habían aplicado estas medidas. por lo que los mecanismos por los cuales se produce la deficiencia de vitamina D subyacen la mera falta de fotoexposición ⁽¹⁴⁾.

En esta misma línea apunta el estudio de 2010 de Heine et al. ⁽¹⁵⁾, donde se demostró que los pacientes con LEC presentaban déficit de vitamina D en cualquier época del año.. En efecto, Cutillas Marco et al. ⁽¹⁶⁾ confirma este hecho en ese mismo año también al probar esta deficiencia en un subgrupo con una fotoexposición de más de 2 horas diarias, incluso entre aquellos LEC que desestimaron las recomendaciones de uso de fotoprotección e ingesta apropiada diaria de vitamina D. Otros autores como Word et al. ⁽¹⁸⁾ o Grönhagen et al. ⁽²⁰⁾ llegaron también a esta conclusión al encontrar niveles de vitamina D bajos pese a exposición solar adecuada. Este hallazgo prueba que la exposición a la radiación UV no es suficiente para que estos pacientes generen vitamina D.

En cualquier caso, esto no implica que los pacientes con LEC sean completamente incapaces de producir vitamina D, sino que probablemente mantengan cierto grado de capacidad de síntesis cutánea, puesto que como bien demuestran Cusack et al. ⁽¹⁹⁾ el déficit en invierno fue mucho más severo que en verano. Además, los pacientes muestra niveles bajos de vitamina D, pero no indetectables, por lo que deben de ser capaces de poder llevar a cabo la transformación de los precursores en esta hormona, aunque de forma disfuncional. ⁽¹⁵⁾ A este respecto se podría plantear que la absorción intestinal pudiera ser la única fuente de vitamina D en estos pacientes. Sin embargo, esto no parece ser lo más verosímil debido a que las poblaciones estudiadas no tienden a introducir en su dieta alimentos enriquecidos en vitamina D. Esto se ha comprobado no solo en la población española, que por sus condiciones de latitud podrían permitirse no seguir estas instrucciones, sino también en otros de países con climas menos propicios como Alemania. ⁽⁸⁾

Es conveniente subrayar que el déficit de vitamina D en los pacientes con LEC parece más aplicable a la población de piel clara, tal y como Word et al. ⁽¹⁸⁾ comentan en su trabajo. En su estudio casi la mitad de los pacientes afroamericanos mostraron niveles insuficientes de vitamina D, tanto en el grupo control como en los pacientes con LEC; mientras que en el grupo de piel más clara estas diferencias fueron mucho mayores. Tal y como aseveran estos autores, el color de piel oscuro parece un factor más determinante en los niveles séricos de esta hormona que la propia enfermedad, lo que no ocurre en el grupo caucásico/hispano. ⁽¹⁸⁾

La importancia del fototipo y la raza en la síntesis de vitamina D también queda de manifiesto en el estudio de 2016 de Grönhagen et al. ⁽²⁰⁾ en pacientes asiáticos, que reveló niveles más bajos entre los pacientes controles que entre los enfermos de LEC. Este hecho se puede explicar por las conductas sociales de evitación solar propias de la población asiática, especialmente de las mujeres adultas, grupo que constituye el grueso de los pacientes con LEC. ⁽²⁴⁾ Además, existe una mayor prevalencia de déficit de 25(OH)D en la población asiática porque presentan unos fototipos oscuros de piel, siendo los niveles más bajos dentro de los indios y malayos (fototipos V y VI) en comparación con los chinos (fototipos III y IV). ⁽¹⁹⁾

Este concepto nos lleva hacia otra idea de relevancia: el uso de fotoprotectores y el posible déficit de vitamina D. Se estima que un protector solar con factor de protección solar (FPS) 15 reduce un 99% la síntesis de vitamina D in vitro. En esta misma línea Word et al. ⁽¹⁸⁾ afirman en su trabajo que los pacientes con LEC presentan unos niveles de vitamina D menores debido a un mayor uso de fotoprotectores, considerándolo incluso como el factor de estilo de vida más importante en el descenso de sus niveles. A pesar de haber sido esto demostrado de forma estadísticamente significativa por parte de los investigadores, esta afirmación resulta controvertida, pues numerosos estudios han demostrado que el uso de cremas de protección solar por sí solo no disminuye los niveles de vitamina D ⁽⁷⁾. Esto parece explicarse porque la aplicación de estos productos no suele ser óptima, llevándose a cabo normalmente ante exposiciones de luz solar intensas y duraderas. Además, se pueden utilizar otras estrategias de fotoprotección (gorro, ropa, etc.), por lo que no se puede achacar este resultado y el de otros trabajos como el de Cusack et al. ⁽⁷⁾ únicamente al uso de fotoprotectores. De cualquier forma, la fotoprotección está demostrada desde hace mucho tiempo como una estrategia imprescindible entre los pacientes con LEC para evitar la aparición de lesiones y la progresión de su enfermedad. ⁽²⁵⁾

La evidencia actual sostiene que los únicos factores que determinan déficit de vitamina D en la población con LEC son la edad mayor de 50 años y la toma concomitante de hidroxiclороquina y/o corticosteroides. Cutillas Marco et al. ⁽¹⁷⁾ relacionan la senectud con la disminución en las concentraciones de los precursores de la vitamina D a nivel cutáneo que se experimentan con la edad (descenso del 50% aproximadamente de 7-dehidrocolesterol desde la adolescencia hasta la ancianidad). Además, los hábitos de vida asociados al envejecimiento (limitación en el movimiento, vida en residencias, etc.)

impiden una correcta exposición a la luz solar. No está clara la relación entre el tabaco y el LEC, si bien en población sana está demostrado que reduce los niveles de 25(OH)D.⁽²⁰⁾

En cuanto a la suplementación, los resultados obtenidos hasta la fecha en el LES permiten concluir que la suplementación con vitamina D es una terapia esencial en la forma sistémica de la enfermedad al presentar, al menos, un beneficio moderado en la actividad de la misma.⁽²⁶⁾

Sin embargo, el primer estudio en LEC llevado a cabo por Renne et al.⁽¹⁴⁾ en 2008 tan solo demostró una mejoría en un parámetro subjetivo como es la fatiga, resultado que puede estar fácilmente confundido por el potencial efecto placebo de la suplementación. Esto se debe a que hasta el año 2014 no existía una escala de gravedad para el LEC equivalente a la del LES; el reconocimiento internacional en este año de la escala CLASI, que ya se había creado en 2005, permitió empezar a definir de una forma más objetiva criterios de mejoría clínica en los pacientes con LEC. En el año 2018 el CLASI fue aceptado por unanimidad en la cuarta Conferencia Internacional del Lupus Eritematoso Cutáneo (ICCLE) como la forma preferida para evaluar la severidad de las lesiones cutáneas.^(27,28)

En vista de esto, Cutillas Marco et al.⁽¹⁷⁾ recurren a esta escala cuantitativa -entre otras medidas- para determinar de manera más objetiva esta mejora mediante la suplementación, demostrando descensos en la actividad medidos por el CLASI A, aunque no en el daño residual según el CLASI D. Esto último no tiene que ser considerado como un objetivo no resuelto por la suplementación, puesto que esta escala evalúa el grado de lesiones residuales sobre las que es complicado actuar, además de que los resultados del CLASI D no fueron estadísticamente significativos, pero sí los del CLASI A. Además, también se demostró una disminución en el número de días con lesiones activas, informado por los pacientes, lo que aparentemente corrobora la eficacia de la suplementación sobre la gravedad del LEC, aunque no se debe olvidar tampoco el potencial efecto placebo.

A pesar de la extrema rareza de efectos secundarios a la suplementación, esta no está exenta de riesgo. La toxicidad por vitamina D es una entidad bien descrita en la literatura con consecuencias severas en la salud. Sin embargo y tal y como se ha informado en el caso del LES, el no empeoramiento de la enfermedad en ningún paciente

unido a la práctica inexistencia de efectos secundarios -que si existen, son leves y reversibles- sugiere que la estrategia de suplementación debería ser implementada en todos los pacientes con LEC, posiblemente incluso en dosis superiores a las ya altas usadas por estos autores (1400 UI de vitamina D3).⁽¹³⁾ De hecho, el que Cutillas Marco et al.⁽¹⁷⁾ sí que encontrase mejoría clínica y analítica en su estudio con esa misma posología obedece probablemente al hecho de haber administrado previamente una dosis de carga de 1400 UI, que permitiría rellenar los depósitos de vitamina D rápidamente.⁽¹⁷⁾

Esta última idea es ratificada por Grönhagen et al.⁽²⁰⁾ en su estudio de 2016 en el que se observó como una dosis cercana a 400 UI durante 14 meses no se reflejó en un aumento de los valores de 25(OH)D. Esto probablemente se puede explicar debido, por una parte, a que casi un 60% de los pacientes estaban en tratamiento con corticosteroides y/o antimaláricos y, por otra, a una dosis insuficiente de suplementación. En esta misma línea se dirigen otros estudios como el de Heine et al.⁽¹⁵⁾ en el que la estrategia de suplementación de sus pacientes no mostró un aumento en los niveles de vitamina D en estos pacientes. Sin embargo, un 46,3% de estos pacientes también estaba en tratamiento con prednisona, la cual podría estar actuando como factor de confusión de nuestro análisis.⁽¹⁵⁾

Bajo nuestro punto de vista, considerar que la estrategia de suplementación no es eficaz tal y como comentan estos dos estudios es desacertado, al margen de que en ninguno de los dos estudios se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en este aspecto. A diferencia del trabajo de Cutillas Marco et al.⁽¹⁷⁾, ni el trabajo de Grönhagen et al.⁽²⁰⁾ ni el de Heine et al.⁽¹⁵⁾ estaban diseñados *ad hoc* para evaluar la suplementación de los pacientes con LEC; ellos se centraban en analizar el déficit de vitamina D en la población con LEC, pero en ningún momento se diseñó una estrategia de suplementación expresa para esta población similar a la de Cutillas Marco et al.⁽¹⁷⁾ En consecuencia, los investigadores han podido ser menos rigurosos en el análisis de la suplementación al haber introducido potenciales factores confusionales, como son los fármacos que consumían estos pacientes. Esto también es aplicable al estudio de Heine et al.⁽¹⁵⁾, aunque estos investigadores sí que demostraron mejorías con la suplementación. En efecto, probablemente Cutillas Marco et al.⁽¹⁷⁾ demostraron mejorías con la suplementación en parte al minimizar ciertas variables de confusión como la toma de hidroxiclороquina. De cualquier manera, esta controversia demuestra que se necesitan

más estudios para poder obtener resultados más concluyentes con respecto a la suplementación de vitamina D.

5 - CONCLUSIONES

A la luz de lo expuesto anteriormente, se obtienen las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con LEC presentan con mayor frecuencia niveles disminuidos de vitamina D en comparación con la población sana, siendo estas diferencias mucho más notables en el verano.
2. La suplementación es una estrategia segura y eficaz en dosis superiores a 400 UI, siendo recomendable una dosis de carga inicial de 1400 UI.
3. La suplementación adquiere especial relevancia en los pacientes en tratamiento concomitante con prednisona y/o hidroxicloroquina, así como en la población mayor de 50 años.
4. La fotoprotección es una práctica segura en el LEC y no se relaciona por sí sola con el descenso en los niveles de vitamina D, por lo que su uso es aconsejable como parte de su tratamiento habitual.

6 - BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J EUR ACAD DERMATOL* 2017;31(3):389-404.
- (2) Arévalo-Bermúdez MDP, Paradela S, Balboa-Barreiro V, Fonseca E. Cutaneous lupus erythematosus: factors related to cutaneous activity and damage in a cohort of 260 patients from A Coruña, Spain. *Lupus* 2020 Aug;29(9):1021-1030.
- (3) Mikita N, Ikeda T, Ishiguro M, Furukawa F. Recent advances in cytokines in cutaneous and systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 2011;38(9):839-849.
- (4) Hersh AO, Arkin LM, Prahalad S. Immunogenetics of cutaneous lupus erythematosus. *Curr Opin Pediatr* 2016 Aug;28(4):470-475.
- (5) Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, Beckmann-Welle M, Fehsel K, Martin-Villalba A, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum* 2006 Mar;54(3):939-950.
- (6) Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos. *Actas dermo-sifiliográficas* 2018;110(4):262-272.

- (7) Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol* 2019;181(5):916-931.
- (8) De Medicina D, Cutillas E, Directores M, Dra, Amparo M, Vila, et al. *Facultat de Medicina i Odontologia, Valencia* 2014.
- (9) da Silva Gomes, Priscila Maria. Lupus eritematoso cutáneo: análisis clinicos y de laboratorio. *Sustinere* 2015;3(1):3.
- (10) O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, Eisman JA, O'Gorman AM, Deluca HF. Reducen serum 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ levels in prednisone treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatrica*,1979;68(2):109-111.
- (11) Müller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sørensen OH, Thyman 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(4):397-400.
- (12) DI Kamen, Gs Cooper, H B. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *AUTOIMMUN REV* 2006;5:114-17.
- (13) Islam MA, Khandker SS, Alam SS, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(11):102392.
- (14) Renne J, Werfel T, Wittmann M. High frequency of vitamin D deficiency among patients with cutaneous lupus erythematosus [corrected]. *Br J Dermatol* 2008 Aug;159(2):485-486.
- (15) Heine G, Lahl A, Müller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol* 2010 Oct;163(4):863-865.
- (16) Cutillas-Marco E, Morales-Suárez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus* 2010 Jun;19(7):810-814.
- (17) 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):615-623.
- (18) Word AP, Perese F, Tseng L, Adams-Huet B, Olsen NJ, Chong BF. 25-Hydroxyvitamin D levels in African-American and Caucasian/Hispanic subjects with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2012;166(2):372-379.
- (19) 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 Oct;24(5):260-267.

- (20) Grönhagen CM, Tang MBY, Tan VWD, Tan KW, Lim YL. Vitamin D levels in 87 Asian patients with cutaneous lupus erythematosus: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(7):723-729.
- (21) Renne J, Werfel T, Wittmann M. High frequency of vitamin D deficiency among patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2008;159(2):485-486.
- (22) Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide M, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res* 2010;62(8):1160-1165.
- (23) 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 & Rheumatism* 2013;65(7):1865-1871.
- (24) Annie WC Kung, Ka-Kui Lee. Knowledge of vitamin D and perceptions and attitudes toward sunlight among Chinese middle-aged and elderly women: a population survey in Hong Kong. *BMC Public Health* 2006;6(226).
- (25) Chang J, Werth VP. Therapeutic options for cutaneous lupus erythematosus: recent advances and future prospects. *Expert Rev Clin Immunol* 2016 Oct;12(10):1109-1121.
- (26) Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun* 2016 Nov;74:73-84.
- (27) Chakka S, Krain RL, Concha JSS, Chong BJ, Merola JF, Werth VP. The CLASI, a validated tool for the evaluation of skin disease in lupus erythematosus: a narrative review. *Annals of translational medicine* 2021;9(5):431.
- (28) Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *Journal of investigative dermatology* 2005 Nov;125(5):889-894.

7 - AGRADECIMIENTOS

A Elena de las Heras, tutora de esta revisión, por el gran apoyo que ha sido para su realización. Gracias por instruirme en mi primer trabajo de investigación de una forma tan profesional y por la atención, la accesibilidad y la cercanía que me has mostrado desde el primer momento.

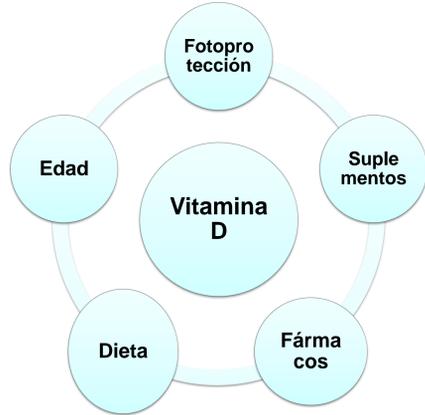
A Eugenia Cutillas Marco, autora de los trabajos más importantes incluidos en este TFG, por su asesoramiento y cercanía, que sin tener ningún papel en este trabajo ha sido un gran apoyo al haberme aportado información adicional de sus estudios como son las imágenes clínicas, entre otras cosas.

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN PACIENTES CON LUPUS CUTÁNEO

Departamento de Medicina y Especialidades Médicas,
Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá

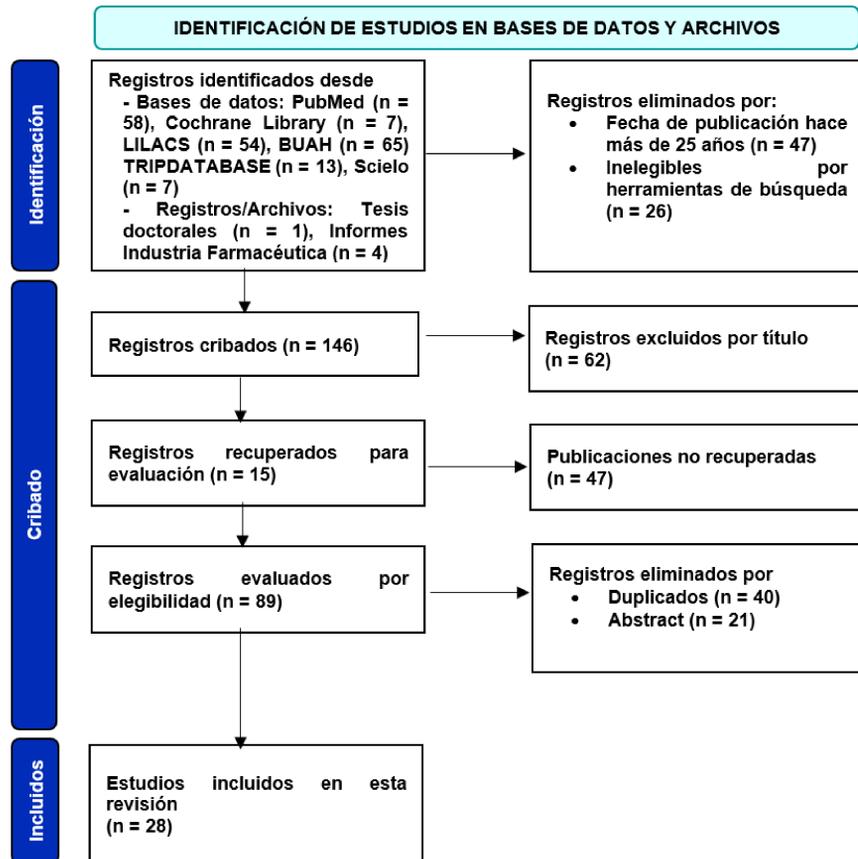
INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la fotosensibilidad. Las conductas de fotoprotección recomendadas en los pacientes con LEC pueden provocar insuficiencia o déficit de vitamina D (valores menores a 30 o 20 ng/mL, respectivamente). Algunos autores se han preguntado si verdaderamente existe esta deficiencia de vitamina D en los pacientes con LEC y si la suplementación con vitamina D aportaría mejorías clínicas y/o analíticas en ellos.



MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión sistemática sobre vitamina D y LEC 1997 – 2022



AUTORES	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Renne et al. (2008)	N = 27 LEC siendo 14/27 y 13/27 (ninguno LES)	Niveles 25(OH)D Suplementación con 800 UI D3 + 3000 mg CaCO3 diarios	Ninguno	Deficiencia en n = 11 (85%), siendo severa en n = 3 (23%) en LECs y en n = 9 (64%) en LECC. Suplementación: mejoría en la fatiga
Cusack et al. (2008)	N = 52 LEC	Niveles de 25(OH)D y suplementación previa	Ninguno	Deficiencia en n = 34 (65,4%). 25(OH)D: 29.84 ng/mL en suplementación vs 23,0 ng/mL en no suplementados
Heine et al. (2010)	N = 41 LEC siendo 31/41 LECs y 10/41 LECD	Niveles de 25(OH)D y comparación de suplementación previa en LEC tratados con prednisona	N = 25 controles	Deficiencia en LEC en n = 35 (85,7%), en verano y en n = 40 (97,1%), en invierno vs en controles en n = 3 (12%) en verano y n = 18 (72%) en invierno. 25(OH)D similares con (p=0,75) o sin (p=0,14) suplementación
Cutillas-Marco et al. (2010)	N = 55 LEC, ninguno LES	Niveles de 25(OH)D y otros parámetros	N = 37 controles	Deficiencia en LEC en n = 52 (94,5%) (p = 0,03) vs en controles n = 25 (67,6%) (p = 0,03). 25(OH)D disminuían a más edad (r = -0,21, p = 0,12).
Word et al. (2012)	N = 51 LEC: 25/51 AA (11/51 LES), y 26/51 CH (16/51 LES)	Niveles 25(OH)D según fototipo	N = 56 controles 26/50 AA y 24/50 CH	Deficiencia en LEC en n = 12 (48%) AA y en 10 (38,5%) CH Deficiencia en controles en n = 12 (46,2%) AA y en n = 5 (20,8%) CH
Cutillas Marco et al. (2014): 1ª parte del estudio	N = 60 pacientes, ninguno LES	Niveles 25(OH)D y otros parámetros	N = 117 controles	LEC 3 veces más riesgo de déficit de 25(OH)D (OR 3,5, IC95% 1,8-6,7). 25(OH)D menores en mayores de 50 años (p = 0,02) y en tratados con antimaláricos (21±9 ng/mL vs 14±6 ng/mL, p=0,04) en LEC.
Cutillas Marco et al. (2014): 2ª parte del estudio	N = 52 LEC, ninguno LES N = 27/52 tratados	Suplementación con 1400 UI D + 1250 mg CaCO3 diarios durante 40 días seguidos de 400 UI D3 + 1250 mg CaCO3 durante 1 año	N = 25/52 controles LEC	Mejoría de 17 ng/mL tras la suplementación (de 17 ± 7 a 30 ± 9, p=0,001), 60% alcanzaron niveles superiores a 30 ng/mL CLASI A de 2,7 ± 2,9 a 0,9 ± 1,4 (p = 0,003) en tratados vs de 1,4 ± 1,6 a 2,2 ± 2,4 (p = 0,26) en controles. Nº de exacerbaciones en tratados de 118 ± 153 a 56 ± 114 (p = 0,009) vs de 82 ± 123 a 65 ± 112 en controles
Grönhagen et al. (2016)	N = 87 LEC 18/87 también LES	Niveles 25(OH)D y análisis de otras medidas	N = 79 controles.	Déficit de vitamina D en n=44 (51%) de los LEC y en el n=58 (73%) de los controles (p < 0,01).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- Los pacientes con LEC presentan un déficit de vitamina D constante durante todo el año en comparación con el resto de la población.
- El tratamiento con hidroxiclороquina y la senectud se han relacionado con el déficit de vitamina D (p < 0,05).
- La suplementación demostró mejorías analíticas y clínicas en el LEC, con un aumento medio de 13 ng/mL en los niveles medios de 25-hidroxivitamina D (p < 0,05) y un descenso del número de lesiones activas (p < 0,05).



Paciente con LEC antes y después del tratamiento con vitamina D.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con LEC presentan con mayor frecuencia niveles disminuidos de vitamina D comparados con la población sana, siendo estas diferencias mucho más notables en el verano.
- La suplementación es una estrategia segura y eficaz en dosis superiores a 400 UI, siendo recomendable una dosis de carga inicial de 1400 UI.
- La suplementación adquiere especial relevancia en los pacientes en tratamiento concomitante con prednisona y/o hidroxiclороquina, así como en la población mayor de 50 años.
- La fotoprotección es una práctica segura en el LEC y no se relaciona por sí sola con el descenso en los niveles de vitamina D, por lo que su uso es aconsejable como parte de su tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFÍA

- Heine G, Lahl A, Müller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. Br J Dermatol 2010 Oct;163(4):863-865.
- Word AP, Perese F, Tseng L, Adams-Huet B, Olsen NJ, Chong BF. 25-Hydroxyvitamin D levels in African-American and Caucasian/Hispanic subjects with cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 2012;166(2):372-379.
- 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):615-623.