

López Méndez P¹, Sosa Henríquez M^{2,3}

1 Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Servicio de Neurología - Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil - Las Palmas de Gran Canaria

2 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Las Palmas de Gran Canaria

3 Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Unidad Metabólica Ósea - Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil - Las Palmas de Gran Canaria

Vitamina D y esclerosis múltiple. Prevalencia de hipovitaminosis D

Correspondencia: Pino López Méndez - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Servicio de Neurología - Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil - Avenida Marítima del Sur, s/n - 35001 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: plm_mf@hotmail.com

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso central de etiología desconocida. Determinados factores ambientales, como la vitamina D, pueden influir en su patogénesis, aunque no está claro cuál es el umbral óptimo de vitamina D necesario para maximizar sus beneficios extraóseos. En el presente artículo se revisan de forma no sistemática los estudios que relacionan vitamina D y EM a lo largo del mundo. De forma global, no existen diferencias significativas entre casos de EM y controles. En las series de casos, se aprecia hipovitaminosis D en pacientes con EM respecto a los valores que se consideran normales, observación que también se puede dar en individuos sanos. Para poder precisar el alcance de la asociación entre vitamina D y EM serán necesarios nuevos estudios prospectivos.

Palabras clave: *vitamina D, esclerosis múltiple, epidemiología, prevalencia, déficit.*

Vitamin D and multiple sclerosis. Prevalence of hypovitaminosis D

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system whose etiology is unknown. Certain environmental factors, such as vitamin D, may have an influence on its pathogenesis, although the optimum threshold for vitamin D necessary to maximise its extraosseous benefits is not known. This article reviews, non-systematically, studies world-wide which relate vitamin D with MS. Overall, there are no significant differences between cases of MS and controls. In the case series, hypovitaminosis D with respect to values considered to be normal is seen in patients with MS, an observation which may also apply to healthy individuals. To be able to clarify the extent of the relationship between vitamin D and MS, further prospective studies are needed.

Key words: *vitamin D, multiple sclerosis, epidemiology, prevalence, deficit.*

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central (SNC) provocada por un trastorno inflamatorio que ocasiona infiltración focal de linfocitos en el cerebro y la médula espinal, provocando daño desmielinizante y axonal a lo largo del tiempo¹. Aunque somos capaces de establecer el diagnóstico de EM, todavía su etiología permanece desconocida. Parece ser que determinados factores ambientales pueden contribuir a que exista cierta susceptibilidad a la enfermedad, sin que ninguno de ellos por sí solo sea causa suficiente para desencadenarla. Entre los factores propuestos se encuentran la latitud geográfica de residencia antes de la pubertad, que se asocia con la exposición solar, y los niveles séricos de vitamina D². La 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D₃) es la forma responsable de la mayoría de las acciones biológicas de la vitamina D, aunque no de todas, mientras que la 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D₃) es la forma mayor circulante³, razón por la cual es éste el metabolito que se determina en la mayoría de los estudios sobre vitamina D.

Es más que conocida la importancia de la vitamina D para la salud musculoesquelética y el metabolismo óseo^{4,7}. Tomando esto como referencia, se ha establecido como nivel óptimo de 25(OH)D₃ sérica el umbral de 32-50 nM/L (12,8-20 ng/ml) puesto que es el nivel que se asocia con la máxima supresión de la PTH⁸. Según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM), las recomendaciones sobre los niveles séricos de vitamina D son: valores de 25(OH)D₃ <30 nM/L son deficientes; entre 30-50 nM/L pueden ser inadecuados para algunas personas; y >50 nM/L son suficientes para casi la totalidad de la población⁹. Sin embargo, no está del todo claro cuáles son los niveles óptimos necesarios en relación a los efectos extraóseos de la vitamina D.

La prevalencia de la EM y su gradiente nortesur en el hemisferio norte, se correlaciona inversa-

mente con la exposición a luz ultravioleta UVB¹⁰. Sin embargo, este gradiente latitudinal se ha ido atenuando en los últimos 25 años, lo que sugiere que los factores ambientales pueden jugar un papel determinante, siendo la exposición solar y la vitamina D potenciales candidatos que expliquen este fenómeno. Esto se debe a que se ha observado una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar EM, así como que cambios en el estilo de vida que se asocian a una menor exposición solar, y por tanto, menor síntesis de vitamina D, podrían contribuir a la atenuación del gradiente latitudinal¹¹.

La importancia de la vitamina D en relación a la exposición solar según la latitud de residencia se debe a que a la vitamina D se le atribuyen propiedades inmunomoduladoras. Los linfocitos T y B activados tienen receptores nucleares específicos para vitamina D, de manera que esta vitamina aumenta la diferenciación de monocitos a macrófagos y disminuye la proliferación de linfocitos activados, la síntesis de IgG de las células B, la generación y activación de células *natural killers* y la expresión de varias citocinas inflamatorias, como el TNF- α , la IL-1, IL-6 e IL-8¹².

En este artículo se realiza una revisión no sistemática de la bibliografía para evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EM en distintas regiones a lo largo del mundo (Tabla 1), en busca de un patrón común que nos pueda ayudar a plantear hipótesis de nuevas líneas de investigación clínica en este campo.

Prevalencia de hipovitaminosis D en la esclerosis múltiple

La hipovitaminosis D parece ser un fenómeno prevalente en el sur de Europa, Oriente Medio, India, China y Japón, en el que influyen el tipo de piel, el sexo, la vestimenta habitual, la nutrición, el uso de complejos vitamínicos, el índice de masa corporal y el nivel de urbanización¹³. Estas zonas se corresponden por gradiente latitudinal con áreas

de prevalencia media de EM, salvo el norte de Europa, que sería una zona de prevalencia elevada¹⁴. Entonces surge la cuestión de hasta qué punto la hipovitaminosis D se asocia con la EM como un factor causal, una consecuencia o simplemente un hallazgo incidental que nos está llevando a hacer asociaciones erróneas relativas a este fenómeno.

Europa

En Europa se han realizado varios estudios en los que se intenta determinar la influencia de los niveles séricos de vitamina D en la EM. Datos extraídos de un estudio transversal de casos-controles en Finlandia publicados en 2005¹⁵ ponen de manifiesto que no existen diferencias en los niveles séricos de 25(OH)D₃ entre los grupos de estudio con valores medios de 50 nM/L para los pacientes con EM y 57 nM/L para los controles. Al segmentar los datos según las muestras hubiesen sido extraídas en los meses de invierno o verano, se vio que seguían sin existir diferencias estadísticamente significativas en los meses de invierno (41 nM/L para EM y 44 nM/L para controles), pero sí resultaban significativos los valores más bajos que se apreciaban en los pacientes con EM en los meses de verano (58 nM/L en EM *vs.* 85 nM/L en controles). Un detalle a tener en cuenta en este estudio es que los pacientes del grupo control no fueron completamente sanos sino que el 65% de ellos eran pacientes neurológicos no EM con diagnósticos de parálisis de Bell, cefalea, migraña hemipléjica, migraña con aura, cefalea post-punción lumbar, parestesia, vértigo posicional paroxístico, mareo, escotomas centelleantes, síndrome extrapiramidal, depresión, crisis epilépticas y fibromialgia. Asimismo, en Finlandia en 2008 se publicó otro estudio casos-controles¹⁶ con controles sanos extraídos de los trabajadores de laboratorio, y apareados por edad, sexo y lugar de residencia. En este estudio se observó que las variaciones estacionales en la determinación de vitamina D sérica eran iguales para pacientes con EM que para los sujetos sanos. Los valores medios obtenidos fueron de 57,6±20,5 nM/L para afectados de EM y 55,3±22,4 nM/L para controles sanos. Estableciendo el punto de corte en ≤37 nM/L, el 43% de los pacientes con EM y el 53% de los controles presentaban déficit de 25(OH)D₃, mientras que si el corte se estipulaba en 50 nM/L solo el 17% de los pacientes con EM y el 22% de los controles tenía niveles insuficientes de vitamina D. Igualmente en Finlandia, dado su alta prevalencia de EM, se ha publicado recientemente un estudio donde se estudian los niveles séricos de 25(OH)D₃ durante el embarazo y después de él en pacientes con EM en comparación con controles sanos¹⁷. En él se puso de manifiesto que las pacientes con EM tenían niveles más bajos de 25(OH)D₃ durante todo el embarazo comparativamente con los controles sanos, siendo llamativo el descenso que se producía en el primer mes postparto. Los autores describieron cómo este descenso fue estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con EM que pasan de 46,9 nM/L en el tercer trimestre de

embarazo a 36,5 nM/L en el primer mes postparto y que el 73% de las pacientes con EM tenían déficit de vitamina D definida como <50 nM/L durante el embarazo. Este hecho se postuló que guardara relación con una posible interacción entre el metabolismo de la vitamina D y el estado hormonal de las pacientes.

En Suecia, otro país nórdico con alta prevalencia de EM, se publicó un estudio en 2012 de casos-controles subdividido en 2 grupos, uno de pacientes con EM apareado con su control 2:1, y otro grupo de pacientes embarazadas apareadas con su control 5:1¹⁸. Los resultados arrojados por este estudio ponen de manifiesto que los niveles séricos medios de 25(OH)D₃ son similares entre casos y controles, tanto en el subgrupo de embarazadas (39 nM/L en casos y 40 nM/L en controles) como de no embarazadas (40 nM/L en casos y 39 nM/L en controles). Asimismo, se confirmó también la presencia de variaciones estacionales, de manera que niveles >75 nM/L eran 4 veces más frecuente durante el verano que durante el invierno.

Hay autores que plantean que para que la hipovitaminosis D tenga influencia real en la evolución de la EM se tiene que presentar antes del debut de la enfermedad, de manera que si se mantienen niveles de vitamina D normales en las etapas precoces de la vida, el riesgo de EM se reduce. Por este motivo se publicó en 2014 un estudio realizado también en Suecia que intentaba establecer el riesgo de padecer EM según el estado de la vitamina D en el neonato¹⁹. Se llevó a cabo a partir de una cohorte con todos los recién nacidos en Suecia desde 1975 y se compararon datos de 459 casos y 663 controles al nacimiento y de 298 casos y 307 controles al debut de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron que el estado de la vitamina D al nacimiento no se asociaba con riesgo de EM en un amplio sector de la población de una ciudad con sol moderado. Los valores de 25(OH)D₃ al nacimiento fueron de 29,4 nM/L en los casos y 29,9 nM/L en los controles, y en el momento del diagnóstico de EM, los niveles séricos fueron de 65,0 nM/L para los casos y 67,8 nM/L para los controles, lo cual no apoya la idea hasta ahora propuesta del rol de la vitamina D en la etiología de la EM.

En los Países Bajos los datos disponibles en relación a los niveles de 25(OH)D₃ de pacientes con EM son los de un estudio prospectivo longitudinal de 73 pacientes con EM recurrente-remite publicado en 2012²⁰. El valor medio de 25(OH)D₃ de esta serie de casos es de 69 nM/L con un coeficiente de variación del 41%. Al igual que en otros artículos similares, se describe variación en los valores estacionales de vitamina D según una curva sinusoidal, y concluyen que niveles de 25(OH)D₃ <50 nM/L se asocian con 1,9 veces mayor riesgo de brotes de la enfermedad en un intervalo de 4 semanas respecto a los pacientes con niveles de >50 nM/L.

En Irlanda, se describen 3 ciudades con distinta prevalencia, que de mayor a menor son: Donegal, Wexford y Dublín Sur. En 2011 se publi-

có un estudio de prevalencia de EM en Irlanda buscando la asociación entre EM y vitamina D o genotipo HLA²¹. El valor promedio de 25(OH)D₃ fue de 38,6 nM/L en los casos y 36,4 nM/L en los controles, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Lo que resultó llamativo es que los niveles de vitamina D eran significativamente más elevado en Dublín Sur (50,7 nM/L), que tiene la menor prevalencia de EM de Irlanda, que en las otras dos ciudades (36,9 nM/L en Donegal y 39,7 nM/L en Wexford).

Para demostrar la posible implicación de la vitamina D en los pacientes con EM residentes en París, se realizó un estudio casos-contróles multicéntrico regional durante el primer trimestre de 2010²² que puso de manifiesto niveles más bajos de vitamina D en los afectos de EM que en el grupo control, siendo de 14,5 nM/L y de 16,7 nM/L, respectivamente. En otro estudio realizado entre junio de 2008 y febrero de 2009²³ se describe que el 83% de los pacientes tenían vitamina D insuficiente, definida como niveles de 25(OH)D₃ <75 nM/L, y el 17% estaban en situación de deficiencia (25(OH)D₃ <25 nM/L), con un valor promedio de 52 nM/L.

En cuanto a España, los datos disponibles hasta el momento son de un estudio casos-contróles realizado en Cataluña que fue publicado en 2012²⁴. En éste, también se describe variación estacional de los niveles séricos de vitamina D, de forma que en verano no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, pero en invierno los resultados confirman que los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) tienen niveles de 25(OH)D₃ menores que los controles (16,6 nM/L y 24,1 nM/L, respectivamente); sin embargo, esto no se repite en el caso de los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Estos hallazgos son simplificados por los autores concluyendo que en invierno el 65% de los pacientes con EMRR tienen niveles insuficientes de 25(OH)D₃ (<20 nM/L) en comparación con el 45% de los controles sanos.

América

En América es reseñable la aportación hecha por Munger *et al.* en 2006²⁵ en relación a los niveles de 25(OH)D₃ y el riesgo de EM. Este fue un estudio casos-contróles realizado sobre siete millones de militares estadounidenses, de los cuales 257 llegaron a ser casos de EM que posteriormente fueron comparados con 2 controles por cada caso de la misma edad, sexo, raza y fechas de toma de muestras sanguíneas. Se observó que los niveles medios de 25(OH)D₃ fue de 75,2 nM/L entre la población de raza blanca, 29,7 nM/L más alta que entre la población negra, donde los valores medios fueron de 45,5 nM/L, y 8,6 nM/L más alta que entre los hispanos u otros grupos étnicos, que tenían unos niveles medios de 66,6 nM/L. Se concluyó que entre las personas de raza blanca el riesgo de desarrollar EM disminuía un 41% por cada 50 nM/L que se incrementaba la 25(OH)D₃, sin que existieran diferencias estadísticamente sig-

nificativas respecto al sexo. Asimismo, se vio que había un 51% menos de riesgo de EM entre los pacientes que tenían niveles de 25(OH)D₃ iguales o superiores a 100 nM/L en comparación con los que tenían menos de 75 nM/L.

En Nueva York se realizó un estudio que fue publicado en 1994²⁶ donde se concluyó que existía una alta prevalencia de déficit de vitamina D y reducción de la masa ósea en pacientes con EM. Este estudio fue realizado en 80 mujeres con EM que estuvieron ingresadas en un hospital de tercer nivel, sin aparear con controles sanos. Los niveles séricos medios de 25(OH)D₃ en 52 muestras obtenidas de esta población fueron de 42,9 nM/L, sin que existieran variaciones estacionales.

En California, otro estudio sobre vitamina D en EM comparaba las determinaciones séricas en pacientes de raza blanca con pacientes de raza hispana, todos ellos ya diagnosticados de EM, sin controles sanos. Este estudio transversal publicado en 2012²⁷ mostró que los niveles medios de 25(OH)D₃ eran de 32,1 ng/ml entre los hispanos y de 24,6 ng/ml entre los blancos, y que estos niveles no sufrían fluctuaciones estacionales en la población hispana.

En América del Sur no existen datos publicados en Pubmed en el momento de hacer esta revisión en relación con la vitamina D en pacientes con EM. Incluso en una publicación de Brum de 2014²⁸ se expone que no hay estudios comparativos sobre los niveles séricos de vitamina D en las regiones de Brasil, aunque sí se han estudiado en otros grupos de riesgo seleccionados como mujeres postmenopáusicas sin EM²⁹.

Asia

Como muestra de la prevalencia de hipovitaminosis D en Asia tenemos un estudio realizado en India publicado en 2013³⁰ que obtuvo valores medios de 25(OH)D₃ de 39,0 nM/L en los pacientes con EM, significativamente más bajos que los controles sanos que tenían 46,5 nM/L. Si estudiaban solo a los pacientes que estaban en remisión clínica (sin brotes) estos niveles ascendían a 46,0 nM/L, mientras que en los pacientes con brotes eran de 37,0 nM/L.

Oceanía

En 2011 se publicó un estudio realizado en Australia con la finalidad de evaluar si la exposición solar y el estado de la vitamina D sérica medida como 25(OH)D₃ se asociaba con riesgo de desarrollar un primer evento desmielinizante³¹. Éste fue un estudio multicéntrico de casos-contróles con pacientes de 4 ciudades australianas: Brisbane, Newcastle, Geelong y el distrito oeste de Victoria, y en la isla de Tasmania. Para los pacientes que tuvieron un primer episodio desmielinizante los niveles medios de vitamina D fueron de 75,1 nM/L, y para los controles fueron de 80,4 nM/L.

Otro estudio de casos-contróles realizado en Tasmania y publicado en 2007³² concluye que los valores medios de vitamina D fueron similares entre los dos grupos de estudio, siendo de 51,4 nM/L para los casos y de 53,1 nM/L para los controles.

Tabla 1. Niveles de 25(OH)D₃ en pacientes con esclerosis múltiple en distintos países del mundo.

Autor	Año	País/ Ciudad	Tamaño muestral	25-OH-D ₃ (nM/L)	25-OH-D ₃ (ng/ml)	Valor p	Referencia
Soilu-Hanninen	2005	Finlandia	40 casos / 40 controles	50 casos / 57 controles	20 / 22,8	0,202	(15)
Soilu-Hanninen	2008	Finlandia	23 casos / 23 controles	57,6 casos / 55,3 controles	23,0 / 22,1	0,81	(16)
Jalkanen	2015	Finlandia	15 casos 6 controles	46,9 preparto - 36,5 postparto 62,7 preparto - 52,8 postparto	18,8 - 14,6 25,1 - 21,1	0,02 0,54	(17)
Salzer	2012	Suecia	37 casos embarazo (control 5:1) 102 casos no embarazo (control 2:1)	40 casos - 39 controles 39 casos - 40 controles	16 - 14,4 14,4 - 16	0,99 0,97	(18)
Ueda	2014	Suecia	459 casos 663 controles	Neonatos: 29,4 casos - 29,9 controles Debut: 65,0 casos - 67,8 controles	11,8 - 12,0 26 - 27,1	>0,05	(19)
Runia	2012	Países Bajos	73 casos	69	27,6	<0,05	(20)
Lonergan	2011	Irlanda	632 casos / 632 controles	38,57 / 36,41	15,4 - 14,6	>0,05	(21)
Neau	2011	Francia	170 casos / 170 controles	14,5 casos / 16,7 controles	5,8 - 6,7		(22)
Pierrot-Deselligny	2009	Francia	167 casos	52	20,8		(23)
Grau López	2012	España	40 casos EMRR 15 casos EMPP 40 controles	16,6 24,1 22,1	6,6 9,6 8,8	0,0001 0,7	(24)
Munger	2006	Estados Unidos	148 casos raza blanca 296 controles blancos 109 casos negros/hispanos 218 controles negros/hispanos	75,2 blancos 45,5 negros 66,6 hispanos	30,2 18,2 26,6	0,001	(25)
Nieves	1994	Nueva York	80 casos	42,9	17,2		(26)
Amezcuca	2012	California	80 casos hispanos 80 casos raza blanca	80,2 61,5	32,1 24,6	0,001	(27)
Pandit	2013	India	110 casos (63 en brote) 108 controles	39 46,5	15,6 18,6	0,003	(30)
Lucas	2011	Australia	216 casos / 395 controles	75,1 casos / 80,4 controles	30,0 / 32,2	>0,05	(31)
van der Mei	2007	Tasmania	136 casos / 272 controles	51,4 casos / 53,1 controles	20,6 / 21,2	>0,05	(32)

EMRR: esclerosis múltiple recurrente-recurrente; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

Prevalencia de hipovitaminosis D más allá de la esclerosis múltiple

Hasta el momento hemos expuesto cómo los niveles séricos de vitamina D pueden influir en el aumento global de la epidemiología de EM por su asociación con la exposición solar según el gradiente latitudinal. Sin embargo, se plantea que factores ambientales como los hábitos de vida o la dieta sean factores modificadores que influyan en la prevalencia de hipovitaminosis D en todo el mundo.

La principal fuente de vitamina D para la mayoría de las personas es la exposición solar y el fototipo de piel, ya que la pigmentación relacionada con la melanina permite que en la piel de cada individuo haya la suficiente vitamina D como para satisfacer sus requerimientos. Sin embargo, las recomendaciones internacionales que se han hecho en relación a la exposición solar para prevenir el cáncer de piel (evitar la exposición solar, vestimenta con poca piel expuesta al sol, protectores solares...) ha conducido a la población mundial a una situación de riesgo de hipovitaminosis D³³.

Los niveles séricos disminuidos de 25(OH)D₃ se han asociado a otras enfermedades distintas de la EM, tales como el cáncer, la enfermedad cardiovascular, otras enfermedades autoinmunes reumáticas³, e, incluso, con el autismo y la cefalea³⁴, así como en población sana.

Llama la atención cómo poblaciones que, *a priori*, asumimos como sanas sin déficit de vitamina D, pueden llegar a tener niveles séricos bajos de 25-OH-vitamina D. Esta situación se ha descrito entre estudiantes de Medicina, investigadores de ciencias de la salud o médicos residentes debido a sus largas jornadas de trabajo sin exposición solar³⁵⁻³⁸, así como entre habitantes de regiones urbanísticas que condicionan poca luz solar³⁹. Pero todavía resulta más inverosímil descubrir que individuos que parecen tener una exposición solar adecuada pueden llegar a tener igualmente niveles de 25(OH)D₃ reducidos, con valores medios en torno a 32 ng/ml (80 nM/L), como es el caso de los surfers⁴⁰. En cualquier caso, existen poblaciones que por factores socioculturales o religiosos tienen una alta prevalencia de hipovitaminosis D, como se ha descrito en la región de Turquía y Marruecos en relación a la vestimenta utilizada, siendo este déficit mayor entre las mujeres⁴¹, sobre todo si usan velo, pudiendo llegar a niveles tan bajos como 3,6 ng/ml (9 nM/L) en Turquía⁴².

La importancia de estos hallazgos se vuelve más manifiesta cuando vemos que los niveles séricos de vitamina D se relacionan con la salud cardiovascular⁴³⁻⁴⁶, de manera que niveles más elevados de 25(OH)D₃ se asocian con reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico e hipertensión arterial, así como con el riesgo de muerte, ya sea de origen cardiovascular, cáncer^{47,48} u otras causas⁴⁹.

De la misma manera que la deficiencia de vitamina D se considera un factor inmunomodulador en la esclerosis múltiple, tal como describimos al inicio de este artículo, también se ha descrito este

efecto en otras enfermedades inflamatorias reumáticas, como artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus o enfermedad de Behçet⁵⁰⁻⁵⁴, en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la celiaquía⁵⁵⁻⁵⁷.

Conclusiones

La vitamina D como factor ambiental influyente en la patogénesis de la EM es una hipótesis cada vez más aceptada a la vista de la evidencia existente al respecto, y, aunque su papel en el metabolismo mineral óseo es indiscutible, sigue sin estar del todo claro cuál debería ser el umbral considerado óptimo para obtener sus beneficios a nivel extraóseo, entre los que figuran su efecto inmunomodulador.

Al hacer la presente revisión para ver el estado de hipovitaminosis D de la población con EM en el mundo, se aprecia de forma global que no existen diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles^{15,16,18,21,24,31,32}. Un matiz a tener en cuenta es la elección correcta de los controles, dado que, por ejemplo, en el estudio de Soilu *et al.*¹⁵ no se escogieron controles sanos sino controles no afectados de EM, y en el estudio de Nieves *et al.*²⁶ los casos pertenecían a pacientes hospitalizados, con lo que partimos de una serie de casos con mayor grado clínico de afectación u otros sesgos originados por la propia hospitalización.

En los casos en los que únicamente se estudian casos afectados de EM^{20,23,26,27} se objetiva hipovitaminosis D respecto a los valores que se consideran normales para la población general, que suelen ser 20 ng/ml ó 50 nM/L, pero al no tener un control sano para comparar no se puede atribuir esta observación a la propia enfermedad, dado que no sabemos si pueden existir otros factores implicados tales como los hábitos de vida o la vestimenta utilizada.

Un estudio donde sí se concluye que existe hipovitaminosis D atribuible a la EM es el de Jalkanen *et al.*¹⁷ que compara la situación pre y post-parto de las pacientes afectas de EM y se ve como en el primer mes post-parto el declive de los niveles séricos de vitamina D es claramente mayor en los casos. En el estudio de Pandit *et al.*³⁰ también resulta que los pacientes con EM tienen cifras menores de vitamina D que los controles, pero hay que tener en cuenta que aproximadamente la mitad de los casos estaban en brote clínico en el momento en que fue tomada la muestra para la determinación de vitamina D, con lo que supone un factor de confusión, ya que cuando se estudiaba sólo el subgrupo sin brotes los valores medios de 25(OH)D₃ eran similares a los del grupo control.

Parece que la forma clínica de la enfermedad influye en los niveles de vitamina D, como describe el estudio de Grau-López *et al.*²⁴, poniendo de manifiesto que las formas primariamente progresivas tienen mayor hipovitaminosis D que las formas recurrente-remitente, pero únicamente en los meses de verano. Otro factor que parece influir en la prevalencia de hipovitaminosis de los pacientes con EM, como expone el artículo de Munger *et*

*al.*²⁵, es la raza del paciente, de manera que los niveles de 25(OH)D₃ se presentan con los valores más altos en sujetos de raza blanca, seguidos de los hispanos, y con los valores más bajos, los individuos de raza negra.

Lo que no ha quedado claro después de todo lo expuesto es cuándo es el momento ideal para evitar esta hipovitaminosis. El estudio de Ueda *et al.*¹⁹ resulta revelador en cuanto a esta cuestión. Mientras que el resto de los estudios expuestos corresponde a una determinación en un corte transversal, el estudio de Ueda es una cohorte prospectiva, donde se ve que aquellos pacientes con niveles séricos de vitamina D más bajos al nacimiento son los que posteriormente con mayor frecuencia desarrollan EM. Esta observación reafirma la importancia de suplementar vitamina D a las embarazadas como una medida de prevención primaria, no solo en EM sino en tantas otras situaciones patológicas en las que se ha visto implicada la vitamina D. Así llegamos a la disyuntiva de ¿es la hipovitaminosis D un factor predisponente para EM o es una consecuencia de la enfermedad?, ya que los pacientes al estar discapacitados se exponen menos al sol y su fatigabilidad aumenta con la exposición solar.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios no ponen de manifiesto diferencias entre casos y controles, y que existe hipovitaminosis D en individuos sanos³⁵⁻⁴², ¿puede ser que la vitamina D tenga efecto inmunomodulador solo en individuos con predisposición a padecer una determinada enfermedad? Así las cosas, parece que serán necesarios nuevos estudios prospectivos bien diseñados para poder vislumbrar en un futuro hasta dónde llega el alcance de los efectos extraóseos de la vitamina D.

Conflicto de intereses: El primer autor, en nombre del resto de coautores, declara que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-8.
- Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:156-66.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6 Suppl): 1678-88.
- Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1039-44.
- Moreno LA, Valtuena J, Perez-Lopez F, Gonzalez-Gross M. Health effects related to low vitamin D concentrations: beyond bone metabolism. *Ann Nutr Metab* 2011;59:22-7.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;28:1505-11.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322-50.
- Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011;76:425-31.
- Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-35.
- Pozuelo-Moyano B, Benito-Leon J. Vitamin D and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2013;56:243-51.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hanninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
- Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:152-7.
- Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hamalainen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand* 2015;131:64-7.
- Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:2140-5.
- Ueda P, Rafatnia F, Baarnhielm M, Frobom R, Korzunowicz G, Lonnerbro R, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;76:338-46.
- Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:261-6.
- Lonergan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, Brady J, Murray B, Dunne C, et al. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:317-22.
- Neau JP, Artaud-Uriot MS, Lhomme V, Bounaud JY, Lebras F, Boissonnot L, et al. Vitamin D and multiple sclerosis. A prospective survey of patients of Poitou-Charentes area. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:317-23.
- Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1468-79.
- Grau-Lopez L, Granada ML, Raich-Regue D, Naranjo-Gomez M, Borrás-Serres FE, Martínez-Caceres E, et al. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurol* 2012;12:103.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687-92.
- Amezcuca L, Chung RH, Conti DV, Langer-Gould AM. Vitamin D levels in Hispanics with multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;259:2565-70.
- Brum DG, Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Dias-Tosta E. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:152-6.

29. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int* 2013;24:2707-12.
30. Pandit L, Ramagopalan SV, Malli C, D' Cunha A, Kunder R, Shetty R. Association of vitamin D and multiple sclerosis in India. *Mult Scler* 2013;19:1592-6.
31. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011;76:540-8.
32. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581-90.
33. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
34. Rosecrans R, Dohnal JC. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clin Biochem* 2014;47:670-2.
35. Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* 2005;76:11-6.
36. Gonzalez-Padilla E, Soria LA, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba MM, V, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73.
37. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
38. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
39. Gonzalez SM, Romagosa Perez-Portabella A, Zabaleta del OE, Gudina EN, Pozo DC, Moreno FR, et al. Vitamin D deficiency in women of reproductive age. *Aten Primaria* 2008;40:393-9.
40. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
41. Quesada Gomez JM, Diaz-Curiel M. Vitamin D Deficiency and Consequences in Mediterranean Countries. In: Holick MF, editor. *Nutrition and Health: Vitamin D*. LLC: Humana Press; 2010. p. 453-67.
42. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23:173-7.
43. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension* 2010;56:774-9.
44. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease. *Metabolism* 2013;62:1697-9.
45. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J* 2015;61(2).
46. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
47. Bertrand KA, Rosner B, Eliassen AH, Hankinson SE, Rexrode KM, Willett W, et al. Premenopausal plasma 25-hydroxyvitamin D, mammographic density, and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:479-87.
48. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:430-7.
49. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieffe-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:1903.
50. Grazio S, Naglic DB, Anic B, Grubisic F, Bobek D, Bakula M, et al. Vitamin d serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci* 2015;349:46-9.
51. Yap KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int J Rheum Dis* 2015;18:242-9.
52. Sanguesa GC, Flores Robles BJ, Andreu JL. Bone health, vitamin D and lupus. *Reumatol Clin* 2014. doi: 10.1016/j.reuma.2014.10.001.
53. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaitre O, et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000027. doi: 10.1136/lupus-2014-000027.
54. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hajjaliloo M, Ghojzadeh M, Taei R, et al. The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls. *Int J Rheum Dis* 2014;17:430-4.
55. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc* 2015;74:56-66.
56. O'Sullivan M. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc* 2015;74:5-12.
57. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, Jacobs MA, Lips P. Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporos* 2011;6:209-13.