



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral

**INFLAMACIÓN, INSUFICIENCIA DE  
VITAMINA D Y OSTEOPOROSIS EN EL  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Tarek Carlos Salman-Monte

2016

INFLAMACIÓN, INSUFICIENCIA DE VITAMINA D Y OSTEOPOROSIS EN EL  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Doctorando: Tarek Carlos Salman Monte

Servicio de Reumatología, Hospital del Mar/Parc De Salut Mar, IMIM. Universidad  
Autónoma de Barcelona (UAB).

Director: Jordi Carbonell Abelló. Servicio de Reumatología, Hospital del Mar/Parc De  
Salut Mar, IMIM. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Tutor: Adolfo Diez Pérez. Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar/Parc De Salut  
Mar, IMIM. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Universidad Autónoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



Programa de doctorado en Medicina con el RD 1393

Año 2016

*A mis padres Mohamed y Ángeles,  
a mis hermanas Karmah y Zhuraida,*

*a Leticia.*

## **Agradecimientos especiales**

A mis padres, por apoyarme y haberme orientado durante todos estos años. Nunca hubiera llegado hasta aquí sin sus consejos. A mi madre, por haberme enseñado a ser constante en el estudio e infundirme valores humanos. Y a mi padre, por haberme inculcado el amor a la medicina y el respeto al paciente.

A mi hermana Karmah, por sus consejos sobre mi vida profesional y mi vida en general, que siempre han sido acertados. A mi hermana Zhuraida, por haberme guiado en mis primeros pasos en la carrera de Medicina y haberme enseñado a saber disfrutar de la vida.

A Leticia, por su compañía, apoyo y comprensión durante todos estos años, porque todo lo que hemos conseguido, lo hemos logrado juntos. Gracias por su paciencia y comprensión durante todo este periodo de mi tesis doctoral.

## **Agradecimientos**

Agradezco a todas las personas que me han apoyado profesionalmente y han creído en mí durante todos estos años. Sin ellas no hubiera sido posible hacer esta tesis. Algunas siguen trabajando conmigo, otras ya no están. El recuerdo de todas ellas estará en mí para siempre.

Al Dr. Blázquez y a la memoria del Dr. Pastor, profesores del Departamento de Anatomía e Histología de la facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, por facilitar a los alumnos de la misma el acceso a los Cursos de Doctorado. Sin este primer paso hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

Al Dr. Jordi Carbonell, el Director de esta tesis doctoral, por haberme guiado todos estos años en el proyecto de la misma y, en general, con los pacientes con Lupus cada semana. Por haber confiado en mí, haber permitido mi desarrollo profesional, y por haberme apoyado y guiado con las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Al Dr. A. Díez, mi tutor de la tesis, por su continua disponibilidad y hacerme las cosas siempre fáciles.

Al Dr. Joan Maymó, porque, aunque no haya sido director o tutor de la tesis doctoral, ha permitido que trabajara y me desarrollara profesionalmente en su equipo durante todos estos años. Gracias por sus sabios consejos y opiniones.

A la Dra. Pros, por las enseñanzas y deseos de visitar, seguir y tratar a pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Su experiencia y sabiduría me hizo sentir seguro a la hora de trabajar con este tipo de pacientes.

A la Dra. Miriam Almirall y a Silvia Iniesta, por la ayuda, consejos, enseñanzas y apoyo en los momentos difíciles. A la Dra. M. P. Lisbona porque, aunque ya no está aquí, sé que se sentiría orgullosa de que se haya podido llevar a cabo esta tesis doctoral.

Al Dr. Manel Ciria y al Dr. Blanch, por sus consejos y enseñanzas sobre metabolismo óseo y mineral.

Al Dr. Benito, Dr. Monfort, Dr. Campillo y Dr. Rotés, por haber estado disponibles siempre que he necesitado su ayuda, y por sus sabios consejos y enseñanzas durante todos estos años.

A Nuria Pulido e Isabel Padró, por ayudarme a sobrevivir en el día a día. En especial a Isabel ya que sin su ayuda no habría podido recoger tanta información sobre los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Al Dr.V. Torrente, quien ha sido como un segundo director de tesis, gracias por su ayuda tanto a nivel personal y profesional, y por su apoyo y confianza en estos años.

Al Dr. Juan Muñoz, por ayudarme durante toda la residencia y, en especial, a comenzar este proyecto.

A todos los componentes EAS - SER y, en especial, a José María Pego, Iñigo Rúa Figuerola, Jaime Calvo y V. Torrente, por apoyarme a seguir desarrollando tareas científicas con pacientes con lupus durante estos años.

A la Dra. Eva Balcells y a la Dra. Julia Sánchez Schmidt, por sus consejos en las reuniones de enfermedades autoinmunes sistémicas, y por el apoyo con este grupo de pacientes durante estos años. También a la Dra. Eva Rodríguez, por su ayuda y orientación con la nefropatía lúpica.

A Sergi Mojal, por su paciencia y disponibilidad, por sus análisis brillantes y su interés por la Bioestadística.

A Rosario y María y el resto de compañeros de Reumatología, por la ayuda en el día a día.

A todos los Residentes que están ahora y a los que ya han terminado y que hemos compartido la Residencia juntos. Gracias a todos por el apoyo, enseñanza y ayuda en todos los proyectos que hemos y estamos llevando a cabo.

A Pilar Lucas y resto de componentes y socios de ACLEG (Asociación Catalana de Lupus Eritematoso Generalizado), por ayudarme a comprender mejor el día a día de esta enfermedad.

Y, obviamente, a todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico que permiten y colaboran con la investigación científica y refuerzan el interés de los médicos por esta patología para encontrar mejoras en los tratamientos y comorbilidades de esta enfermedad.

Finalmente, pido disculpas si en esta lista de agradecimientos he omitido u olvidado a personas o instituciones.

## Índice

Presentación.....	11
CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....	13
1.1 Concepto de la enfermedad desde la epidemiología .....	14
1.2. Etiopatogenia .....	14
1.3. Manifestaciones clínicas .....	17
1.4. Diagnóstico y clasificación .....	30
1.5. Evaluación de la actividad clínica inflamatoria, daño y discapacidad funcional	33
1.6. Tratamiento .....	41
1.7. Mortalidad y pronóstico .....	44
CAPÍTULO 2. VITAMINA D .....	46
2.1. Concepto .....	47
2.2. Acciones inmunomoduladoras de la vitamina D. ....	48
2.3. Prevalencia y factores asociados a insuficiencia de vitamina D en la población general .....	49
2.4. Insuficiencia de vitamina D en el LES .....	50
CAPÍTULO 3. OSTEOPOROSIS .....	52
3.1. Concepto y prevalencia .....	53
3.2. Factores asociados a baja densidad mineral ósea y fractura en la población general .....	53
3.3. Prevalencia y factores asociados a baja densidad mineral ósea y fractura en el LES .....	55
CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....	57
CAPÍTULO 5. OBJETIVOS GENERALES .....	60
CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA .....	62
6.1 Población a estudio .....	63
6.2. Diseño y medidas principales .....	64
6.3. Herramientas específicas utilizadas .....	65
6.4. Análisis estadístico .....	66
CAPÍTULO 7. RESULTADOS. PRESENTACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN .....	67
7.1. Prevalencia y factores predictores de insuficiencia de vitamina D en las mujeres con LES suplementadas y no suplementadas de una región mediterránea .....	69
7.2. Prevalencia y factores predictores de baja densidad ósea y fracturas en las mujeres con LES de una región mediterránea .....	85
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES .....	86
8.1. Discusión .....	87
8.2. Conclusiones .....	99
Bibliografía .....	102
Anexo .....	124



## Índice de tablas

Tabla 1. Manifestaciones clínicas asociadas a LES en la cohorte “Euro-Lupus” durante los primeros 5 años de seguimiento (1991-1995).....	18
Tabla 2. International Society of Nephrology/Renal Pathology.....	25
Society (ISN/RPS). Clasificación abreviada de la nefritis lúpica (2003) .....	25
Tabla 1: Criterios clasificatorios de LES. American College of Rheumatology (ACR) de lupus eritematoso sistémico (LES) propuestos en 1982 y revisados en 1997 .....	31
Tabla 2. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 .....	32
Tabla 1: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier, <i>et al</i> , 1992).....	36
Tabla 2. SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus .....	38
Tabla 1. Categorías de diagnóstico de la osteoporosis basada en los criterios de la OMS .....	53
Tabla 1. Características basales de 102 pacientes con LES de sexo femenino .....	79
Tabla 2. Asociaciones entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y las diferentes variables de los pacientes con LES sin suplementación .....	81
Tabla 3. Comparación entre los niveles de vitamina D y las diferentes variables del LES en el global de los pacientes (suplementados o no) .....	83

## Abreviaturas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ACR	American College of Rheumatology
AINEs	Antinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti-CCP	Anticuerpos cíclicos citrulinados
AntiADNds	Anticuerpo anti-ADN doble cadena
AR	Artritis reumatoide
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group Disease Activity Index
CMV	Citomegalovirus
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Densitometría ósea
DMP	Diferencia media en el peso
DM	Diabetes mellitus
EEUU	Estados Unidos de América
EBV	Virus de Epstein-Barr
ECG	Electrocardiograma
EM	Esclerosis múltiple
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala visual analógica
GM-CSG	Factor estimulante de colonias granulocitos
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IC	Intervalo de confianza
IF	Interferón
IOF	Fundación Internacional de Osteoporosis
IMC	Índice de masa corporal
IV	Intravenosa
LES	Lupus Eeritematoso Sistémico
LT Th	Linfocito T helper
Med	Mediana
NL	Nefropatía lúpica

OMS	Organización Mundial de la Salud
PGE2	Prostaglandina E2
PTH	Hormona paratiroidea
PCR	Proteína C reactiva
RANK-L	Receptor activator for nuclear factor $\kappa$ B ligand
SEIOMM	Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
SD	Desviación estándar
SER	Sociedad Española de Reumatología
SNC	Sistema nervioso central
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index
TNF	Factor necrosis tumoral
VDR	Receptor de la vitamina D
VGM	Valoración global del médico
VSG	Velocidad de sedimentación globular
25 (OH) D	25-hidroxivitamina D3
1,25 (OH) 2D	1,25-dihidroxivitamina D3

## **Presentación**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica autoinmune con una gran variedad de expresión clínica. Su manejo no es siempre fácil. A pesar de los avances científico-tecnológicos y la mejora en años de supervivencia, puede llegar a ser una enfermedad grave y sigue habiendo mecanismos que hacen que aparezca un daño irreversible en estos pacientes. El desarrollo de osteoporosis y la aparición de fracturas secundarias es uno de estos componentes que provocan daño irreversible en los pacientes con LES. Los estados de insuficiencia de vitamina D pueden estar implicados tanto en la baja DMO como en la aparición de fracturas. El grado exacto de cuánto influye la actividad inflamatoria de la enfermedad, *per se*, sobre los niveles plasmáticos de vitamina D y sobre la densidad mineral ósea, está todavía por dilucidar. La insuficiencia de vitamina D y la densidad mineral ósea reducida son dos comorbilidades que pueden ser prevenidas facilitando la mejoría de los pacientes afectos en una entidad de complejo manejo en la que los factores implicados en la calidad de vida de los pacientes merecen un cuidado especial.

## **CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

## **1.1 Concepto de la enfermedad desde la epidemiología**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Puede aparecer a cualquier edad, pero la mayoría de los pacientes comienzan con los síntomas entre los 15 y los 40 años. La relación entre los géneros femenino y masculino es 9:1 respectivamente<sup>1</sup>.

El LES es una enfermedad de distribución universal de 1.8 a 7.6 casos por 100.000 habitantes/año en diferentes áreas de EEUU y de 3.3 a 4.8 casos por 100.000 habitantes/año en diferentes países del norte de Europa<sup>2, 3, 4</sup>. En España se ha estimado en torno a los 2.2 casos por 100.000 habitantes/año<sup>5</sup>. La incidencia de la enfermedad varía de acuerdo con las características de la población analizada tales como el origen étnico, la edad, el género, el periodo de tiempo estudiado y cambios en los criterios clasificatorios utilizados. Entre los factores mencionados se podría definir al LES como una enfermedad con predilección por el sexo femenino, sobre todo durante la edad fértil, y por ciertos grupos raciales, como la raza negra americana o poblaciones afroamericanas y orientales.

## **1. 2. Etiopatogenia**

En cuanto a sus mecanismos etiopatogénicos, se puede afirmar que el LES es una enfermedad autoinmune compleja en donde a pesar de la continua investigación, aún quedan muchas incógnitas por resolver. Tradicionalmente se han postulado factores ambientales y hormonales que interactúan con factores genéticos que desencadenan la aparición de una respuesta inmunológica anormal con un aumento de la función de los linfocitos T cooperadores y con la consecuente hiperactividad de los linfocitos B y la hiperproducción de autoanticuerpos secundaria, que directamente, o formando complejos inmunes, son los responsables del daño tisular.

## **Factores genéticos**

Algunas evidencias de la alteración genética son: la incidencia familiar del 5-10% en pacientes con familiares con LES u otra patología autoinmune comparado con la población general; mayor concordancia entre gemelos homocigóticos comparado con los heterocigóticos (60% vs 9%)<sup>6</sup>. Aunque se han identificado alteraciones genéticas únicas (C1q), normalmente en el desarrollo de LES intervienen múltiples genes y alelos de estos genes. Aunque en continua investigación, se conocen al menos 12 alelos con susceptibilidad hacia el proceso autoinmunitario asociadas a las vías de señalización de las células T reguladoras (PTPN22<sup>7</sup> y PDCD1<sup>8</sup>), de células B (BANK1<sup>9</sup>, BLK y LYN<sup>10</sup>), de la señalización del ácido nucleico y producción de interferón (IRF5<sup>11</sup>, STAT4<sup>12</sup>, osteopontina<sup>13</sup>, IRAK1<sup>14</sup>, TREX1<sup>15</sup>, TLR8<sup>16</sup>) que promueven el desarrollo de la enfermedad.

Se ha observado también una asociación con los antígenos HLA clase II (HLA DR2 y DR3), tanto en raza negra como en blanca y asociación con la deficiencia de componentes del complemento (C4A)<sup>17</sup>.

## **Factores hormonales**

Existe evidencia de que los factores hormonales influyen en el desarrollo de LES ya que hay una mayor incidencia en el sexo femenino. Los estrógenos desempeñan un papel importante ya que exacerban la enfermedad<sup>18</sup>. Así la incidencia de LES predomina entre los 15-40 años, época en donde los estrógenos están elevados. La presencia de estrógenos o prolactina puede facilitar el desarrollo de un fenotipo murino autoinmune con mayor producción de células B auto-reactivas o incluso que haya empeoramiento de la sintomatología en ratones con LES en presencia de prolactina. Hay que destacar que en el embarazo el LES suele estar más activo y puede haber presencia de brotes, pero no parece que sea debido a la presencia de estradiol o progesterona. Tampoco se ha demostrado que los anticonceptivos orales puedan ser desencadenantes de la enfermedad.



## **Factores ambientales**

Entre los factores ambientales más frecuentes se encuentran la luz ultravioleta<sup>19</sup>, productos químicos (procaïnamida, hidralazina, cloropromazina, isoniacida, propiltiouracilo y anticonvulsionantes, exposición a cadmio, mercurio, oro, sílice y pesticidas), determinados hábitos tóxico-alimentarios (tabaco, bebidas alcohólicas...), el estrés psicosocial<sup>20, 21</sup> y algunas infecciones víricas agudas y crónicas causadas por el Parvovirus B19, CMV y EBV se han asociado a la presencia de LES<sup>22, 23, 24</sup>

## **Patogenia**

### Linfocitos B

El factor común de las anomalías inmunes en el LES es la hiperactividad de los linfocitos B con la consecuente producción de autoanticuerpos. Se piensa que estos anticuerpos son la consecuencia tanto de la activación policlonal B como de una respuesta a antígenos. Las razones fundamentales que explican la hiperactividad de las células B son: aumento en la función T cooperadora, trastorno intrínseco de los linfocitos B, deficiente función T supresora, trastorno en la síntesis y secreción de citocinas<sup>8</sup>.

### Linfocitos T

Las alteraciones de las células T también son típicas en el LES: linfopenia T, depleción de la población supresora-citotóxica (CD8+), aumento de la cooperadora-inductora (CD4+) y la aparición de anticuerpos antilinfocito T<sup>8</sup>.

### Citocinas

Se ha encontrado una disminución de las citocinas producidas por los linfocitos T para regular otros linfocitos T como IL-2, TNF e IF así como un aumento de las citocinas que promueven crecimiento, diferenciación y estimulación de linfocitos B (IL-4, IL-5, IL-6,

IL-10, IL-17). La IL-10 se ha correlacionado con aumento de apoptosis y linfopenia así como a la producción de anticuerpos antiADN. En cuanto a la IL-17 se ha demostrado que es capaz de amplificar la respuesta inflamatoria mediante un reclutamiento de células efectoras a los órganos diana y favoreciendo la producción de centros germinales que actúan conjuntamente con las células B favoreciendo su supervivencia y la producción y transformación en células secretoras de anticuerpos<sup>8</sup>.

## Complemento

Los factores del complemento son moléculas que permiten una eficiente eliminación de células apoptóticas por parte de los macrófagos y una producción de células dendríticas tolerantes. Las células dendríticas inmaduras pueden producir grandes cantidades de C1q induciendo la respuesta inmunógena. Cuando la célula dendrítica ya es madura, la capacidad para producir C1q es menor. Por este motivo el déficit de complemento y en concreto de C1q está asociado al LES<sup>25</sup>.

## 1. 3. Manifestaciones clínicas

### Epidemiología de las manifestaciones clínicas

El LES es el prototipo de enfermedad sistémica autoinmune por lo que el espectro clínico y su frecuencia de aparición es muy variada. Como se ha mencionado previamente depende de diversos factores genéticos y ambientales por lo que para describir la frecuencia de aparición de estas manifestaciones se muestran a continuación los resultados de la cohorte de “Euro-Lupus”, consistente en la observación y análisis de 1000 pacientes con LES de diferentes países Europeos<sup>26</sup> (Tabla 1). Se escoge esta cohorte para mostrar la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas por la similitud racial y geográfica que pueda tener esta cohorte con la cohorte de pacientes a estudio de esta tesis doctoral. A posterior se describen de forma detallada las diferentes manifestaciones clínicas separadas por aparatos y sistemas de manera más global en cuanto a frecuencia de aparición de acorde con lo publicado tradicionalmente en la literatura<sup>27</sup>.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas asociadas a LES en la cohorte "Euro-Lupus" durante los primeros 5 años de seguimiento (1991-1995).**

Manifestación	N	%	IC
Rash Malar	264	26.4	23.7-29.1
Lesiones discoideas	54	5.4	4-6.8
Lesiones lupus subagudo	46	4.6	3.2-6
Fotosensibilidad	187	18.7	16.3-21.1
Úlceras orales	89	8.9	7.1-10.7
Artritis	413	41.3	38.2-44.4
Serositis	129	12.9	10.7-15.1
Nefropatía	222	22.2	19.7-24.7
Afectación SNC	136	13.6	11.4-15.8
Trombocitopenia	95	9.5	7.7-11.3
Anemia hemolítica	33	3.3	2.1-4.5
Fiebre	138	13.8	11.7-16.1
Fenómeno de raynaud	132	13.2	11-15.4
Livedo reticularis	55	5.5	4.1-6.9
Trombosis	72	7.2	5.6-8.8
Miositis	40	4.0	5.6-8.8

## Manifestaciones generales

No siempre son un criterio de diagnóstico o actividad en el LES y a veces son difíciles de evaluar, pero también otorgan gran disfuncionalidad a los pacientes. Los síntomas generales de la enfermedad tales como fiebre, anorexia, astenia, fatiga y pérdida de peso se asocian tanto a la actividad de la enfermedad como a las complicaciones secundarias que ocasiona ésta. La fiebre aparece como síntoma inicial en el 35-40% de los pacientes. Se debe excluir infección y puede ser la primera manifestación de un brote. También es típica la pérdida de peso y la anorexia cuando hay actividad de la enfermedad. La astenia y la fatiga son difíciles de cuantificar. Tanto la astenia como la fatiga fácil (cansancio que aparece con pequeños esfuerzos de manera desproporcionada) aparecen en un 80% de los pacientes durante algún momento de la enfermedad, pudiendo estar asociada a cuadros depresivos o fibromiálgicos. No siempre se correlacionan con la actividad del LES, son poco específicos y no forman parte de ningún criterio de LES pero en muchos pacientes son el problema más incapacitante. El ejercicio físico regular y una buena información al paciente ayudan a disminuir su intensidad<sup>27</sup>.

## **Manifestaciones cutáneas**

Son muy frecuentes, se pueden dividir en 2 grandes grupos: lesiones específicas que muestran una dermatitis en la interfase (alteraciones en la unión dermoepidérmica), e inespecíficas, que no asocian dicha dermatitis y que suelen aparecer durante la evolución de la enfermedad<sup>27</sup>.

Las lesiones específicas, a su vez, se dividen en 3 grandes grupos según el tiempo de evolución:

### **Lupus eritematoso cutáneo agudo**

Corresponde al clásico exantema malar, inflamatorio, fotosensible, en alas de mariposa y no cicatricial. Su inicio suele ser brusco y puede coincidir con los brotes de la enfermedad o con la exposición solar. En ocasiones la afectación puede ser más extensa afectando a escote, frente e incluso a piernas y extremidades<sup>28</sup>. No deja cicatriz al resolverse y mejora con el control de la enfermedad sistémica, ya que es habitual que coincida con actividad sistémica de la enfermedad. Otras entidades incluidas en el lupus cutáneo agudo son: el lupus bulloso, la necrosis epidérmica tóxica, el exantema maculopapular y el exantema fotosensible<sup>27</sup>.

### **Lupus eritematoso cutáneo subagudo**

Se asocia alrededor de un 50 % a enfermedad sistémica, aunque solo un 10% presentará afectación grave (renal o neurológica). Se caracteriza por brotes recurrentes desencadenados por luz solar, de lesiones maculopapulosas, eritematosas, que pueden afectar a escote, cuello, espalda y dorso de brazo, antebrazo y mano (respetando nudillos). Evoluciona hacia una forma anular o papuloescamosa y cura sin dejar atrofia o cicatriz<sup>27</sup>. En un 70% de los casos asocia anticuerpos anti-Ro y anti-La. Los anticuerpos anti-ADNds, anti-Sm y anti-RNP son poco frecuentes en esta entidad<sup>29</sup>. Puede coincidir con lesiones de lupus cutáneo agudo y crónico. Si coincide con lesiones agudas es imprescindible descartar un sistémico. Si coincide con lesiones crónicas la afectación suele ser sólo cutánea.

## Lupus eritematoso cutáneo crónico

Conjunto de lesiones crónicas que suelen dejar algún tipo de cicatriz tras la curación. El tipo más común es el lupus eritematoso discoide que puede ser: localizado (cabeza y cuello), que suele tener buen pronóstico; generalizado que suele asociarse a enfermedad sistémica en el 30% de los casos y los pacientes pueden tener ANAs positivos y presentar afectación hematológica. La afectación generalizada puede afectar incluso a palmas y plantas y ser muy incapacitante. Otras formas menos comunes son el lupus hipertrófico o verrugoso, el lupus túmidus, la paniculitis lobulillar lúpica, el lupus mucoso, la perniosis lúpica y la superposición entre lupus discoide/lichen plano<sup>27</sup>.

Dentro de las manifestaciones inespecíficas se incluyen: la vasculitis leucocitoclástica, la vasculitis liveloide y las lesiones tipo enfermedad de Degos, la lúvido reticularis, el fenómeno de Raynaud y la cutis laxa, entre otras. Dentro de la nueva clasificación de criterios de LES se ha incluido a la alopecia no cicatricial como criterio, que suele ser frecuente, difusa, de evolución transitoria, reversible y suele aparecer tras una cirugía mayor, infecciones o embarazo<sup>27</sup>.

## Manifestaciones osteomusculares

Es la sintomatología más frecuente del LES. Afecta a diferentes zonas: articulaciones, hueso, partes blandas periarticulares y músculos. La clínica articular varía desde simples artralgias hasta una artritis deformante, en ocasiones erosiva. Es de destacar que la presencia de artritis no va acompañada necesariamente de afectación de otros órganos. De hecho, si la afectación articular es la predominante y es de alta intensidad suele existir relación inversa con la aparición de nefritis o afectación del SNC<sup>30</sup>.

Las artralgias están presentes en hasta el 24% de los pacientes y suelen dar sintomatología de dolor y rigidez y otorgar cierto grado de incapacidad funcional.<sup>31</sup>

La artritis se diagnostica en un 69-95% de los pacientes con LES y se presenta en cerca de un 80% de los casos en el momento del diagnóstico y en un 50% de los brotes de

actividad. La forma típica de aparición es de poliartritis simétrica, intermitente, a nivel de pequeñas articulaciones (aunque cualquier articulación puede verse afectada) que afecta a muñecas, metacarpo falángicas, interfalángicas y rodillas, siendo poco frecuente la artritis en codos, hombros y tobillos. Aunque en algunas ocasiones también se han observado patrones asimétricos mono u oligo articulares. El líquido sinovial suele ser claro con menos de 5.000 células en el recuento celular y de predominio linfocitario. Como se ha mencionado esta artritis suele ser intermitente, pero en algunos casos se suele cronificar (artritis crónica no deformante y no erosiva<sup>31</sup>). En general la mayor parte de los pacientes no desarrolla deformidades, pero un pequeño porcentaje de estos puede evolucionar hacia una artritis deformante como la artropatía de Jaccoud, que puede simular una AR. Se produce por la laxitud ligamentosa que ocasiona subluxaciones articulares reducibles. A diferencia de la AR no presenta erosiones radiológicas. Aparece en manos y pies, llegando a afectar a cerca de un 10% de los pacientes. Se asocia a un lupus de larga evolución y al síndrome de Sjögren, no siendo específica del LES, ya que también está descrita en pacientes con esclerodermia y dermatomiositis. En un escaso porcentaje algunos pacientes con LES pueden presentar una artritis erosiva que cumpliría criterios de AR. Este cuadro de solapamiento también denominado “rhusus” se observa en cerca de un 2% de los casos, asociándose débilmente a la presencia de anticuerpos anti-CCP<sup>27</sup>.

La afectación periarticular en forma de tendinosis, tenosinovitis o rotura tendinosa también es frecuente en el LES. La ecografía de la mano ha objetivado la presencia de tenosinovitis, indistinguible a la presente en AR, en un 44% de los pacientes. La rotura tendinosa espontánea también es frecuente afectando en la mayoría de los casos al tendón rotuliano, seguido por el aquileo y los extensores de la mano<sup>27</sup>.

La necrosis avascular del hueso u osteonecrosis puede ser secundaria al uso de corticosteroides, pero también puede ser una expresión de la enfermedad. Algunos factores de riesgo asociados a necrosis avascular en el LES son: presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), afectación del sistema nervioso central (SNC), presencia de fenómeno de Raynaud y vasculitis. Suele afectar huesos largos, principalmente cabeza femoral, humeral y platillos tibiales, de forma simétrica<sup>27</sup>.

Las mialgias y debilidad muscular también son frecuentes en el LES, aunque no todos los casos se asocian a una miopatía inflamatoria o polimiositis. Además del solapamiento con miopatía inflamatoria se han descrito casos de miopatía esteroidea, miopatía por hidroxiclороquina e incluso miopatía vacuolar<sup>32</sup>.

## **Nefropatía lúpica**

La nefropatía lúpica (NL) afecta al 30-55% de los pacientes y se presenta cuando comienza la enfermedad en el 10% de los casos en el adulto y en el 30% en edad infantil y constituye actualmente la primera causa de mortalidad en el LES. La clasificación de la NL ha evolucionado en los últimos 50 años debido a los avances científicos y tecnológicos. La primera clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se redactó en 1974 en Buffalo, Nueva York, y fue modificada en 1982 y 1995. En 2004 se publicó una nueva clasificación que mantiene la simplicidad de la original de la OMS, pero que incorpora aspectos sobre actividad y cronicidad, así como modificaciones cualitativas y cuantitativas que afectan a las diferencias entre las clases III y IV de nefropatía (Tabla 2). Estos nuevos tipos de lesiones anatomopatológicas y las nuevas clasificaciones permiten establecer nuevas interpretaciones etiopatogénicas que a su vez se correlacionan con la clínica y con la posibilidad de poder pautar tratamientos más efectivos que mejoren el pronóstico de la NL<sup>27</sup>.

### **Clase I: nefropatía lúpica mesangial mínima**

Los glomérulos no se afectan pero hay acumulación en el mesangio de inmunocomplejos identificados por inmunofluorescencia o por inmunofluorescencia y microscopía electrónica (que no se observan en microscopía óptica). Tiene una prevalencia entre el 2-25% y no suele presentar alteraciones en el sedimento<sup>27</sup>.

## **Clase II: nefropatía lúpica mesangial proliferativa**

Caracterizada por la presencia de algún grado de hiper celularidad mesangial (definida por la presencia de 3 o más células mesangiales en una sección de 3  $\mu\text{m}$ ) y con la presencia de depósitos inmunes en el mesangio. Afecta a un 10-20% de los pacientes. Suele presentarse en forma de microhematuria transitoria y/o proteinuria escasa, aunque a veces no tiene una buena correlación clinicopatológica<sup>27</sup>.

## **Clase III: nefropatía lúpica focal**

Glomerulonefritis extracapilar o endocapilar focal activa o inactiva segmentaria o global. Caracterizada por afectación de menos del 50% de los glomerulos por microscopía óptica, en forma de lesiones proliferativas, activas o inactivas, de carácter segmentario (< 50% del glomerulo) o globales (> 50% del glomerulo), endocapilares o extracapilares (semilunas epiteliales) que en ocasiones se acompañan de áreas de necrosis glomerular. Las lesiones glomerulares pueden estar acompañadas de lesiones mesangiales focales o difusas, en forma de proliferación mesangial o depósitos inmunes. Esta clasificación permite correlacionar el grado de afectación con el pronóstico del paciente. Se debe describir la presencia de lesiones activas y crónicas, el porcentaje de glomérulos afectados por este tipo de lesiones, así como la presencia acompañante de necrosis fibrinoide o semilunas. Igualmente se debe indicar le presencia de cualquier tipo de lesión vascular o tubulointersticial<sup>27</sup>.

## **Clase IV: nefropatía lúpica difusa**

Glomerulonefritis extracapilar o endocapilar focal activa o inactiva, segmentaria o global. La NL más frecuente (30-40%) y más grave. Se presenta en forma de proteinuria moderada o intensa (100%), síndrome nefrótico (60-90%), microhematuria (70%), hipertensión (40%) e insuficiencia renal (50%). A veces llega a comportarse como una glomerulonefritis rápidamente progresiva presentando valores elevados de anti-ADNds e hipocomplementemia. Para algunos autores es la evolución natural de las clases de NL



descritas anteriormente, en especial la clase III. Las alteraciones son similares a las de la clase III, pero en este caso afectan a más del 50% de los glomerulos. Se subdivide en segmentaria (IV-S) y global (IV-G) según el pronóstico de éstas. Son típicas las lesiones en “asa de alambre”, con engrosamiento de la pared capilar producida por la presencia de depósitos predominantemente subendoteliales. También es frecuente la presencia de zonas de necrosis focal con cuerpos hematoxilínicos, semilunas y trombos hialinos en los capilares del glomérulo. La presencia de esclerosis asociada empeora el pronóstico. Como en la forma focal se deben describir los índices de actividad y cronicidad, la proporción de glomérulos afectados de lesiones agudas y crónicas, la necrosis fibrinoide y las semilunas, así como cualquier lesión tubulointersticial o vascular<sup>27</sup>.

### **Clase V: nefropatía lúpica membranosa**

Presente en el 10-25% de los casos de NL. Presenta depósitos inmunes granulares subepiteliales globales o segmentarios a lo largo de la pared de los capilares glomerulares. Cursa con proteinuria acompañada de un síndrome nefrótico, con o sin sedimento alterado, y con una escasa actividad inmunológica. En algunas ocasiones se acompañan de depósitos inmunes mesangiales. Suele acompañarse de glomerulosclerosis segmentaria y focal y puede ocurrir combinada con las clases III y IV, (es este caso se debe realizar diagnóstico de ambas clases)<sup>27</sup>.

### **Clase VI: nefropatía lúpica esclerosante**

Forma poco frecuente caracterizada por afectación de  $\geq 90\%$  de los glomerulos con esclerosis global atribuible al lupus y sin evidencia de lesiones activas glomerulares. Puede ser la fase evolutiva final de las clases III, IV y V <sup>27</sup>.

Ante la sospecha de una NL la mayoría de expertos consideran indicado la realización de una biopsia renal. Datos que apoyan su diagnóstico son: alteraciones clínicas, alteraciones en la determinación de la excreción de proteínas en orina de 24 h,

alteraciones en la función renal, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones en los valores de complemento y anti-ADNds.

**Tabla 2. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS). Clasificación abreviada de la nefritis lúpica (2003)**

<b>Clase I</b>	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos
<b>Clase II</b>	Nefritis lúpica mesangial proliferativa
<b>Clase III</b>	Nefritis lúpica focal (a)
<b>Clase IV</b>	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)(b)
<b>Clase V</b>	Nefritis lúpica membranosa(c)
<b>Clase VI</b>	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada

a. Indicar la proporción de glomérulos con lesiones activas (A) y crónicas (C).

b. Indicar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y semilunas.

c. La clase V puede coexistir con las clases III y IV debiendo ser diagnosticadas ambas clases.

Se debe indicar el grado (leve, moderado, severo) de atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, severidad de la arteriosclerosis y otras lesiones vasculares.

## **Manifestaciones del aparato respiratorio**

Presentes en cerca de un 25% de los pacientes con LES y es variada según la localización ya que puede afectar tanto al tejido intersticial, como a los vasos integrantes o incluso a alteraciones de la serosa. Se clasifican en primarias (debidas a la enfermedad) y secundarias a otras patologías<sup>27</sup>.

La afectación parenquimatosa pulmonar primaria se manifiesta como enfermedad intersticial pulmonar crónica o neumonitis lúpica aguda. La forma crónica, fibrosis pulmonar establecida es poco frecuente en el LES<sup>33</sup>. La prevalencia de la neumonitis lúpica oscila entre el 0-14% de los pacientes y aparece en la mitad de los casos al inicio de la enfermedad. La sintomatología suele presentarse de manera aguda en forma de disnea, fiebre, tos, dolor pleurítico e hipoxemia arterial. Tiene una alta mortalidad (hasta un 50% de los pacientes fallece) y la mitad de los supervivientes presentará infiltrados pulmonares con cronificación de la neumonitis.

Las causas principales de afectación parenquimatosa secundaria son: síndrome de distrés respiratorio del adulto, infecciones, neoplasias, toxicidad por fármacos y sarcoidosis.

La pleuritis es la manifestación pulmonar más común asociada al LES (entre un 30 y un 50% de los pacientes desarrollan un derrame pleural durante el curso de la enfermedad). En la serie de Cervera *et al*<sup>26</sup> el 36% de los 1000 pacientes sufrieron afectación serosa (incluido el pericardio) desde el diagnóstico hasta la entrada del estudio. Cursa con dolor pleurítico, fiebre, tos y dificultad respiratoria. La toracocentesis y el análisis del líquido pleural ayudan al diagnóstico diferencial con otras entidades.

La afectación vascular pulmonar por el LES se divide en: enfermedad tromboembólica, asociada a AAF, y no tromboembólica. Dentro de esta última se incluyen la hemorragia difusa alveolar (cuadro grave y agudo que suele tener además compromiso renal y títulos altos de anti-ADNs<sup>34</sup>) y la hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar es una complicación poco frecuente en el LES y tiene un curso semejante a la forma primaria. En general, la afectación vascular se desarrolla en menos de un 10% de los pacientes.

El síndrome del pulmón encogido está caracterizado por disnea de esfuerzo, que empeora con el supino, y dolor pleurítico. Producida por una afectación de la musculatura diafragmática con pérdida progresiva de volumen pulmonar que produce un patrón restrictivo, en ausencia de lesión parenquimatosa, y elevación del diafragma. Su prevalencia exacta se desconoce pero parece poco frecuente según lo descrito por Warrington *et al*<sup>35</sup>.

Las manifestaciones clínicas secundarias a lesiones en las vías aéreas superior e inferior son poco frecuentes (inflamación de mucosa laríngea, úlceras, cricoaritenoiditis, parálisis de cuerda vocal, angioedema de vía superior, bronquiectasias, adelgazamiento de pared bronquial y casos aislados de bronquiolitis obliterante y neumonía organizada criptogénica)<sup>27</sup>.

## **Manifestaciones cardíacas**

Se pueden afectar las 3 capas tisulares cardíacas. La pericarditis afecta a un 40% de los enfermos y se acompaña de una pleuritis en el 70% de los casos. Suele ser de intensidad leve-moderada y en ocasiones es la primera manifestación de la enfermedad, por lo que debería descartarse LES ante una pericarditis aguda idiopática de repetición. No existen anticuerpos relacionados y solo un estudio ha relacionado a los anticuerpos antiguanosina con poliserositis en el LES<sup>36</sup>.

El miocardio puede afectarse en forma de miocardiopatía o miocarditis lúpica. Se puede presentar en forma de trastornos del ritmo de la conducción, cardiomegalia sin causa aparente, febrícula, dolor torácico o insuficiencia cardíaca. La miocarditis lúpica se define por: presencia de una taquicardia desproporcionada a la temperatura corporal, cambios en la onda T o ST en el ECG y presencia de una o más de las siguientes alteraciones: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia sin derrame, ritmo de galope, trastorno del ritmo cardíaco o elevación de enzimas cardíacas. Sobre la afectación miocárdica en el LES hay una gran discrepancia entre las manifestaciones clínicas, la ecocardiografía y los estudios histológicos necrópsicos<sup>37</sup>.

La afectación endocárdica en forma de la denominada endocarditis de Libman-Sacks, caracterizada por la presencia de verrugas fibroinflamatorias se puede diagnosticar mediante la ecocardiografía transesofágica. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica, predominando la insuficiencia valvular sobre la estenosis. Se pueden producir fenómenos cardioembólicos que predisponen a la sobreinfección valvular<sup>27</sup>.

## **Manifestaciones neuropsiquiátricas**

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES están compuestas por síndromes neurológicos por afectación del SNC, periférico y autónomo, y cuadros psiquiátricos. No son siempre sencillas de evaluar ni clínicamente, ni con técnicas de diagnóstico, incluso por neuroimagen.

La enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica) afecta al 15% de los pacientes y su incidencia en adultos jóvenes es 10 veces superior a la de la población general (debido a la arteriosclerosis acelerada asociada al LES). La patogenia de este proceso no es del todo conocida pero es posible que los anticuerpos del síndrome antifosfolípido intervengan en ella<sup>38</sup>.

Se han definido 5 cuadros psiquiátricos dentro de los criterios de LES: la disfunción cognitiva, el delirio, la ansiedad, las alteraciones del estado de ánimo y la psicosis. Afectan a un 17-75% de los pacientes y varían en cuanto a etiología, forma y momento de aparición<sup>27</sup>.

Otras manifestaciones del SNC son: enfermedad desmielinizante, cefalea, convulsiones, trastornos del movimiento, meningitis aséptica, neuropatías craneales y mielopatía. La afectación del sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía, mononeuritis múltiple, síndrome de Guillain-Barre o disfunción autonómica es poco frecuente<sup>27</sup>.

## **Manifestaciones hematológicas**

La anemia es la alteración más frecuente y afecta a un 57-78% de los pacientes. Sólo un 10% presentan manifestaciones clínicas. La más frecuente es la secundaria a trastorno inflamatorio crónico. También es típica y característica de la enfermedad la anemia hemolítica. Los pacientes con LES adicionalmente pueden presentar anemia por insuficiencia renal, ferropenia, fármacos, infección, hiperesplenismo, mielofibrosis, mielodisplasia o aplasia medular<sup>27</sup>.

La leucopenia y la linfopenia son frecuentes en el LES (se observa en hasta un 20-25% de los pacientes), no así la granulocitopenia o la agranulocitosis (aunque también pueden estar presentes sobre todo si hay un brote de la enfermedad<sup>27</sup>).

La plaquetopenia en el LES puede estar producida por: autoanticuerpos antiplaquetarios, anticuerpos dirigidos frente a los receptores de la trombopoyetina en los megacariocitos, anemia hemolítica microangiopática, un síndrome antifosfolípido

secundario y a toxicidad por fármacos. La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) puede ser la primera manifestación del LES, ya que entre un 6 y un 15% de pacientes con PTI aislada desarrollan años después un LES. La asociación de una trombocitopenia autoinmune y una anemia hemolítica autoinmune se denomina síndrome de Evans y es típica y casi exclusiva del LES. Las complicaciones hemorrágicas de la trombopenia no son esperables si la cifra de plaquetas no baja de las 30.000<sup>27</sup>.

Las adenopatías se suelen detectar al inicio de la enfermedad o asociadas a brotes de actividad y afectan al 50% de los pacientes. La presencia de adenopatías y fiebre en una mujer joven con ANA positivos y con características clínicas como sudoración nocturna o leucopenia se denomina enfermedad de Kikuchi-Fujimoto<sup>39</sup>.

## **Manifestaciones del aparato digestivo**

Aparecen en el 2-30% de los pacientes, aunque otros síntomas como anorexia, náuseas o vómitos se pueden ver en hasta el 50% de los casos y puede que estén relacionadas con el tratamiento, además de con la propia enfermedad<sup>27</sup>.

Las úlceras orales constituyen uno de los criterios de la enfermedad y afectan a un 20% de los pacientes. A nivel faríngeo y gastroesofágico, las manifestaciones más comunes son la disfagia, el reflujo gastroesofágico y las úlceras<sup>27</sup>.

El dolor abdominal se presenta entre un 8 y un 37% de los pacientes y las causas más graves de dicho dolor son la vasculitis intestinal de pequeño vaso y la trombosis intestinal. La incidencia de vasculitis intestinal es muy variada según las diferentes series y oscila entre el 0.2% al 53%<sup>40,41</sup>. Ambas se presentan clínicamente como una hemorragia gastrointestinal, ascitis o como un abdomen agudo secundario a isquemia e infarto con perforación posterior. La ascitis también puede ser secundaria a un síndrome nefrótico o pericarditis.

Otras manifestaciones gastrointestinales menos frecuentes son: la pseudoobstrucción intestinal, los cuadros de malabsorción o las enteropatías pierde proteínas, la colitis

lúpica y de forma todavía menos prevalente se han descrito casos de hepatitis y pancreatitis autoinmune secundarias al LES, así como casos de síndrome de Budd-Chiari en pacientes con síndrome antifosfolípido secundario<sup>27</sup>.

## 1.4. Diagnóstico y clasificación

Al no haber un signo clínico ni un hallazgo analítico o prueba patognomónica de LES ha sido necesario realizar unos criterios para clasificar la enfermedad. Estos criterios no son imprescindibles para establecer un diagnóstico clínico pero son los utilizados para incluir a pacientes en los diferentes estudios y ensayos clínicos. Tradicionalmente se han utilizado los criterios clasificatorios del ACR de 1982 revisados, sin validarse, en 1997<sup>42</sup> (Tabla 1). Por la presencia de algunas limitaciones en estos criterios, (excesiva representación de manifestaciones cutáneas, imposibilidad de diagnosticar un caso de nefropatía lúpica aislada confirmada mediante biopsia renal, sin otra sintomatología acompañante), recientemente el grupo de trabajo SLICC ha propuesto unos nuevos criterios clasificatorios en 2012<sup>43</sup> (Tabla 2). La sensibilidad es mayor a la de los criterios ACR de 1982 revisados en 1997, pero la especificidad es algo inferior. Algunas modificaciones son:

- 17 criterios en lugar de 11 (tiene que haber 1 clínico y otro inmunológico).
- La nefropatía lúpica vale como criterio único para el diagnóstico de LES siempre que estén presentes los ANAs o el AntiADNds.
- Rash malar y fotosensibilidad no son criterios separados.
- El criterio cutáneo incluye lupus cutáneo agudo y subagudo en el mismo criterio.
- Se repasan y reescriben las manifestaciones neurológicas.
- El criterio hematológico se separa en 3: anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.
- Anti-Sm ahora es un criterio individual.
- También incluidos el Complemento, Anticuerpos del síndrome antifosfolípido y Coombs directo.

**Tabla 1: Criterios clasificatorios de LES. American College of Rheumatology (ACR) de lupus eritematoso sistémico (LES) propuestos en 1982 y revisados en 1997**

<p><b>I. Exantema malar</b> Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales</p> <p><b>II. Lupus discoide</b> Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; en ocasiones, con retracción en las lesiones antiguas</p> <p><b>III. Fotosensibilidad</b> Exantema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar</p> <p><b>IV. Úlceras orales o nasofaríngeas</b> Úlceras orales, normalmente en paladar, o nasofaríngeas indoloras</p> <p><b>V. Artritis</b> No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular</p> <p><b>VI. Serositis</b> Pleuritis: dolor pleurítico o roce pleural o derrame pleural Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o derrame</p> <p><b>VII. Afectación renal</b> Proteinuria persistente &gt; 500 mg/24 h o &gt; 3 cruces Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto</p> <p><b>VIII. Afectación neurológica</b> Convulsiones no explicadas por otra causa. Psicosis no explicable por otra patología</p> <p><b>IX. Afectación hematológica</b> Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia (&lt; 4.000/<math>\mu</math>l) en al menos 2 determinaciones, o linfopenia (&lt; 1.500/<math>\mu</math>l) en al menos 2 determinaciones, o trombopenia (&lt; 100.000/<math>\mu</math>l) en ausencia de fármacos inductores</p> <p><b>X. Alteración inmunológica</b> Anticuerpos anti-ADNs positivos a título anormal o anticuerpo anti-SM positivo, o AAF positivos</p> <p><b>XI. Anticuerpos antinucleares</b> Positivos a títulos elevados en cualquier momento y en ausencia de otra causa</p> <p>Para el diagnóstico se requieren cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (especificidad y sensibilidad del 96%).</p>
--



**Tabla 2. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012**

<p><b>Criterios clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo</li><li>• Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus túmidus, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano)</li><li>• Úlceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas. Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas</li><li>• Sinovitis de 2 o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame, o dolor en 2 o más articulaciones con una rigidez matinal de más de 30 min</li><li>• Serositis (pleuritis o pericarditis de más de 1 día)</li><li>• Renal (cociente proteínas orina/creatinina [o proteinuria en orina 24 h] <math>\geq</math> 500 mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina)</li><li>• Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo), en ausencia de otras causas</li><li>• Anemia hemolítica</li><li>• Leucopenia (<math>&lt;</math> 4.000/<math>\mu</math>l en una ocasión) o linfopenia (<math>&lt;</math> 1.000/<math>\mu</math>l en una ocasión), en ausencia de otras causas</li><li>• Trombocitopenia (<math>&lt;</math> 100.000/<math>\mu</math>l en una ocasión), en ausencia de otras causas</li></ul> <p><b>Criterios inmunológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ANA por encima del valor de referencia del laboratorio</li><li>• Anticuerpo anti-ADNs por encima del valor de referencia del laboratorio (o <math>&gt;</math> 2 veces por encima del valor de referencia si es determinado por ELISA)</li><li>• Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm</li><li>• Positividad de AAF: anticoagulante lúpico positivo, o RPR falso positivo, o anti-<math>\beta</math>2 glucoproteína I positivo, o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto</li><li>• Complemento bajo (C3, C4 o CH50)</li><li>• Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica</li></ul> <p>Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo. Se clasifica a un paciente de LES si presenta al menos 4 de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo al menos estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia unos ANA o anti-ADN positivos.</p>
---

## **1.5. Evaluación de la actividad clínica inflamatoria, daño y discapacidad funcional**

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura<sup>44</sup> que evalúa la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con LES. Los artículos incluidos abordan la validación de 6 índices compuestos de actividad de la enfermedad: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Index (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI), UCSF/JHU Lupus Activity Index (LAI) y Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ), y 3 índices para evaluar daño acumulado: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC/ACE-DI [SDI]), Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ) y Brief Index of Lupus Damage (BILD).

Tanto el BILAG como el SLEDAI son los índices más validados y los que más se usan en ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes. El ECLAM es el más sencillo de calcular y el SLAM es el más sensible al cambio ya que es el único que permite dar una puntuación mayor a mayor gravedad. El SLAQ es un índice que completa el paciente y exhibe una buena correlación con el SLAM, del que deriva (puede suponer una buena alternativa para consultas en las que se puede dedicar menos tiempo por paciente o para estudios poblacionales)<sup>44</sup>.

La escala más empleada para evaluar el daño acumulado es el SLICC.

Se exponen a continuación los principales índices y escalas que se utilizan para evaluar la actividad y daño en el LES. Se detallarán más aquellas empleadas con la cohorte de pacientes a estudio de esta tesis doctoral. Se concluye este capítulo mostrando las diferencias entre brote y actividad clínica y las herramientas que se utilizan para medir ambas situaciones.

## **A) EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD**

### **1. BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)**

El grupo de las Islas Británicas para la valoración del lupus (BILAG) elaboró en 1988 por primera vez un índice para medir la actividad de la enfermedad de pacientes con LES<sup>45</sup>. Evalúa sólo cambios atribuibles al LES (no infecciones u otros procesos). Evalúa manifestaciones específicas que precisan tratamiento en un total de 8 órganos o aparatos: general, mucocutáneo, neurológico, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, vasculitis, renal y hematológico. Al contrario de otros índices que proporcionan una valoración global de la enfermedad, el BILAG proporciona una valoración por órgano o sistema. La valoración consiste en comparar como está el paciente en las últimas 4 semanas con las 4 semanas anteriores. A cada sección de las 8 (musculocutáneo, hematológico, cardíaco....) se asigna una letra que mide la severidad, de mayor a menor severidad: A>B>C, D: Implicado previamente, E: no implicado previamente.

### **2. ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)**

El ECLAM fue descrito por el grupo de trabajo europeo para el consenso de medición de actividad en LES en 1992<sup>46</sup>. Es un índice realizado por el médico diseñado para medir la actividad de la enfermedad en el último mes en pacientes con lupus. El ECLAM. Se compone de un total de 33 ítems que se evalúan de 0.5 a 2, según el tipo de afectación, y suman una puntuación global que va de 0 a 17.5.

### **3. SLAM (Systemic Lupus Activity Index)**

Se trata de un índice que evalúa la presencia de actividad lúpica mediante una serie de síntomas clínicos y medidas de laboratorio referente a 9 órganos. Es un índice de actividad aplicado por el médico que valúa la presencia y severidad de 24 manifestaciones clínicas y 8 medidas de laboratorio en el mes anterior a la visita. La primera publicación en donde se describe data de 1989<sup>47</sup>. RANGO: 0-84

#### **4. SLEDAI (Systemic Lupus Activity Index):**

El SLEDAI es un índice global que fue desarrollado por un grupo de expertos de Toronto en 1986 y descrito con detalle por Bombardier, *et al* en 1992<sup>48</sup>. Fue modificado por el grupo SELENA durante un estudio para evaluar el uso de estrógenos y progesterona en mujeres con LES<sup>49</sup>. Posteriormente fue actualizado por Gladman *et al* en el año 2000<sup>50</sup>. También existe una versión desarrollada por investigadores mexicanos en donde se excluyeron algunos valores de laboratorio para disminuir los costes de su uso<sup>51</sup>. Así, actualmente existen 4 versiones de este índice: SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI 2000 y MEX-SLEDAI.

El utilizado en la cohorte a estudio en esta tesis doctoral ha sido el descrito por Bombardieri *et al* en 1992. Se trata de un índice que evalúa la presencia de actividad lúpica mediante una serie de síntomas clínicos y medidas de laboratorio. Recoge la información de los últimos 10 días, de un total de 16 síntomas clínicos (presencia de convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, alteraciones en la visión, afectación de pares craneales, cefalea, ACV, vasculitis, artritis, miositis, rash, alopecia, úlceras, pleuritis, pericarditis y fiebre) y 8 medidas de laboratorio (alteraciones en el sedimento urinario, hematuria, proteinuria, piuria, complemento, anti-ADNds, trombocitopenia y leucopenia). En la Tabla 1 se especifica la puntuación y las diferentes definiciones. Rango 0-105.

**Tabla 1: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier, *et al*, 1992)**

Puntuación	Descriptor	Definición
8	Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8	Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8	Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8	Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4	Proteinuria	>0.5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4	Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2	Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2	Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2	Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1	Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1	Leucopenia	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
<b>Puntuación total</b>	<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

En 2002 aparece una versión revisada y actualizada del SLEDAI, el SLEDAI 2000 (SLEDAI-2K), en el cual se puntúan el rash, la alopecia, las úlceras o la proteinuria persistente, y no solo de nueva aparición, como ocurría en la versión previa. El SLEDAI-2K fue validado frente al SLEDAI original con una evaluación en los 10 días previos a la visita y además fue validado con un espacio temporal de 30 días para su utilización en los ensayos clínicos aleatorizados<sup>52</sup>.

## **5. UCSF/JHU Lupus Activity Index**

El LAI se empieza a utilizar en estudios que evaluaban la afectación renal e infecciones graves en el LES<sup>53, 54</sup>. Consta de 5 dominios que reflejan la actividad de la enfermedad en las 2 semanas anteriores a la evaluación. Se completa por el médico en aproximadamente un minuto. Solo se evalúan aquellas manifestaciones atribuibles al LES. Incluye una VGM en una EVA de 0 a 3, e incluye EVA para fatiga, rash, articulaciones y serositis, y una parte que cuantifica la afectación en 4 órganos: neurológico, renal, pulmonar y hematológico, en EVA de 0 a 3 que asigna distintas puntuaciones según la necesidad de medicación y valores de laboratorio.

## **6. SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire)**

Fue descrito y validado por Karlson *et al* en 2003<sup>55</sup>. Se trata de un cuestionario realizado por el paciente para evaluar la actividad de la enfermedad durante los últimos 3 meses. Evaluación de la actividad de la enfermedad desde la perspectiva del paciente. Está compuesto por una valoración de 24 síntomas (positivo sólo si está directamente relacionado con el LES y evaluados de 0 a 3 según la severidad), evaluación del brote (no brote, mínimo, moderado o severo) y evaluación de la actividad global de la enfermedad de 0 (no actividad) a 10 (máxima actividad).

## B) EVALUACIÓN DEL DAÑO

### 1. SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index).

Es el más utilizado y el utilizado en la cohorte a estudio en la tesis doctoral. Se trata de un índice que evalúa el daño irreversible producido en 9 órganos distintos desde el diagnóstico de LES. Mide el daño estructural. Cada lesión debe ser evaluada si el daño está presente al menos durante 6 meses. No se puede puntuar la misma lesión 2 veces. Rango 0-50. Desarrollado en 1996 por un grupo de colaboración internacional (grupo SLICC) y adoptado por el ACR<sup>56</sup>. En la Tabla 2 se describen los diferentes ítems y su puntuación.

**Tabla 2. SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus**

Ítem	Puntuación
<i>Ocular</i> (ambos ojos, por evaluación clínica)	
Catarata <sup>1</sup>	1
Cambios en la retina o atrofia óptica <sup>2</sup>	1
<i>Neuropsiquiátrico</i>	
Afectación cognitiva <sup>3</sup> (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor <sup>4</sup>	1
Convulsiones <sup>5</sup> que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1
ACV <sup>6</sup> ( <i>score</i> 2 si >1)	1(2)
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) <sup>7</sup>	1
Mielitis transversa <sup>8</sup>	1
<i>Renal</i>	
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3
<i>Pulmonar</i>	
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1
Pulmón encogido (Rx)	1
Fibrosis pleural (Rx)	1
Infarto pulmonar (Rx)	1
Resección por causa distinta de neoplasia	1

<i>Cardiovascular</i>	
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1
Infarto de miocardio ( <i>score</i> 2 si >1)	1(2)
Miocardopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1
<i>Sistema vascular periférico</i>	
Claudicación durante 6 meses	1
Ulceración con pérdida de partes blandas	1
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). <i>Score</i> 2 si >1 localización	1(2)
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1
<i>Gastrointestinal</i>	
Infarto o resección de duodeno “terminal”, bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. <i>Score</i> 2 si >1	1(2)
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1
<i>Musculoesquelético</i>	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular. <i>Score</i> 2 si >1	1(2)
<i>Cutáneo</i>	
Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas	1
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score</i> 2 si >1	1(2)
<p><b>Daño:</b> Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2.</p> <p>La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.</p> <p>1 <b>Catarata:</b> Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopia.</p> <p>2 <b>Cambios en la retina:</b> Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. <b>Atrofia óptica:</b> Documentada por examen oftalmoscópico.</p> <p>3 <b>Afectación cognitiva:</b> Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.</p>	



4 **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

5 **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

6 **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

7 **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

8 **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal.

## 2. LDIQ (Lupus Damage Index Questionnaire)

Descrito por Costenbader *et al* en 2010<sup>57</sup>. El LDIQ consta de 56 preguntas para evaluar cada dominio incluido en el SLICC/ACR damage index y está diseñado para ser administrado como una encuesta.

## 3. BILD (Brief Index of Lupus Damage)

Descrito en 2011 por Yazdany *et al*<sup>58</sup> como una medida de daño en pacientes con LES para ser usada en estudios poblacionales. Al igual que el LDIQ, lo completa el propio paciente pero es una versión más corta que incluye solo 28 preguntas.

## C) EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD FUNCIONAL

Las escalas de discapacidad validadas en el LES son el SF-36 (SF-12) o Short Form 36<sup>59</sup>, el SLEQOL (systemic lupus erythematosus-specific-quality-of-life instrument<sup>60</sup>), el LupusQOL (systemic lupus erythematosus-specific-quality-of-life-measure<sup>61</sup>) y el HAQ (Health Assessment Questionnaire<sup>62</sup>). Este último, evalúa el grado de discapacidad a la hora de vestirse, lavarse, comer, caminar, coger objetos y otras actividades y es el que ha sido utilizado en la población estudio de esta tesis doctoral.

## **D) DIFERENCIA ENTRE BROTE Y ACTIVIDAD CLÍNICA:**

En el año 2013 la SER publica el “Consenso sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico<sup>63</sup>”. En dicho documento se definen actividad y brote y se muestran las herramientas para su medición según se utilizan en los diferentes ensayos clínicos. Se define actividad como un escenario clínico en el que la enfermedad no está adecuadamente controlada, lo que se traduce en diferentes manifestaciones clínicas y/o analíticas. Brote se refiere a la reaparición de actividad clínica, en un momento concreto, en un paciente previamente controlado. Por tanto, actividad es un concepto de carácter más estático, en cuanto es algo que está persistiendo de forma más o menos continuada en el tiempo, mientras que brote tiene un carácter más dinámico, ya que es un cambio que se produce en un momento concreto. Se han diseñado índices compuestos para evaluar el brote y la actividad en los diferentes ensayos clínicos del LES ya que encontrar respuestas significativas a tratamientos en una enfermedad tan compleja es complicado por las dificultades a la hora de evaluar las diferentes manifestaciones clínicas. Para evaluar el brote se utiliza la herramienta SFI: SELENA-SLEDAI FLARE INDEX: cambios clínicos y/o analíticos + valoración global del médico (VGM) + Cambios terapéuticos; y para la evaluación de la actividad se utiliza el índice compuesto SRI: SLE RESPONDER INDEX: combinación de BILAG+VGM+SELENA-SLEDAI.

### **1.6. Tratamiento**

Tradicionalmente el tratamiento del LES se ha basado en el uso de corticosteroides, aspirina, AINEs, antipalúdicos y diversos inmunosupresores. Estos tratamientos han mejorado el pronóstico de la enfermedad, aunque no todos los pacientes responden a dichas terapias y, además, en algunas, la toxicidad es importante. En el año 2013 la SER publica el “Consenso sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico<sup>63</sup>.” Recientemente se ha aprobado el primer biológico para uso en LES, el belimumab<sup>64</sup> y anteriormente se ha utilizado el rituximab<sup>65</sup> en el LES, aprobado para otras enfermedades reumáticas. Los resultados han sido satisfactorios. El rituximab no llegó a las respuestas deseadas en los ensayos clínicos principales, probablemente por problemas en el diseño, pero su eficacia ha sido demostrada en numerosas series de

pacientes con LES. Otros fármacos utilizados en el LES sin aprobación, con mucha menor medida y eficacia y solo utilizados en casos refractarios a las terapias mencionadas previamente, son el tocilizumab<sup>66</sup>, el abatacept<sup>67</sup> y los inhibidores del TNF-alpha<sup>68,69</sup>.

El objetivo del tratamiento es la respuesta clínica completa (ausencia de actividad clínica demostrable), además de evitar nuevos brotes y afectación (o secuelas) en órganos diana. Como se ha mencionado el LES es una enfermedad compleja, heterogénea y de curso variable, por lo que no todos los tratamientos para el LES ni pautas de tratamiento serán iguales y serán cambiantes según el tipo de afectación y la intensidad de ésta. Así en el “Consenso sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico<sup>63</sup>” mencionado, se separan a los tipos de manifestaciones entre menores, moderadas y formas graves.

#### Tratamiento de las formas leves

Definidas como aquellas que, aun afectando a la calidad de vida del paciente, no suponen una amenaza para la vida y no producen daño irreversible o secuela relevante. Son: fatiga, febrícula, artralgias o artritis intermitente, manifestaciones cutáneas y serositis leve. Estas afecciones se han tratado tradicionalmente con AINEs y antipalúdicos.

#### Tratamiento de las formas moderadas

También definida como aquellas que no producen un daño irreversible o secuela relevante. Son: artritis persistente, deformante o erosiva; lesiones cutáneas graves, extensas o desfigurantes; serositis moderada y trombocitopenia moderada. Estas afectaciones se han tratado tradicionalmente con antipalúdicos, dosis bajas de corticoides (<0.125 mg/kg/d) y/o inmunosupresores como el metotrexato, azatioprina, leflunomida y anti-calcineurínicos e incluso terapias biológicas si se demuestra refractariedad a las anteriores terapias mencionadas.

#### Tratamiento de las formas graves

Definidas como afección de órgano mayor, con peligro para la vida y potencial producción de daño crónico con disfunción orgánica importante. Las más importantes son: afectación renal relevante (glomerulonefritis proliferativa clase III o IV y microangiopatía trombótica), neuropsiquiátrica grave (convulsiones, síndrome cerebral orgánico, vasculitis del SNC, mielitis transversa, psicosis, etc.), pulmonar (neumonitis lúpica y hemorragia alveolar), cardíacas y vasculares graves (hipertensión pulmonar, hipertensión portal, etc.), cutánea muy grave (lupus ampolloso, paniculitis lúpica desfigurante, etc.), citopenias graves. Estos pacientes tendrán indicación de altas dosis de corticoides, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida y terapias biológicas.

En conclusión, se puede afirmar que al igual que en otras enfermedades reumatológicas, los tratamientos con fármacos biológicos han irrumpido con fuerza en el LES y son una opción y una posible alternativa a casos refractarios. Un dato esperanzador y alentador para futuras investigaciones es que el primer fármaco que ha recibido la aprobación en las últimas 5 décadas como tratamiento específico para el LES ha sido un anticuerpo monoclonal, el belimumab<sup>64</sup>, que bloquea la acción de una citocina esencial en la supervivencia y la maduración de los linfocitos B (principal, pero no única célula inmune implicada en la fisiopatología del LES). Anteriormente se ha utilizado el rituximab en el LES, aprobado para otras enfermedades reumáticas, con excelentes resultados en pacientes con LES refractario a otras terapias<sup>65</sup>. Sin embargo, el LES, a diferencia de otros tipos de enfermedades, es una entidad especialmente heterogénea, con diferentes tipos de manifestaciones clínicas y que, por tanto, plantea enormes dificultades a la hora de realizar una evaluación estandarizada y objetiva sobre su situación clínica en un momento determinado, así como de la respuesta ante los diferentes esfuerzos terapéuticos. Por lo mencionado, Calvo *et al*<sup>63</sup> sugieren que este hecho ha dificultado, en muchos casos, el desarrollo de ensayos o bien ha condicionado que sus resultados resulten poco concluyentes. El documento termina describiendo las moléculas experimentales en investigación actual que podrían ser aprobadas en los próximos años para el uso en LES (epratuzumab, atacicept, bloqueo de señales reguladoras, terapia anti-citocina, etc.).

## 1.7. Mortalidad y pronóstico

Por la complejidad de la enfermedad y su curso heterogéneo y fluctuante es difícil establecer unos marcadores pronóstico. La enfermedad está afectada por diversos factores genéticos, socio-demográficos y clínicos. Por este motivo se necesitan estudios de grandes cohortes de pacientes seguidos durante un espacio de tiempo elevado para poder establecerlos. Se han descrito los factores que se han asociado a más actividad como por ejemplo presencia de nefritis, daño acumulado, discapacidad, etc., como los marcadores utilizados para definir el pronóstico de la enfermedad.

La mortalidad en el LES ha disminuido en los últimos años gracias a los avances científico-tecnológicos. Hace 50 años se estimaba una mortalidad cercana al 50% a los cinco años, pero actualmente se estima una supervivencia del 90% a los 10 años<sup>70</sup>.

Tradicionalmente la mayor parte de los estudios coinciden en que las causas más frecuentes de muerte en el LES son la propia actividad lúpica, las infecciones y las complicaciones cardiovasculares. Así, los dos primeros factores afectan sobre todo en las etapas precoces de vida y la afectación cardiovascular altera el pronóstico en las últimas décadas<sup>71</sup>.

Un factor pronóstico de mortalidad descrito es la etnicidad. Desde los años 1950 se han ido publicando estudios en donde había un aumento de la mortalidad en poblaciones no caucásicas (principalmente en poblaciones afro-americanas). Sin embargo, cuando en estas publicaciones se introducían indicadores de pobreza en los análisis se observó que las diferencias interétnicas en mortalidad eran de tipo socioeconómico<sup>72</sup>. Utilizando la misma metodología se ha comparado la mortalidad entre pacientes de etnia caucásica o afro-americana en EEUU observándose mayor mortalidad en la población negra con lo que se asume que hay un factor biológico que explica la especial sensibilidad de esta comunidad étnica con el LES<sup>73</sup>.

Otros factores de mortalidad en LES estudiados han sido la edad y el sexo. Recientemente se han publicado un estudio en el que se concluye que hay más mortalidad en el LES masculino<sup>70</sup>. Aunque en términos generales, faltan estudios para poder confirmar este hallazgo con seguridad. En cuanto a la edad, aunque existe

controversia en la literatura, las publicaciones más recientes asocian mayor riesgo de mortalidad a edades avanzadas en el momento del diagnóstico<sup>70</sup>. Como se ha mencionado anteriormente, se han relacionado puntuaciones elevadas en los diferentes índices de actividad clínica y de daño acumulado<sup>74</sup>, con mayor riesgo de mortalidad (se consideran factores predictivos de mayor riesgo de mortalidad *per se*).

En cuanto al tratamiento en el LES, a pesar de que se han producido avances significativos en evitar las comorbilidades asociadas a su uso, el aumento de la mortalidad sigue siendo una preocupación importante en el manejo terapéutico del paciente. Así por ejemplo, terapias clásicas como los antipalúdicos son en general muy seguras y la frecuencia de abandonos de tratamientos por toxicidad es baja<sup>71</sup>, pero sin embargo el uso prolongado de corticosteroides se ha asociado con aumento de riesgo de infección, irritabilidad, aumento de enfermedad cardiovascular, hipertensión, osteoporosis, diabetes mellitus y obesidad. El uso de los inmunosupresores clásicos y de las nuevas terapias biológicas en el LES juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la remisión clínica orgánica en estos pacientes y permiten además una reducción de la dosis de corticosteroides minimizando así sus efectos secundarios<sup>71</sup>.

Por último, hay que destacar que también han sido estudiados diferentes factores clínicos y serológicos asociados a mortalidad. Así, la asociación de LES con síndrome antifosfolípido se ha asociado con menor supervivencia<sup>75</sup>, al igual que diferentes afectaciones hematológicas y niveles reducidos de C4<sup>71</sup>.

En conclusión, el LES es una enfermedad clínicamente compleja y heterogénea en la que intervienen diversos factores socio-demográficos y económicos. Por este motivo establecer factores predictores o pronóstico es muy complicado. Aunque sigue siendo una patología que puede llegar a ser grave, la mortalidad ha disminuido sustancialmente en los últimos 50 años, gracias a los avances científico-tecnológicos.

## **CAPÍTULO 2. VITAMINA D**

## 2.1. Concepto

La vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) es un esteroide que se forma a partir de su precursor 7-dehidrocolesterol en la piel por radiación ultravioleta. En el hígado la vitamina D<sub>3</sub> se hidroxila para formar 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, (25 (OH) D) que se metaboliza a su metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25 (OH) 2D) en el riñón (calcitriol). La vitamina D<sub>3</sub> también puede ser aportada por la dieta, la cual supone una importante fuente de aporte sólo en el caso de una insuficiente exposición al sol. Desempeña un papel fundamental en la mineralización del sistema óseo en todas las edades ya que es fundamental para mantener niveles séricos adecuados de calcio para que éste desempeñe sus funciones metabólicas, la transducción de señales y la actividad neuromuscular<sup>76</sup>. Las funciones fundamentales del calcitriol son: aumentar la absorción de calcio y fósforo en el intestino, inhibir la formación de osteoclastos para la reabsorción ósea y reducir la producción de hormona paratiroidea (PTH)<sup>77</sup>. Además de lo mencionado, se han descrito acciones no clásicas de la vitamina D ya que se sabe que participa en la regulación de una amplia variedad de funciones biológicas, tales como el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis, la diferenciación y la regulación del sistema inmunológico. Por este motivo, se ha investigado la asociación entre el déficit de vitamina D y muchas enfermedades agudas y crónicas, como cánceres, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedades infecciosas<sup>78</sup>.

Para la medición de los niveles plasmáticos de vitamina D y su monitorización tras suplementación dietética o farmacológica, se utiliza el metabolito 25 (OH) D por consenso universal<sup>79</sup>. Entre las diferentes sociedades científicas se han establecido puntos de cohorte de normalidad para la vitamina D dos niveles séricos de 25 (OH) D:  $\geq 20$  ng/ml para el Instituto de Medicina<sup>80</sup>, y  $\geq 30$  ng/ml para la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)<sup>81</sup>, al igual que la recomendación de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU.<sup>82</sup> y, en España, por la de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)<sup>83</sup>. Así se define como deficiencia de vitamina D a valores inferiores a 20 ng/ml, insuficiencia entre 21-29 ng/ml y suficiencia a valores  $> 30$  ng/ml<sup>84</sup>.



En cuanto a la suplementación, habitualmente se recomiendan niveles de vitamina D  $\geq$  800 UI/día o más y calcio 1.200 mg/día, aunque existe una tendencia creciente a elevar la dosis de la primera y reducir la de calcio<sup>85</sup>.

## **2.2. Acciones inmunomoduladoras de la vitamina D.**

El receptor de la vitamina D (VDR) está presente en todas las células del sistema inmune (LT, LB, células dendríticas, macrófagos, natural killer, etc.). Los últimos estudios afirman que la 1,25-Dihidroxitamina D3 actúa sobre todas estas líneas celulares:

-Acción sobre la célula T: La unión a los CD4 inhibe proliferación de los LT Th1 (IL-2, INF gamma) y promueve la acción de los LT Th2 (mayor producción de IL-5 e IL-10) por lo que hace que haya dominio de los LT Th2 sobre los Th1. Inhibe la producción de TNF alpha<sup>86</sup>.

-Acción sobre la célula dendrítica: No afecta al número de éstas sino a la maduración, activación y liberación de diferentes mediadores de la inflamación como el IFN alpha, sobre el que tiene un efecto inhibitor (el IFN alpha juega papel fundamental en la diferenciación de monocitos a células dendríticas), inhibe la expresión de MHC-II y sus moléculas coestimuladoras CD40, CD80 y CD 86, inhibe la producción de GM-CSG y activa la secreción de PGE2 a una citoquina supresora<sup>86</sup>.

-Acción sobre los linfocitos B: Contribuye a la inhibición de la proliferación de células B activadas, no a las no estimuladas. No interviene sobre la división celular inicial, sí sobre las sucesivas y tiene acciones inhibitorias en la diferenciación de las células plasmáticas y la secreción de inmunoglobulinas<sup>87</sup>.

### **2.3. Prevalencia y factores asociados a insuficiencia de vitamina D en la población general**

Recientemente se ha publicado una revisión de los trabajos disponibles sobre la prevalencia global de insuficiencia de vitamina D y se encontró que el 88% de las muestras analizadas tenían niveles séricos de 25 (OH) D por debajo de 30 ng/ml; el 37% tenían valores medios por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7% tenían valores medios inferiores a 10 ng/ml<sup>88</sup>. En cuanto a España, algunos trabajos demuestran que los niveles plasmáticos de vitamina D son iguales o inferiores a los descritos para Europa central o Escandinavia, a pesar de la mejor climatología que hay en nuestro país. Este hecho se ha justificado sugiriendo un escaso aporte dietético y la mayor dificultad para la síntesis cutánea por la mayor pigmentación cutánea de los pacientes que hay en España comparado con países Nórdicos<sup>89</sup>. En un estudio realizado en España en población mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis, la prevalencia de hipovitaminosis (definida como niveles de 25 (OH) D <25 ng/ml) fue del 87%<sup>90</sup>.

Los factores clásicos que favorecen que aparezca insuficiencia de vitamina D en la población general son:

-Escasa exposición solar: Influenciada por estación del año, superficie corporal expuesta, pigmentación cutánea (los pacientes hiperpigmentados necesitan 3-4 veces más de exposición solar para alcanzar los mismos niveles de vitamina D que los de piel clara<sup>91</sup>).

- Malabsorción: celiacía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística o la colestasis hepática se asocian con concentraciones séricas bajas de vitamina.

- La enfermedad renal y la hepática pueden impedir la adecuada hidroxilación de la vitamina D a sus formas activas y causar déficit de vitamina D (insuficiencia renal grave, raquitismo, cirrosis biliar, cirrosis hepática, etc.).

- El uso de fármacos que alteran el metabolismo óseo y de la vitamina D: antiepilépticos (ej. fenobarbital, fenitoína), rifampicina, antirretrovirales o uso de corticosteroides a largo plazo.

## 2.4. Insuficiencia de vitamina D en el LES

El LES es una enfermedad crónica y autoinmune caracterizada por la inflamación aguda y crónica de diversos tejidos del organismo. La vitamina D es una hormona implicada en la regulación de la homeostasis del calcio, que regula la absorción de calcio en el sistema gastrointestinal. Esta homeostasis se mantiene mediante la interacción de la vitamina D con la paratiroides, riñón y tejidos intestinales<sup>92</sup>. Se sintetiza en la piel por la acción de la radiación ultravioleta o puede ser ingerida por vía oral. Además de los factores clásicos para insuficiencia de vitamina D en la población general, otros, ligados a la propia enfermedad como son el uso de corticosteroides, la fotosensibilidad, la fotoprotección, o la propia actividad *per se*, hacen interesante el estudio de dicha hormona en una enfermedad como el LES. Como se ha visto en el capítulo previo, se han estudiado las acciones extrarrenales de la vitamina D y se conoce el papel importante de la vitamina D no sólo en el mantenimiento de la homeostasis del calcio sino también en la función que realiza sobre el sistema inmune<sup>93</sup>. Como se ha mencionado previamente, existe una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en la población general, pero estudios de casos y controles ajustados por edad, han demostrado menor nivel de vitamina D en pacientes con LES que en los controles sanos<sup>94, 95</sup>. Varias publicaciones recientes han descrito algunas acciones inmunológicas de 1,25 (OH) 2D: inhibición de la respuesta inmune Th1, interrupción de la maduración de diferentes citocinas proinflamatorias como el IFN alpha por parte de las células dendríticas y preservación de la respuesta innata<sup>86, 87</sup>; entre otras, actuando como un modulador inmune en las diferentes enfermedades autoinmunes, tales como el LES<sup>96</sup>. Actualmente, es bien conocido además que el receptor de la vitamina D (VDR) se expresa en casi la totalidad de las células del sistema inmune<sup>86</sup>.

La insuficiencia de vitamina D [definida como un nivel plasmático de 25 (OH) D  $\leq$  30 ng / ml] es altamente prevalente entre los pacientes con LES, incluso en regiones del sur<sup>97,98</sup>. En el estudio de la cohorte de LES de Carolina (Carolina Lupus Inception Cohort

Study), el 67% de los sujetos tenían insuficiencia de vitamina D<sup>95</sup>, muy similar a nuestro trabajo publicado en 2012, en el que el 68,5% de los pacientes exhibieron niveles de 25 (OH) D  $\leq$  30 ng/ml<sup>98</sup>. Hasta la fecha, los factores que se han asociado a menores niveles de vitamina D en pacientes con LES han sido: uso diario de protección solar<sup>98</sup>, IMC alto<sup>99</sup>, falta de exposición al sol, ausencia de tratamiento con hidroxicloroquina<sup>100</sup>(ya que se sabe que la hidroxicloroquina aumenta los niveles de 25 (OH) a expensas de reducción de los niveles del metabolito activo 1,25 (OH) 2D), el uso de glucocorticoides, el cambio estacional y la creatinina sérica<sup>101</sup>, nefritis<sup>102</sup>, alteración del índice proteína / creatinina ratio <sup>103</sup>, baja densidad mineral ósea y fracturas por fragilidad<sup>104</sup> y menor longitud de los telómeros en pacientes afroamericanos con LES<sup>105</sup>.

Recientemente, la presencia de niveles reducidos de vitamina D se ha asociado también a una mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión e hiperlipidemia<sup>106</sup>, así como a trastornos del sueño<sup>107</sup> y a fatiga<sup>108</sup>. Como se ha visto previamente la fatiga es un parámetro subjetivo difícil de cuantificar pero presente en hasta el 90% de los pacientes con LES, con el consecuente impacto en su calidad de vida<sup>109</sup>.

Muchos<sup>96, 110-117</sup>, pero no todos <sup>97, 98, 108, 118-120</sup> los estudios que estudian los niveles de 25 (OH) D en los pacientes con LES, y sus factores asociados, han mostrado una asociación entre la insuficiencia de 25 (OH) D con un aumento de la actividad lúpica. Es importante señalar que 3 de los 6 estudios que no encuentran esta asociación se realizaron en población española<sup>98, 108,118</sup> y 2 de ellos fueron realizados por los mismos autores<sup>108, 118</sup>, por lo que factores socio-demográficos y étnicos pueden influir en este tipo de asociación.

Los pacientes con LES con frecuencia presentan fotosensibilidad por lo que el consejo de realizar protección solar implica mayor riesgo de padecer deficiencia de vitamina D. Pero son múltiples los factores implicados en el desarrollo de hipovitaminosis D como se ha mencionado previamente, como son el uso de fotoprotectores, la insuficiencia renal, el uso prolongado de glucocorticoides, antimaláricos y antiepilépticos, etc., lo que hacen interesante el estudio de esta hormona esteroidea en los pacientes con LES.

## **CAPÍTULO 3. OSTEOPOROSIS**

### 3.1. Concepto y prevalencia

La osteoporosis se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por densidad ósea baja y deterioro microarquitectónico del tejido óseo con el consiguiente aumento de la fragilidad y una mayor susceptibilidad a las fracturas<sup>121</sup>. La expresión clínica de la osteoporosis es la aparición de fracturas con traumatismo de bajo impacto, normalmente localizadas en columna, cadera y antebrazo distal. La OMS establece en 1994 unas categorías de diagnóstico para la osteoporosis<sup>122</sup> (Tabla 1) en donde además de incluir a la masa ósea, se incluyen también las fracturas.

**Tabla 1. Categorías de diagnóstico de la osteoporosis basada en los criterios de la OMS.**

CATEGORÍA	
Normal	Un valor de DMO que no sea inferior en más de 1 DE por debajo del valor medio en adultos jóvenes
Osteopenia	Un valor de DMO que se encuentre entre 1 y 2.5 DE por debajo del valor medio en adultos jóvenes
Osteoporosis	Un valor de DMO de más de 2.5 DE por debajo del valor medio en adultos jóvenes
Osteoporosis grave	Un valor de DMO de más de 2.5 DE por debajo del valor medio en adultos jóvenes en presencia de una o más fracturas por fragilidad

La osteoporosis es un problema de salud pública ya que al menos el 20% de las mujeres menopáusicas en los países occidentales cumplen criterios por la OMS para sufrir osteoporosis y en EEUU cerca de 1.3 millones de fracturas al año son atribuibles a este trastorno<sup>123</sup>. En España, en un estudio realizado por Díaz Curriel *et al*, en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se calculó que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentaron osteoporosis y se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%)<sup>124</sup>. Los estudios en varones mostraron que la prevalencia fue del 8,1% en mayores de 50 años<sup>125</sup> y ascendía con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años<sup>126</sup>.

### 3.2. Factores asociados a baja densidad mineral ósea y fractura en la población general

Los factores de riesgo para osteoporosis y para fracturas clásicos<sup>123</sup> son los siguientes:

- Factores de riesgo para osteoporosis:
  - Edad
  - Antecedentes familiares de fractura o de osteoporosis
  - Menopausia precoz
  - Tabaquismo
  - Glucocorticoides
  - Bajo índice de masa corporal
  
- Factores de riesgo para fracturas:
  - Edad
  - Amenorrea primaria o secundaria
  - Hipogonadismo primario o secundario
  - Antecedentes familiares de fractura
  - Antecedentes personales de fractura
  - Osteoporosis densitométrica
  - Menopausia precoz
  - Uso de corticoides
  - Tabaquismo
  - Bajo índice de masa corporal
  - Elevado riesgo de caída
  - Recambio óseo alto
  - Agudeza visual pobre
  - Trastornos neuromusculares

Según un reciente metaanálisis los factores con más consistencia para aparición de fracturas son edad avanzada, antecedentes personales de fractura por fragilidad después de los 50 años, antecedente familiar de primer grado de fractura de cadera, bajo índice de masa corporal (IMC) ( $< 19 \text{ Kg/m}^2$ ), artritis reumatoide, inactividad física, consumo de tabaco, alcohol y glucocorticoides<sup>127</sup>.

Otro factor clásico asociado a la reducción de la DMO y a la aparición de fracturas es la insuficiencia de vitamina D. La insuficiencia de vitamina D puede alterar los

mecanismos de regulación de la hormona paratiroidea y puede inducir un hiperparatiroidismo secundario que aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas en la población general, aunque el grado exacto de esta contribución no está del todo establecido<sup>128</sup>.

### **3.3. Prevalencia y factores asociados a baja densidad mineral ósea y fractura en el LES**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica y autoinmune caracterizada por inflamación aguda y crónica de varios tejidos del cuerpo. Una importante enfermedad y comorbilidad potencialmente prevenible en los pacientes con LES es la osteoporosis. La osteoporosis es una enfermedad en donde hay disminución de la masa ósea que aumenta el riesgo de fractura. La continua reabsorción y re-deposición de la masa ósea (remodelado óseo) están íntimamente ligadas a la fisiopatología de la osteoporosis. En los últimos años se ha estudiado el papel importante que juega tanto la actividad inflamatoria como el déficit de vitamina D en la patogénesis de los efectos esqueléticos adversos en el LES<sup>129</sup>.

En los pacientes con patologías articulares inflamatorias es imprescindible una correcta evaluación del riesgo de fractura, incluida la fractura vertebral, mediante la medición de la DMO ya que varios factores como la inactividad física, la inflamación persistente, y el tratamiento con corticosteroides pueden contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea. Ejemplos tradicionales son la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. La osteoporosis es común en estas dos enfermedades articulares inflamatorias, que ilustra el papel clave de la inflamación en la remodelación ósea<sup>130,131</sup>.

En el LES, otra enfermedad sistémica inflamatoria, hay una alta prevalencia tanto de osteoporosis que oscila entre el 4% y el 22%<sup>132</sup>, como de fractura. Hay evidencia de que los corticosteroides pueden conducir a osteoporosis en el LES, incluso en pacientes adultos jóvenes<sup>133, 134</sup>. Así en niños con LES la prevalencia de DMO reducida puede llegar hasta el 40% en la zona lumbar y puede estar presente al momento del diagnóstico incluso antes de la iniciación de tratamiento<sup>133, 134</sup>.



Los estudios han encontrado un aumento en la pérdida de masa ósea y fractura en los individuos con LES en comparación con la población general<sup>135</sup>. La etiología de la pérdida de masa ósea en el LES es multifactorial e incluye una variedad de factores intrínsecos a la propia enfermedad y a los efectos secundarios de los tratamientos. Se ha documentado en la literatura que factores como edad avanzada, postmenopausia, tener un índice de masa corporal bajo, una mayor duración de la enfermedad, daño orgánico, deterioro renal, elevados marcadores de inflamación, niveles séricos reducidos de 25 (OH) D, y el número de partos, se han asociado a pérdida de masa ósea en el LES<sup>136</sup>.

En cuanto a la terapia con corticosteroides en el LES, recientemente se ha publicado un estudio de una cohorte de LES Holandesa<sup>136</sup> con seguimiento de 6 años de la DMO y de los principales factores y situaciones clínicas que podían influenciarla, en el cual sí se encontró asociación entre DMO reducida y uso de corticosteroides, pero otros autores no han hallado dicha asociación<sup>137, 138</sup>. La actividad de la enfermedad también ha sido asociada en diversas ocasiones con pérdida de DMO en el LES<sup>138, 116</sup>.

La mayoría de los estudios mostraron que los pacientes con LES tenían menor DMO en la columna lumbar (hueso casi exclusivo trabecular)<sup>139</sup> que en la cadera (formada por una mezcla de hueso cortical y trabecular)<sup>116</sup>. Estas observaciones son particularmente importantes en el LES porque las causas de aumento de la fragilidad ósea en estos pacientes no han sido completamente investigadas.

## **CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

La hipótesis de la tesis doctoral es que en el LES la actividad inflamatoria puede agravar la insuficiencia de vitamina D y dar lugar a una menor densidad mineral ósea. Este segundo hecho se puede ver afectado por la propia insuficiencia de vitamina D que sufren estos pacientes, identificado tradicionalmente como factor asociado a la reducción de la DMO.

El estudio del metabolismo óseo en el LES es una necesidad prioritaria debido a la alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D y osteoporosis en esta enfermedad. Como se ha mencionado previamente, factores intrínsecos de la enfermedad como la fotosensibilidad, el uso de cremas solares, la actividad inflamatoria, el uso de corticosteroides, la reducción de la movilidad, la nefropatía, etc., hacen que haya más prevalencia de insuficiencia de vitamina D, descenso en la DMO. y fracturas que en la población general. Al tener estas patologías una etiología multifactorial es difícil aislar los verdaderos mecanismos implicados, existiendo controversias en la literatura.

Por todo lo mencionado previamente, se han desarrollado dos proyectos de investigación que aunque con objetivos marcadamente diferentes (Prevalencia de insuficiencia de vitamina D y factores asociados en el LES; Prevalencia de densidad mineral ósea reducida y fracturas y factores asociados en el LES) se pueden englobar dentro de las patologías del metabolismo óseo y mineral, existiendo además interconexión ya demostrada entre ambas situaciones (la insuficiencia de vitamina D se ha relacionado con mayor reducción de la DMO y mayor prevalencia de fracturas tanto en la población general como en los pacientes con LES). Los mecanismos exactos sobre el grado de implicación de la insuficiencia de vitamina D en el desarrollo de osteoporosis y fracturas no están del todo aclarados y son motivo de continuas investigaciones. Parece crucial el efecto que ejercen los niveles reducidos de vitamina D sobre la paratohormona induciendo así un hiperparatiroidismo secundario.

La expresión de estas dos situaciones, hace que comorbilidades como las mencionadas se sumen a la propia actividad y complejidad de la enfermedad y a un peor pronóstico y necesidad de más terapias en los pacientes con LES. En estos pacientes los síntomas osteomusculares son los más prevalentes y el umbral del dolor puede ser más alto y más incapacitante si se suma una fractura por osteoporosis. Se ha postulado que el control adecuado de la actividad de la enfermedad, así como la monitorización de los niveles de

DMO son medidas útiles para mejorar la calidad ósea de estos pacientes. Sobre la suplementación con calcio y vitamina D, ha habido múltiples cambios en los últimos años, tanto en la población general como en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Así parece claro que es útil en pacientes con el diagnóstico de DMO baja, o pacientes que reciban glucocorticoides u otras situaciones de riesgo óseo, pero no hay pruebas de la eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D para prevenir fracturas en personas sin osteoporosis ni déficit de vitamina D conocido.

Por último mencionar que se ha asociado la insuficiencia de vitamina D con otras manifestaciones clínicas de pacientes afectos de LES, como son la fatiga, las alteraciones del sueño y factores de riesgo cardiovascular como hiperlipidemia e hipertensión, así como el uso de diferentes terapias como los glucocorticoides o ausencia de tratamiento con hidroxicloroquina (ya que se sabe que la hidroxicloroquina aumenta los niveles de 25 (OH) a expensas de reducción de los niveles del metabolito activo 1,25 (OH) 2D), por ejemplo, hacen más interesante el estudio en estos pacientes de la hipovitaminosis D y sus posibles factores asociados.

## **CAPÍTULO 5. OBJETIVOS GENERALES**

1. Determinar la prevalencia de insuficiencia de vitamina D y deficiencia de vitamina D en una cohorte de pacientes con LES.
  
2. Establecer la asociación entre insuficiencia de vitamina D y la severidad de la enfermedad (actividad inflamatoria) en una cohorte de pacientes con LES.
  
3. Estudiar la relación entre las características clínicas y serológicas y los diferentes tratamientos con la insuficiencia de vitamina D en una cohorte de pacientes con LES.
  
4. Determinar la prevalencia de baja DMO (osteopenia y osteoporosis) y fracturas en una cohorte de pacientes con LES.
  
5. Establecer la asociación entre baja DMO y fracturas con la severidad de la enfermedad (actividad inflamatoria) en una cohorte de pacientes con LES.
  
6. Estudiar la relación entre las características clínicas y serológicas y los diferentes tratamientos con la baja DMO y presencia de fracturas en una cohorte de pacientes con LES.

## **CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA**

La metodología de esta tesis doctoral está basada en la utilizada en dos trabajos separados y diferenciados en cuanto a su definición, pero que comparten la mayor parte de la metodología (población de estudio, diseño, análisis estadístico), entre otros. Expondré a continuación la metodología común para ambos estudios, y posteriormente, en el capítulo Resultados, se presentan los dos trabajos originales, en donde se puede revisar la metodología específica de cada trabajo. Dado que los resultados de esta tesis doctoral se basan en estos dos estudios, se presenta el primer trabajo en su versión completa y original ya que todavía no ha sido publicado. El segundo trabajo (primero en realizarse en cronología, segundo en presentarse en esta tesis doctoral) se presenta tal y como ha sido publicado en la revista *Rheumatology International* en el Anexo (también se presenta un Erratum al artículo que se publicó unos meses después, incluido en dicho Anexo) (*Rheumatol Int* (2015) 35:517–518).

## **6.1 Población a estudio**

La población a estudio fueron pacientes afectados de LES procedentes de la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar-IMAS y, más concretamente, de la consulta monográfica del Profesor Jordi Carbonell Abelló. Desde junio de 2007 hasta enero de 2014 se inicia la atención especializada en consulta monográfica en este Servicio. En calidad de co-investigador iniciamos un proceso de diseño y protocolización de las visitas clínicas para llevar a cabo los estudios pertinentes, con autorización de los pacientes. Este centro es referencia de un área de 250.000 habitantes de la ciudad de Barcelona (Cataluña). Se trata de una cohorte de pacientes bien definida y controlada, mayor de edad (18 años), y que cumplen cuatro o más de los criterios clasificatorios del ACR de 1982 revisados, en 1997<sup>42</sup>.

Los criterios de inclusión dependieron de la motivación de cada trabajo y que podríamos resumir así:

Trabajo 1) pacientes atendidos de forma consecutiva en la consulta monográfica de LES y con evaluación específica por práctica clínica habitual de los niveles séricos de vitamina D en la visita de estudio y que otorgaron el consentimiento para participar en el estudio.



Trabajo 2) pacientes atendidos de forma consecutiva en la consulta monográfica de LES y con evaluación específica por práctica clínica habitual de la densidad mineral ósea mediante DXA en relación a la visita de estudio y que otorgaron el consentimiento para participar en el estudio.

Los criterios de exclusión generales fueron: pacientes con sospecha de LES que no cumplían cuatro o más criterios ACR clasificatorios de LES; pacientes con alteraciones neurocognitivas o neuropsiquiátricas que dificultaran la interpretación y realización de las medidas de evaluación (cuestionarios).

## **6.2. Diseño y medidas principales**

Ambos trabajos han sido diseñados para recoger información de forma transversal, en un momento determinado del seguimiento de cada paciente, y recogiendo información de forma retrospectiva a partir de los historiales médicos de cada uno de ellos (datos sociodemográficos, clínicas y serológicas). En el momento de la visita de estudio, se informó a los pacientes de la existencia del mismo, y se les pidió que realizaran las pertinentes evaluaciones clínicas (cuestionarios de evaluación específicos, ver punto 6.3).

Se recogieron las variables a estudio en dos momentos diferentes: el trabajo publicado en 2012 (que se expondrá en la tesis doctoral en segundo lugar) desde junio de 2007 hasta enero de 2010 y el primer trabajo, que todavía no se ha publicado en una revista científica médica, desde enero de 2012 hasta mayo de 2014. La población a estudio es prácticamente la misma, exceptuando alguna pérdida en el seguimiento y la incorporación de casos con nuevo diagnóstico de LES.

En ambos estudios se intentó programar la extracción sanguínea con los diferentes marcadores plasmáticos de LES, niveles de vitamina D y muestra de orina lo más cercano a la visita médica que se realizaba periódicamente durante su seguimiento rutinario en la consulta monográfica de LES (en donde los pacientes rellenaban los cuestionarios). La DXA también se realizó cercana a la fecha de la visita médica, siendo en muchos casos en el mismo día. Las exploraciones complementarias realizadas

(extracción sanguínea, muestra de orina y DXA) fueron por práctica clínica habitual. A cada paciente se le realiza una muestra de sangre y orina cada 4-6 meses y DXA cada 2 años en la mayoría de los casos. La mayoría de las pacientes jóvenes premenopáusicas suelen ser también sometidas al estudio de DMO debido al uso de glucocorticoides y por lo tanto suelen ser a su vez tratadas con fármacos antirresortivos por lo que es imprescindible la correcta monitorización de su DMO. Los propósitos del estudio cumplían los requisitos éticos de la buena praxis de Helsinki, y fueron aprobados por las autoridades locales.

### **6.3. Herramientas específicas utilizadas**

Enumeraré a continuación las variables y herramientas utilizadas para la realización de la evaluación clínica, de actividad y de calidad de vida comunes para los dos estudios. Decidimos utilizar las variables y herramientas de evaluación, todas ellas aprobadas, traducidas y validadas para su uso en pacientes con LES:

Niveles plasmáticos de 25 (OH) D y 1,25 (OH) 2D, actividad lúpica inflamatoria (SLEDAI)<sup>48</sup>, VSG (mm<sup>3</sup>), PCR (mg/dL), DMO por DXA (g/cm<sup>2</sup> y T score), daño acumulado (SLICC<sup>56</sup>), evaluación de discapacidad funcional (HAQ<sup>62</sup>), EVA de fatiga<sup>108</sup>. Otras variables descriptivas recogidas fueron: edad, duración de la enfermedad, raza, sexo, tabaco, IMC, uso de fotoprotectores, fotosensibilidad, estación del año, toma de suplementos dietéticos de calcio y vitamina D, niveles plasmáticos de ANAs, AntiADNds, Complemento, Ca, P, PTH, uso de corticoides y otros inmunosupresores, tratamiento sustitutivo y antirresortivo, otros fármacos (anticomiciales y antipsicóticos) y menopausia, además de herramientas propias de evaluación de la sintomatología en estudio en cada trabajo (anamnesis y exploración física orientada). Los criterios de exclusión fueron: enfermedades que alteren el metabolismo óseo (endocrinopatías, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal terminal, enfermedades hematopoyéticas malignas, tumores óseos). Para el resto de evaluaciones específicas me remito al capítulo Resultados donde se pueden revisar el resto de herramientas específicas utilizadas en particular en cada estudio.

## 6.4. Análisis estadístico

En el primer estudio las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes y las variables continuas con la mediana y los percentiles 25 y 75. La asociación entre la insuficiencia de vitamina D [definida como un nivel plasmático de  $25 \text{ (OH) D} \leq 30 \text{ ng / ml}$ ] y los factores predictores se evaluó mediante el test de Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondía para las variables categóricas y la prueba de U-Mann-Whitney para las variables continuas. También se realizó un análisis de regresión logística multivariante en toda la muestra de pacientes con niveles de vitamina D  $<30$  como variable dependiente y todas las variables con p-valor inferior a 0,2, y otras variables que podrían afectar a los niveles plasmáticos de vitamina D (etnia, estación del año, uso de corticosteroides, uso de antipalúdicos, creatinina sérica, PTH, uso de cremas solares, SLEDAI, AntiADNds, fatiga, índice de masa corporal) como variables independientes. Todos los análisis fueron de dos colas, y los valores de p se consideraron significativos si  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el software informático SPSS 18.0 (IBM Inc.)

En el segundo estudio se examinaron las variables asociadas a una disminución de la densidad mineral ósea mediante análisis univariado. La correlación entre la DMO y las variables continuas se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente rho de Spearman según lo apropiado. Las comparaciones entre la DMO y las variables categóricas se realizaron con el test t de Student para datos independientes. Se examinaron las siguientes variables en relación con DMO: edad, sexo, tabaquismo, duración de la enfermedad, SLEDAI, SLICC, HAQ, EVA de fatiga, y cada uno de los marcadores serológicos expuestos previamente. Todos los análisis fueron dos valores de una cola, y el p-valor se consideró significativo si  $<0,05$ . El análisis estadístico se realizó en el software informático R 1.14.

## **CAPÍTULO 7. RESULTADOS. PRESENTACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN**

Los resultados del estudio de las hipótesis anteriormente mencionadas se han convertido en dos trabajos de investigación. Dado que los resultados de esta tesis doctoral se basan en estos dos estudios, se presenta el primer trabajo en su versión completa y original ya que todavía no ha sido publicado. El segundo trabajo (primero en realizarse en cronología, segundo en presentarse en esta tesis doctoral) se presenta tal y como ha sido publicado en la revista *Rheumatology International* en el Anexo (también se presenta un Erratum al artículo que se publicó poco después en dicho Anexo). Posteriormente, en el apartado 8, se desarrollará el contenido de los trabajos y se expondrá la pertinente discusión, que se realizará comentando los trabajos según se han realizado cronológicamente.

## **7.1. Prevalencia y factores predictores de insuficiencia de vitamina D en las mujeres con LES suplementadas y no suplementadas de una región mediterránea**

1. Introducción
2. Objetivos
3. Métodos
4. Resultados
5. Conclusiones

Este estudio se abreviará como "**estudio LES-VITD**" cuando se haga mención a él en el Capítulo 8.

## **Prevalencia y factores predictores de insuficiencia de vitamina D en las mujeres con LES suplementadas y no suplementadas de una región mediterránea**

### **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Es conocido que la deficiencia de vitamina D es más prevalente en los pacientes con LES que en la población general. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D, los factores asociados así como su relación con los síntomas y actividad de la enfermedad, en un grupo de mujeres con LES con y sin toma de suplementos de vitamina D de nuestra cohorte.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal que incluye mujeres con diagnóstico de LES que asistieron regularmente a la Unidad ambulatoria de Lupus del Hospital del Mar/Parc de Salut Mar-IMAS, en Barcelona desde enero de 2012 hasta mayo de 2014. Se recogieron variables sociodemográficas; de suplementación con vitamina D; grado de fatiga por escala visual analógica; tratamiento farmacológico; principales marcadores serológicos, índices y escalas de LES y niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 102 mujeres con diagnóstico de LES. La insuficiencia y deficiencia global de vitamina D se manifestaron respectivamente en un 46% y en un 22,5%. Se halló insuficiencia de vitamina D en el 50% de las pacientes suplementadas versus el 60% de las pacientes no suplementadas. Entre las pacientes con LES no suplementadas, se encontró que las pacientes con insuficiencia de vitamina D mostraron más fatiga ( $p = 0,009$ ) y recibieron más corticosteroides orales ( $p = 0,02$ ) que aquellas con niveles normales. En el global de las pacientes, las pacientes con insuficiencia de vitamina D (suplementadas y no suplementadas) recibieron más corticosteroides orales que aquellas sin insuficiencia ( $p = 0,008$ ).

**CONCLUSIONES:** La insuficiencia de vitamina D es muy prevalente entre las pacientes con LES. Las pacientes con LES no suplementadas mostraron más fatiga y

recibieron más corticosteroides orales que aquellas con niveles normales de vitamina D. Sin embargo, en las pacientes suplementadas estos datos no se han encontrado a pesar de sufrir hasta en un 50%, insuficiencia de vitamina D. Se necesitan más estudios con mayor seguimiento y una población más amplia para confirmar nuestras observaciones.

## INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad crónica y autoinmune caracterizada por la inflamación aguda y crónica de diversos tejidos del organismo. La vitamina D es una hormona implicada en la regulación de la homeostasis del calcio, que regula la absorción de calcio en el sistema gastrointestinal. Esta homeostasis se mantiene mediante la interacción de la vitamina D con la paratiroides, riñón y tejidos intestinales<sup>92</sup>. Se sintetiza en la piel por la acción de la radiación ultravioleta o puede ser ingerida por vía oral. Además de los factores clásicos para insuficiencia de vitamina D en la población general, otros, ligados a la propia enfermedad como son el uso de corticoides, la fotosensibilidad, o la propia actividad *per se*, hacen interesante el estudio de dicha hormona en una enfermedad como el LES. Como se ha visto en el punto previo, se han estudiado las acciones extrarrenales de la vitamina D y se conoce el papel importante de la vitamina D no sólo en el mantenimiento de la homeostasis del calcio sino también en la función que realiza sobre el sistema inmune<sup>93</sup>. Como se ha mencionado previamente, existe una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en la población general, pero estudios de casos y controles ajustados por edad, han demostrado menor nivel de vitamina D en pacientes con LES que en los controles sanos<sup>94,95</sup>. Varias publicaciones recientes han descrito algunas acciones inmunológicas de 1,25 (OH) 2D: inhibe la respuesta inmune Th1, interrumpe la maduración de diferentes citocinas proinflamatorias como el IFN alpha por parte de las células dendríticas y preservación de la respuesta innata<sup>86,87</sup>; entre otras, actuando como un modulador inmune en las diferentes enfermedades autoinmunes, tales como el LES<sup>96</sup>. Actualmente, es bien conocido además que el receptor de la vitamina D (VDR) se expresa en casi la totalidad de las células del sistema inmune<sup>86</sup>.



La insuficiencia de vitamina D [definida como un nivel plasmático de 25 (OH) D  $\leq$  30 ng / ml] es altamente prevalente entre los pacientes con LES, incluso en las regiones del Sur<sup>97, 98</sup>. En el estudio de la cohorte de LES de Carolina (Carolina Lupus Inception Cohort Study), el 67% de los sujetos tenían insuficiencia de vitamina D<sup>95</sup>, muy similar a nuestro trabajo publicado en 2012, en el que el 68,5% de los pacientes exhibieron niveles de 25 (OH) D  $\leq$  30 ng/ml<sup>98</sup>. Hasta la fecha, los factores que se han asociado a menores niveles de vitamina D en pacientes con LES han sido: uso diario de protección solar<sup>98</sup>, IMC alto<sup>99</sup>, falta de exposición al sol y ausencia de tratamiento con hidroxicloroquina<sup>100</sup>(ya que se sabe que la hidroxicloroquina aumenta los niveles de 25 (OH) a expensas de reducción de los niveles del metabolito activo 1,25 (OH) 2D), el uso de glucocorticoides, el cambio estacional y la creatinina sérica<sup>101</sup>, nefritis<sup>102</sup>, alteración del índice proteína / creatinina ratio <sup>103</sup>, baja densidad mineral ósea y fracturas por fragilidad<sup>104</sup> y menor longitud de los telómeros en pacientes afroamericanos con LES<sup>105</sup>.

Recientemente, la presencia de niveles reducidos de vitamina D se ha asociado también a una mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión e hiperlipidemia<sup>106</sup>, así como a trastornos del sueño<sup>107</sup> y a fatiga<sup>108</sup>. Como se ha visto previamente la fatiga es un parámetro subjetivo difícil de cuantificar, pero presente en hasta el 90% de los pacientes con LES, con el consecuente impacto en su calidad de vida<sup>109</sup>.

Muchos<sup>96, 110-117</sup>, pero no todos <sup>97, 98, 108, 118-120</sup> los estudios que estudian los niveles de 25 (OH) D en los pacientes con LES, y sus factores asociados, han mostrado una asociación entre la insuficiencia de 25 (OH) D con un aumento de la actividad. Es importante señalar que 3 de los 6 estudios que no encuentran esta asociación se realizaron en población española <sup>97, 108, 118</sup> y 2 de ellos fueron realizados por los mismos autores<sup>108, 118</sup>, por lo que factores socio demográficos y étnicos pueden influir en este tipo de asociación.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia de insuficiencia de vitamina D y deficiencia de vitamina D en una cohorte de mujeres con LES.
2. Establecer la asociación entre insuficiencia de vitamina D y la severidad de la enfermedad (actividad inflamatoria) en una cohorte de pacientes con LES.
3. Estudiar la relación entre las características clínicas y serológicas con la insuficiencia de vitamina D en una cohorte de pacientes con LES suplementadas.
4. Estudiar la relación entre las características clínicas y serológicas con la insuficiencia de vitamina D en una cohorte de pacientes con LES no suplementadas.
5. Estudiar la relación entre las características clínicas y serológicas con la insuficiencia de vitamina D en una cohorte de pacientes con LES independientemente de si tienen o no suplementación.

## **MÉTODOS**

### **Pacientes**

Se incluyeron pacientes con LES de sexo femenino que acudían regularmente a la consulta externas de reumatología, consulta monográfica de Lupus en el Hospital del Mar/Parc de Salut Mar-IMAS, en Barcelona, Catalunya (España) a partir de enero de 2012 hasta mayo de 2014. Para ser elegibles, los pacientes tenían que cumplir al menos cuatro de los 11 criterios revisados del ACR de 1997 para la clasificación de LES<sup>42</sup>. Todos los participantes dieron su consentimiento informado, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

## Variables

En la recogida de datos se incluyeron variables de tipo demográfico como la edad, el sexo, la etnia, el peso corporal, la altura (IMC), menopausia y tabaquismo, para cada participante. También se registraron los siguientes datos: duración de la enfermedad, densidad mineral ósea (DMO), antecedentes de fotosensibilidad, uso actual de fotoprotección y tratamiento previo incluyendo prednisona, hidroxicloroquina, inmunosupresores, fármacos anti-resortivos, calcio, vitamina D y terapias biológicas. A su vez, se registró el consumo de vitamina D en la dieta (interrogando a los pacientes por ingesta de 400 a 800 UI al día, que es la cantidad de vitamina D recomendada para la población general). Se documentó la historia del uso de corticosteroides, incluyendo uso de metilprednisolona intravenosa (IV) y uso de corticosteroides orales (uso actual, dosis media y dosis máxima jamás tomada (prednisona: <10, 11-30, 31-60,> 60 mg). Tras la inclusión en el estudio, se midió a cada paciente los niveles plasmáticos de 25 (OH) D y los pacientes que mostraron niveles plasmáticos 25 (OH) -vitamina D  $\leq$  30 ng / ml recibieron suplementos orales de vitamina D según práctica clínica habitual. Las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D eran determinadas mediante el inmuno ensayo competitivo directo recubierto con micropartículas magnéticas (DiaSorin Iberia SA, Madrid, España).

Al mismo tiempo que se recogieron los niveles plasmáticos de 25 (OH) D, se evaluó la actividad y gravedad de la enfermedad mediante el índice de actividad SLEDAI<sup>48</sup> y el daño acumulado mediante el índice SLICC / ACR (lupus Internacional Colaborar Clínica / American College of Rheumatology<sup>56</sup>). La discapacidad se evaluó mediante el HAQ (Health Assessment Questionnaire<sup>62</sup>). Además, se pidió a cada paciente que reflexionara sobre el grado de fatiga mediante la escala visual analógica de 0-100 mm (EVA) (0 = sin fatiga y 100 = fatiga intensa). Rutinariamente y por práctica clínica habitual, se realizaron análisis de sangre en nuestro laboratorio de referencia para evaluar los marcadores serológicos del LES<sup>140</sup>, incluyendo anticuerpos anti-ADNds (Anti-ADNds) [0-300 UI / ml], velocidad de sedimentación globular (VSG) [mm/ h], Proteína C reactiva (PCR) [0-0,8 mg / dl], creatinina quinasa [0-170 U / L], aldolasa [0-7,5 U / L], anticuerpos antinucleares (ANA) [0-1 / 40 UI / ml ], complemento C3 [0-90 mg / dL] y C4 [0-10 mg / dl], 25- (OH) vitamina D [ $\leq$ 30 ng / ml insuficiencia;  $\leq$ 20 ng / ml deficiencia] y la hormona paratiroidea (PTH) [pg / ml].

## **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes y las variables continuas con la mediana y los percentiles 25 y 75. La asociación entre la insuficiencia de vitamina D [definida como un nivel plasmático de  $25 \text{ (OH) D} \leq 30 \text{ ng / ml}$ ] y los factores predictores se evaluó mediante el test de Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondía para las variables categóricas y la prueba de U-Mann-Whitney para las variables continuas. También se realizó un análisis de regresión logística multivariante en toda la muestra de pacientes con niveles de vitamina D  $<30$  como variable dependiente y todas las variables con p-valor inferior a 0,2, y otras variables que podrían afectar a los niveles plasmáticos de vitamina D (etnia, estación del año, uso de corticosteroides, uso de antipalúdicos, creatinina sérica, PTH, uso de cremas solares, SLEDAI, AntiADNs, fatiga, índice de masa corporal) como variables independientes. Todos los análisis fueron de dos colas, y los valores de p se consideraron significativos si  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el software informático SPSS 18.0 (IBM Inc.).

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 102 pacientes de sexo femenino con el diagnóstico de LES. Las características basales de la muestra se resumen en la Tabla 1. De manera global, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue del 46% y la deficiencia de vitamina D se exhibió en un 22,5% de las pacientes. Las pacientes que no recibían suplementación con vitamina D (n=40) tuvieron una prevalencia de insuficiencia de vitamina D del 60%. En el grupo de pacientes suplementadas (n=62) hasta el 50% mostró dicha insuficiencia.

Al comparar las diferentes variables clínicas, serológicas y de tratamiento con los niveles plasmáticos de vitamina D en el grupo de pacientes no suplementadas, se halló que las pacientes con insuficiencia de vitamina D mostraron de manera estadísticamente significativa más fatiga ( $p = 0,009$ ) y recibieron más corticosteroides ( $p = 0,02$ ) que aquellas con niveles plasmáticos de vitamina D  $> 30$  (Tabla 2).

Al comparar las características clínicas y marcadores serológicos y de tratamiento con los niveles plasmáticos de vitamina D en el grupo de pacientes con LES que hacían suplementos de vitamina D no se encontró ningún tipo de correlación (datos no mostrados)

Al comparar las características clínicas y los marcadores serológicos en pacientes con insuficiencia de vitamina D independientemente de si tenían o no suplementación con vitamina D, se encontró de forma estadísticamente significativa que las pacientes con insuficiencia de vitamina D habían recibido más corticosteroides orales que aquellas sin ella ( $p = 0,008$ ) (Tabla 3).

Por último, también se realizó un análisis de regresión logística multivariante en toda la muestra de pacientes con niveles de vitamina D  $<30$  como variable dependiente y solamente se mantuvo como factor predictor significativo el uso de corticosteroides (si / no) con OR (IC del 95%): 2,54 (1,13-5,71) valor  $p = 0,024$ .

## DISCUSIÓN

En nuestra cohorte de mujeres con LES la insuficiencia de vitamina D se presentó en un 46% de los pacientes y la deficiencia en un 22,5%. Las pacientes que no recibían suplementación con vitamina D ( $n=40$ ) tuvieron una prevalencia de insuficiencia de vitamina D del 60% dato muy similar a nuestro trabajo transversal anterior (68,5%)<sup>98</sup> y al publicado por otras series<sup>99</sup>. En el grupo de pacientes con suplementación ( $n=62$ ) hasta el 50% mostró dicha insuficiencia, dato que sorprende ya que a pesar de una correcta suplementación esta cifra llega hasta el 50%.

A diferencia de muchos otros autores<sup>110-117</sup>, no se ha hallado ninguna relación significativa entre la insuficiencia de vitamina D y la gravedad de LES (expresada como actividad inflamatoria y daño acumulado). Esto último probablemente se debe a la baja puntuación de SLEDAI y SLICC que nuestros pacientes presentaban en el momento en el que se evaluaron sus niveles plasmáticos D 25 (OH). Se han observado resultados similares en otras series<sup>97, 108, 118</sup> y en nuestro trabajo anterior<sup>98</sup>. La mayoría de los pacientes incluidos eran de raza caucásica (78,4%) y no se encontraron diferencias entre

los grupos étnicos. Se sabe que la etnia afro-americana tiene el triple de prevalencia que la caucásica en cuanto a desarrollar LES al igual que suelen desarrollar la enfermedad a una edad temprana y suelen tener un aumento de la morbi-mortalidad comparado con los LES caucásicos<sup>141, 142, 143</sup>, aunque hay estudios que sugieren que factores socio-demográficos y económicos también influyen en esta asociación<sup>72</sup>. Esta podría ser una de las razones de la falta de asociación entre la insuficiencia de vitamina D y la gravedad del LES en nuestra serie.

Al comparar la relación entre insuficiencia de vitamina D y las diferentes características demográficas, clínicas y de tratamiento en el grupo de pacientes no suplementadas, se observó que las pacientes con insuficiencia de vitamina D mostraron estadísticamente más fatiga y también recibieron más corticosteroides que aquellas con niveles normales de vitamina D. Estos datos no se obtuvieron en el grupo de pacientes con LES que tomaban suplementos de vitamina D.

La asociación entre insuficiencia de vitamina D y el uso de corticosteroides se ha descrito previamente en la literatura. En 2010, Toloza *et al* identificaron el cambio estacional, la dosis acumulada de glucocorticoides, y a la creatinina sérica, como factores asociados a niveles reducidos de 25 (OH) D<sup>101</sup>. A su vez, actualmente se han relacionado niveles plasmáticos insuficientes de 25 (OH) D con la dosis diaria de corticosteroides en pacientes tailandeses con LES<sup>144</sup>. Es bien conocido que los glucocorticoides activan la destrucción de 25 (OH) D y 1,25 (OH) 2 D a ácido calcitriol inactivo.

La fatiga también puede ser la expresión de una miopatía que clásicamente se ha asociado a los pacientes con deficiencia de vitamina D<sup>145</sup>. Trastornos de fatiga y sueño han sido previamente relacionados con la insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con LES<sup>107, 108, 109</sup>. De hecho, en un ensayo clínico reciente en pacientes con LES juvenil, se observó una mejoría de las puntuaciones de fatiga después de un período de 6 meses de la administración de suplementos de vitamina D<sup>146</sup>. Todos estos datos apoyan una posible implicación de la vitamina D en la fatiga de pacientes con LES, pero el grado exacto de esta asociación debe ser evaluado en estudios poblacionales más amplios.

La insuficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de baja densidad mineral ósea (DMO) en la población general y en pacientes con LES<sup>136, 147, 148</sup>. Se ha descrito a la vitamina D como un factor protector en contra de fractura, pero sus mecanismos de acción siguen siendo todavía poco claros. En el estudio, no se encontró correlación significativa entre la insuficiencia de vitamina D y la pérdida de densidad mineral ósea. En años previos, nuestro grupo de trabajo tampoco halló asociación de DMO reducida en pacientes con insuficiencia de vitamina D. Estos resultados publicados en 2012 (Rheumatology International. 2015; 35:509-15) se detallan a continuación en el segundo proyecto de investigación que se presenta en esta tesis doctoral.

Varios expertos se han puesto de acuerdo a la hora de definir a la deficiencia de vitamina D como niveles séricos de 25 (OH) D  $\leq$  20 ng / ml (50 nmol / L) y a la insuficiencia como niveles plasmáticos de 25 (OH) D  $\leq$  30 ng / ml (75 nmol / L)<sup>81, 82</sup>. La ingesta diaria de vitamina D depende de los hábitos dietéticos y de la suplementación farmacológica. Según el Instituto de Medicina (IOM), una segura suplementación con vitamina D consta de 600 UI / día para los menores de 70 años y 800 UI / día para las personas mayores de 70 años<sup>80</sup>. En el presente estudio se confirmó la ingesta dietética diaria recomendada de vitamina D en la mayoría de las pacientes (hasta en el 74,5%), pero, sorprendentemente, no se tradujo en niveles séricos adecuados de vitamina D. De hecho y a pesar de que catorce (87,5%) de las dieciséis pacientes con LES del grupo de pacientes no suplementados aseguraron una correcta ingesta dietética de vitamina D, la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en este grupo llegó hasta el 60%. Sin ser capaz de confirmar la correcta adherencia a la dieta de estos pacientes, estos datos revelan la dificultad para mejorar los niveles plasmáticos de 25 (OH) D en los pacientes con LES. Por todo lo mencionado los profesionales sanitarios deben prestar especial atención sobre la monitorización y el mantenimiento de niveles plasmáticos adecuados de vitamina D en estos pacientes ya que su posible alteración, como se ha visto, es multifactorial. Sobre la suplementación ya se han mostrado las recomendaciones del IOM<sup>80</sup> aunque es un tema que está en continuo debate, sobre todo en pacientes sanos y sin factores de riesgo para desarrollar osteoporosis ya que recientemente se ha estudiado una posible implicación del calcio y la vitamina D en la enfermedad cardiovascular<sup>149</sup>.

Es de mencionar que se ha hallado una asociación estadísticamente significativa entre un mayor uso de corticosteroides en las mujeres con LES con insuficiencia de vitamina

D (independientemente si recibían o no suplementación). Si esta observación es una consecuencia de la presencia de niveles bajos de vitamina D, o viceversa, si el mayor uso de corticosteroides promueve niveles insuficientes de vitamina D, no se puede concluir a partir de estos análisis.

Las limitaciones de nuestro estudio provienen de la naturaleza del diseño (cohorte-transversal), la ausencia de control de una correcta adhesión a la ingesta dietética y suplementación farmacológica de vitamina D y la posibilidad de aparición de error tipo I cuando se comparan grupos del mismo número de pacientes. Otra limitación fue que debido al pequeño tamaño muestral sólo se pudo llevar a cabo un análisis de regresión logística multivariante en toda la muestra de pacientes (n = 102), considerando inapropiado el análisis de regresión logística multivariante para el grupo de pacientes con LES no suplementadas (N = 40) y suplementadas (N = 62), respectivamente.

En conclusión, la insuficiencia de vitamina D es muy prevalente entre las pacientes con LES, incluso en regiones del Sur de Europa. Las pacientes con LES no suplementadas mostraron más fatiga y recibieron más corticosteroides orales que aquellas con niveles plasmáticos de vitamina D > 30 ng / ml. Estos hallazgos no han sido encontrados en el grupo de mujeres con LES bajo suplementación a pesar de sufrir hasta en un 50% insuficiencia de vitamina D. Se necesitan más estudios con mayor seguimiento y una población más amplia para confirmar nuestras observaciones.

#### Tablas

**Tabla 1. Características basales de 102 pacientes con LES de sexo femenino**

Edad	52.4±15.7
Duración de la enfermedad	11.3±7.2
Etnia	
Caucásicos	80 (78.4%)
Asiáticos	3 (2.9%)
Sudamericanos	17 (16.7%)
Afroamericanos	2 (1.9%)
Peso	63.2±12.6
Talla	159.4 ±6.2
IMC	24.8±4.9
Hábito tabáquico	
No	75 (73.5%)
Si	27 (26.5%)



Dieta adecuada de vitamina D	
No	26 (25.5%)
Si	76 (74.5%)
Uso de protector solar	
No	23 (22.5%)
Si	79 (77.5%)
HAQ	0.4 [0-0.7]
EVA Fatiga	52.8 [30-80]
SLEDAI	3.8 [0-6.5]
SLICC	
0	73
1	19
2	8
3	1
4	1
VSG (mm/h)	13.7 [4-21]
PCR (mg/dl)	0.4 [0.2-0.3]
ANA	466.2 [80-640]
Anti-ADNds	203.9 [40.0-316.2]
C3 (mg/dl)	103 [89.7-130.5]
C4 (mg/dl)	19 [14-26.2]
CH50 (mg/dl)	55.1 [44.1-63.0]
CREATININA	0.75 [0.6-0.8]
PTH (pg/ml)	46 [37-61]
25-OH-Vitamin D (ng/ml)	20 [13.1-29.5]
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	
Lumbar	0.950 [0.858-1.040]
Cadera total	0.864 [0.765-0.949]
Cuello femoral	0.747 [0.669-0.823]
T-SCORE	
Lumbar	-0.8[-1.7-(0.0)]
Cadera total	-0.6 [-1.4-0.1]
Cuello femoral	-0.9 [-1.6-(-0.2)]
Corticosteroides (Prednisona/mg)	3.3 [0-5]
Corticosteroides	
No	60 (58.8%)
Si	42 (41.2%)
Máxima dosis de prednisona recibida (prednisona mg/día)	
<10	43 (42.1%)
11-30	33 (32.3%)
31-60	4 (3.9%)
>60	22 (21.6%)
Corticosteroides IV	
No	91 (89.2%)
Si	11 (10.8%)
Hidroxicloroquina	
No	43 (42.2%)
Si	59 (57.8%)
Azatioprina	
No	86 (84.3%)
Si	16 (15.7%)
Suplementos de vitamina D	
No	40 (39.2 %)
Si	62 (60.8%)
Suplementos de calcio	
No	75 (73.5%)
Si	27 (26.5 %)

Bifosfonato	
No	84 (82.4%)
Si	18 (17.6 %)
Metotrexato	
No	99 (97%)
Si	3 (3%)
Rituximab	
No	101 (99%)
Si	1 (1%)
Belimumab	
No	99 (97%)
Si	3 (3%)
Fracturas por fragilidad	
No	93 (91.2%)
Si	9 (8.8%)
Época del año	
Primavera	37 (36.2%)
Verano	11 (10.8%)
Otoño	30 (29.4%)
Invierno	24 (23.5%)
Niveles plasmáticos de 25-OH-Vitamina D (ng/mL)	
>30	55 (54%)
20-30	24 (23.5%)
<20	23 (22.5%)
DMO% (TSCORE)	
LUMBAR:	
Normal	50 (49%)
Osteopenia	42 (41.2%)
Osteoporosis	8 (7.8%)
CADERA TOTAL:	
Normal	66 (64.7%)
Osteopenia	33 (32.3%)
Osteoporosis	2 (1.9%)
CUELLO FEMORAL:	
Normal	54 (52.9%)
Osteopenia	45 (44.1%)
Osteoporosis	3 (2.9%)
Fotosensibilidad	
No	15 (14.8%)
Si	87 (85.2%)
Menopausia	
No	41 (40.2%)
Si	61 (59.8%)

N (%)/Media ± SD; Med [P25–P75]

**Tabla 2. Asociaciones entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y las diferentes variables de los pacientes con LES sin suplementación**

VARIABLE	25(OH)D <30 ng/mL (n=16)	25(OH)D ≥30 ng/mL (n=24)	p-valor
Edad*	52 [39-66]	56 [41-68]	0.539
Raza caucásiana**	11 (68.8%)	22(91.7%)	0.058
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	23.9 [21.3-29.2]	23.7 [21.7-30.2]	0.672
Hábito tabáquico**	3 (18.8%)	6 (25.0%)	0.717
Época del año**			
Primavera	6 (37.5%)	8 (30.3%)	0.041
Verano	4 (25%)	3 (12.5%)	

Otoño	2 (12.5%)	12 (50%)	
Invierno	4 (25%)	1 (4.2%)	
Uso de protector solar**	12 (75%)	18(75%)	1.000
Dieta adecuada de vitamina D	14(87.5%)	18 (75%)	0.439
SLEDAI*	3.3 [0-5.5]	3.4 [0-7.5]	0.967
SLICC**			
1	2 (12.5%)	5 (20.8%)	0.144
2	3 (18%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	1 (4.2%)	
HAQ*	0.39 [0-0.68]	0.33 [0-0.75]	0.859
EVA fatigua*	63.5 [51.5-80.0]	39.5 [20.0-59.7]	<b>0.009</b>
ANA*	370 [80-640]	366.6 [80-320]	0.902
Anti-ADNDs UI/mL*	208 [35-265.7]	141 [30-176.2]	0.318
C3 (mg/dl) *	100.3 [90.2-111.2]	104.1 [86.0-119.7]	0.795
C4 (mg/dl) *	17.5 [9-17.5]	18 [10.2-22.7]	0.389
CH 50 (mg/dl) *	51.4 [44.5-59.8]	57.2 [39.3-62.8]	0.795
VSG (mm/h) *	14 [4.2-23]	14.7 [5.5-20.2]	0.881
PCR (mg/dl) *	0.4 [0.2-0.4]	0.3 [0.2-0.2]	0.233
PTH (pg/ml) *	49.5 [27.2-63.0]	40.6 [27.5-52.7]	0.304
Creatinina mg/dL*	0.7 [0.5-0.7]	0.7 [0.6-0.8]	0.222
Lumbar*			
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.943 [0.805-1.040]	0.939 [0.870-1.001]	0.904
T-Score	-0.9 [-2.2-(-0.0)]	-0.9 [-1.6-(-0.4)]	1.000
Cadera Total*			
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.859 [0.752-0.949]	0.860 [0.734-0.952]	0.890
T-Score	-0.6 [-1.5- (-0.0)]	-0.6 [-1.6- (0.01)]	0.890
Cuello Femoral *			
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.749 [0.650-0.832]	0.734 [0.652-0.808]	1.000
T-Score	-0.9 [-1.7-(-0.1)]	-1.0 [-1.8-(-0.3)]	1.000
Lumbar DMO**			
Normal	8 (50.0%)	12 (52.2%)	1.000
Osteopenia	6 (37.5%)	9 (39.1%)	
Osteoporosis	2 (12.5%)	2 (8.7%)	
Cadera total DMO**			
Normal	11 (68.8%)	16 (66.7%)	0.890
Osteopenia	5 (31.2%)	8 (33.3%)	
Osteoporosis	0 (0%)	0 (0%)	
Cuello femoral DMO**			
Normal	9 (56.2%)	13 (54.2%)	1.000
Osteopenia	6 (37.5%)	10 (41.7%)	
Osteoporosis	1 (6.2%)	1 (4.2%)	
Fractura**	1 (6.2%)	4 (16.7%)	0.631
Hidroxicloroquina**			
200 mg/day	3 (18.8%)	10 (41.7%)	0.246
400 mg/day	5 (31.2%)	4 (16.7%)	
Corticosteroides (mg/day) **			
Si	9 (56.2%)	5 (20.8%)	<b>0.021</b>
No	7 (43.8%)	19 (79.2%)	
Dosis media corticosteroides (prednisona mg/día) *	6.4 [0-10]	0.9 [0-0]	<b>0.020</b>
Máxima dosis de prednisona recibida			

(prednisona mg/día) **			
<10	5 (31.2%)	16 (66.7%)	<b>0.033</b>
11-30	8 (50.0%)	3 (12.5%)	
31-60	0 (0%)	0 (0.0%)	
>60	3 (18.8%)	5 (20.8%)	
Corticosteroides IV **	2 (12.5%)	3 (12.5%)	1.000
Bifosfonato**	1 (6.2%)	3 (12.5%)	
Menopausia	9 (56.2%)	16 (66.7%)	0.505
Fotosensibilidad	15 (93.8%)	22 (91.7%)	1.000

N (%) / Media ± SD; Med [P25-P75]

\* Comparaciones realizadas con la prueba de Mann-Whitney

\*\* Comparaciones realizadas con la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher

**Tabla 3. Comparación entre los niveles de vitamina D y las diferentes variables del LES en el global de los pacientes (suplementados o no).**

VARIABLE	25(OH)D <30 ng/mL (n=47)	25(OH)D ≥ 30 ng/mL (n=55)	p-valor
Edad*	51 [38-64]	53 [39-66]	0.552
Raza caucasiana**	35 (74.5%)	45 (81.8%)	0.088
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	25.4 [21.7-28.3]	24.3 [21.0-27.0]	0.167
Hábito tabáquico**	14 (29.8%)	13 (23.6%)	0.483
Época del año**			0.417
Pprimavera	19 (40.4%)	18 (32.7%)	
Verano	6 (12.8%)	5 (9.1%)	
Otoño	10 (21.3%)	20 (36.4%)	
Invierno	12 (25.5%)	12 (21.8%)	
Uso de protector solar**	35 (74.5%)	44 (80%)	0.505
Dieta adecuada de vitamina D	36 (76.6%)	40 (72.7%)	0.655
SLEDAI*	3.9 [0-8]	3.8 [0-6]	0.992
SLICC**			0.698
1	7 (14.9%)	12 (21.8%)	
2	4(8.5%)	4 (7.3%)	
3	0 (0%)	1 (1.8%)	
4	0 (0%)	1 (1.8%)	
HAQ*	0.42 [0-0.75]	0.39 [0-0.75]	0.978
EVA fatigua*	56.2 [40-80]	49.9 [20-80]	0.294
ANA*	371.9 [80-640]	546.9 [80-640]	0.303
Anti-ADNs UI/mL*	220.7 [38-390]	189.5 [40-282]	0.568
C3 (mg/dl) *	102.8 [91-113]	104.7 [87-120]	0.704
C4 (mg/dl) *	19 [12-25]	19 [12-24]	0.521
CH 50 (mg/dl) *	53.7 [46-62]	56.3 [42.3-66.6]	0.747
VSG (mm/h) *	14 [4-24]	13.4 [4-19]	0.957
PCR (mg/dl) *	0.4 [0.2-0.5]	0.4 [0.2-0.2]	0.276
PTH (pg/ml) *	51.1 [32-63]	42.8 [26-53]	0.078
Creatinina mg/dL*	0.7 [0.6-0.8]	0.7 [0.6-0.8]	0.487
Lumbar*			
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.951 [0.844-1.060]	0.949 [0.870-1.027]	0.882
T-Score	-0.8 [-1.8-0.1]	-0.8 [-1.6-(-0.18)]	0.885
Cadera Total*			
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.873 [0.762-0.954]	0.856 [0.765-0.947]	0.380
T-Score	-0.5 [-1.5-(-0.1)]	-0.6 [-1.4-(0.2)]	0.285

Cuello Femoral *			
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.748 [0.665-0.836]	0.746 [0.692-0.818]	0.880
T-Score	-0.9 [-1.7-(-0.1)]	-0.9 [-1.5 -(-0.3)]	0.752
Lumbar DMO**			
Normal	24 (51.1%)	27 (50.9%)	1.000
Osteopenia	19 (40.4%)	22 (53.7%)	
Osteoporosis	4 (8.5%)	4 (7.5%)	
Cadera total DMO**			
Normal	33 (70.2%)	33 (61.1%)	0.695
Osteopenia	13 (27.7%)	20 (37.0%)	
Osteoporosis	1 (2.1%)	1 (1.9%)	
Cuello femoral DMO**			
Normal	27 (57.4%)	28 (50.9%)	0.706
Osteopenia	18 (38.3%)	24 (43.6%)	
Osteoporosis	2 (4.3%)	3 (5.5%)	
Fractura**	3 (6.4%)	6 (10.9%)	0.501
Hidroxicloroquina**			
200 mg/day	11 (29.8%)	24 (43.6%)	0.085
400 mg/day	14 (29.8%)	10 (18.2%)	
Corticosteroides (mg/day)			
**			
Si	25 (53.2%)	17 (30.9%)	<b>0.023</b>
No	22 (46.8%)	38 (69.1%)	
Dosis media corticosteroides (prednisona mg/día) *	4.9 [0-10]	1.9 [0-0]	<b>0.008</b>
Máxima dosis de prednisona recibida (prednisona mg/día) **			
<10	14 (20.8%)	29 (52.7%)	0.091
11-30	20 (42.6%)	13 (23.6%)	
31-60	2 (4.3%)	2 (3.6%)	
>60	11 (23.4%)	11 (20.0%)	
Corticosteroides IV **	3 (6.4%)	8 (14.5%)	0.185
Bifosfonato**	9 (19.1%)	9 (16.4%)	0.713
Suplementos de calcio y vitamina D	14 (29.8%)	13 (23.6%)	0.483
Menopausia	27 (57.4%)	34 (61.8%)	0.654
Fotosensibilidad	42 (89.4%)	45 (81.8%)	0.284

N (%) / Media ± SD; Med [P25-P75]

\* Comparaciones realizadas con la prueba de Mann-Whitney

\*\* Comparaciones realizadas con la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher

## **7.2. Prevalencia y factores predictores de baja densidad ósea y fracturas en las mujeres con LES de una región mediterránea**

Título de la publicación (en Anexo).

"Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a Mediterranean region".

Revista científica: Rheumatology International. 2015; 35:509-15.

Meses después se publica un Erratum en la misma revista de dicho artículo que también se expone a continuación.

"Erratum to: Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a Mediterranean region"

Revista científica: Rheumatology International. 2015; 35:517-8

Este estudio se abreviará como “estudio LES-DMO” cuando se haga referencia a él en el capítulo 8.

## **CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES**

## 8.1. Discusión

Como se ha visto en capítulos anteriores, además del papel que juega la vitamina D en el metabolismo óseo y mineral, en las últimas décadas se han estudiado las funciones inmunoreguladores de la vitamina D. Parece que ésta pueda contribuir a la autotolerancia y a la mejora de la respuesta inmune contra microorganismos<sup>150</sup>.

Diferentes publicaciones muestran el papel potencial de la vitamina D en el desarrollo y perpetuidad de diversas enfermedades autoinmunes, como son: lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoide (AR)<sup>151</sup>. Un papel importante en las acciones de dicha vitamina, lo constituye el receptor de la vitamina D (RVD), el cual está presente en varias células del sistema inmune. La unión de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> al receptor promueve diferentes acciones, las más importantes:

- Mejoría de la fagocitosis, disminución de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase II DR en las células dendríticas, disminución de la expresión y respuesta a moléculas coestimuladoras que regulan su maduración y migración bloqueando su diferenciación final<sup>86, 87</sup>.
- Inducción a la madurez de la célula natural killer (NK) y de células TCD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3 (célula T reguladora) capaces de mediar la tolerancia inmune y, por consecuencia, disminuir el desarrollo de trastornos autoinmunes<sup>152, 153</sup>.
- Disminución de la diferenciación y proliferación de linfocitos B a células plasmáticas y apoptosis de las mismas<sup>154, 155</sup>.



- Respecto a su acción sobre las citocinas inflamatorias, disminuye la producción de las proinflamatorias: IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-12, IL-2, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alpha) y de interferón alfa (IFN alpha); al mismo tiempo incrementa la producción de las citocinas antiinflamatorias: IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGFbeta)<sup>156, 157</sup>.

El LES es una enfermedad sistémica autoinmune compleja en donde la gravedad de la enfermedad se evalúa por el estado inflamatorio de la misma mediante diferentes índices de actividad (SLEDAI, BILAG los principales) y de daño acumulado, las secuelas que deja la enfermedad (SLICC). Aunque ha habido grandes mejoras en los tratamientos como se ha expuesto anteriormente y la esperanza de vida ha aumentado sustancialmente, sigue habiendo mecanismos que hacen que aparezca un daño irreversible en estos pacientes. El desarrollo de osteoporosis y la aparición de fracturas secundarias es uno de estos componentes que otorgan daño irreversible en los pacientes con LES, pudiendo estar implicado en ambas (reducida DMO y aparición de fracturas) los estados insuficientes de vitamina D<sup>157</sup>.

Así los pacientes con LES no presentan sólo alteraciones en el metabolismo óseo sino alteraciones relacionadas con la función inmunológica de la vitamina D. Se ha implicado a la vitamina D incluso como un agente patogénico del LES<sup>158</sup> y a su vez, se ha observado mayor incidencia de enfermedades como la esclerosis múltiple y la EII en regiones nórdicas, poco expuestas a la radiación ultravioleta<sup>159, 160</sup>.

Los factores asociados a insuficiencia de vitamina D son además de los clásicos para la población general (malabsorción, dieta insuficiente, cambio estacional, etc.) los propios del LES como fotosensibilidad, uso de cremas solares, uso de corticosteroides, nefritis y la propia actividad de la enfermedad, entre otros (capítulo 2). Muchos de estos factores también afectan a la DMO (uso de corticosteroides, insuficiencia de vitamina D, inmovilidad postmenopausia y la propia actividad de la enfermedad) (capítulo 3).

Así el objetivo principal de ambos estudios de la tesis doctoral fue evaluar si la actividad inflamatoria se relacionaba con en estas dos variables, los niveles plasmáticos de vitamina D así como la DMO y la presencia de fracturas en los pacientes con LES del Hospital del Mar. De manera cronológica se expondrán y comentarán a continuación los puntos más importantes de ambos trabajos de investigación.

En 2012 nuestro grupo publica un trabajo<sup>98</sup> (trabajo no incluido en la presente tesis doctoral) en donde se evaluaban los factores predictores de insuficiencia de vitamina D en las pacientes con LES de nuestra cohorte. Se obtuvo una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D (llegó hasta el 68.5%) en las pacientes con LES no suplementadas. No hubo correlación con la actividad de la enfermedad (SLEDAI) ni con el daño acumulado (SLICC). Los factores asociados a niveles insuficientes de vitamina D fueron la obesidad y el uso de cremas solares (la obesidad también se ha descrito como un factor de hipovitaminosis D en la población general y el uso de fotoprotectores, hace que la luz ultravioleta, esencial para la síntesis de vitamina D, no penetre en la piel).

Más adelante se realiza un subestudio con la misma población: estudio LES-DMO (el segundo trabajo de investigación presentado de esta tesis doctoral, primero realizado en cronología). Se incluyeron 67 pacientes a las que se les había realizado una densitometría entre junio de 2007 y enero de 2010. Aunque tampoco se pudo evidenciar una asociación entre baja densidad ósea y presencia de fracturas, con la actividad de la enfermedad (SLEDAI) o el daño (SLICC), se obtuvieron datos relevantes como la alta prevalencia de baja DMO en cuello femoral y cadera (en cuello femoral se halló una prevalencia de osteopenia de hasta el 40% y de osteoporosis de hasta el 6%). Datos semejantes se han observado en algunas series asiáticas de pacientes con LES<sup>161</sup>, siendo la afectación de la columna la descrita con más prevalencia en la literatura por afectación del hueso trabecular<sup>139</sup>. En el año 2016 se ha publicado una revisión sistemática de la literatura y posterior meta-análisis de la selección final de artículos (de 1246 eligieron 21 artículos que evaluaban la prevalencia de DMO reducida en el LES y presencia de fractura, y sus factores asociados) en la cual, 12 de estos 21 artículos mostraron que los pacientes con LES tenían significativamente más bajo nivel de densidad mineral ósea en el cuello femoral que los controles (DMP = -0,06 g / cm<sup>2</sup>; IC del 95%: -0,07 a la -0,04; p <0,001), lo que significaba que los pacientes con LES tenían una disminución absoluta de 0,06 g / cm<sup>2</sup> en el valor medio del nivel de la densidad mineral ósea en el cuello femoral comparado con los controles<sup>162</sup>. En nuestro estudio LES-DMO, la prevalencia global de osteoporosis encontrada (6%) fue similar al de otras series publicadas que oscilaba entre el 2-10%<sup>135, 116</sup>. Estos hallazgos hacen indispensable la evaluación de la DMO no sólo de la columna sino también de cuello femoral y cadera en los pacientes con LES. En este estudio se encontró asociación entre baja DMO y bajo IMC, descrito previamente en la población general y en pacientes con LES<sup>163</sup>. Por todo lo mencionado es fundamental prestar especial atención y evaluar

correctamente la DMO en cuello femoral en las pacientes con LES con IMC bajo. Una de las tres fracturas por fragilidad que hubo en este estudio fue de cuello femoral en una paciente con LES y artropatía de Jaccoud premenopáusica en rango de osteopenia, por lo que estos resultados muestran la importancia de esta apreciación. La prevalencia de fractura en nuestra cohorte de pacientes con LES fue del 4.4%, menor que la mostrada en otras series publicadas<sup>148</sup>. Este dato puede estar influenciado por el uso de bifosfonatos y otros fármacos antirresortivos. De las tres fracturas, dos fueron vertebrales y una de cuello femoral y dos de las pacientes habían pasado ya la menopausia.

A diferencia de algunos autores<sup>136</sup> y acorde con otras publicaciones<sup>137, 138, 164</sup>, no se halló relación de baja DMO y presencia de fracturas con el uso de corticosteroides. Una razón de esta falta de asociación puede ser la prevención de baja DMO que se realiza en nuestro servicio con fármacos antirresortivos ± suplementos de calcio y vitamina D, siguiendo las guías nacionales SEIOMM de prevención de osteoporosis en pacientes bajo tratamiento crónico con glucocorticoides<sup>83</sup> y también podría influir que la recogida de datos sobre la toma de corticoides fue categórica (Si/No) y no se recogió la dosis media acumulada de corticoides, lo que es una limitación del estudio. Aunque no se halló esta asociación, hay que destacar que las 3 fracturas por fragilidad que se hallaron estaban en rango de osteopenia y no de osteoporosis, signo indirecto del uso de corticosteroides, ya que está documentado que los pacientes con LES que reciben corticosteroides tienen mayor riesgo de presentar fracturas por osteoporosis, aun cuando la densidad ósea no haya disminuido a nivel del umbral de fractura, probablemente por alteración de la calidad del hueso<sup>165,166</sup>.

Aunque se sabe con exactitud como los corticosteroides afectan al RANK-L<sup>167</sup>, la incidencia exacta de baja DMO en pacientes que usan corticosteroides está todavía en continuo estudio como se ha mencionado previamente. En la cohorte de pacientes con LES holandesa publicada en 2013<sup>136</sup>, en la que ha habido un seguimiento de 6 años de la DMO y los factores que podían influenciarla, si se encontró asociación entre DMO reducida y uso de corticosteroides. Por todo lo mencionado y a pesar de que en el segundo trabajo de investigación presentado en esta tesis doctoral (LES-DMO) no se halló esta asociación, muy probablemente por el carácter transversal de dicho estudio entre otras razones, hay evidencia suficiente para actuar en la prevención de osteoporosis en los pacientes con LES y uso prolongado de corticosteroides ya que además de la acción directa sobre el tejido óseo, los corticosteroides, disminuyen los niveles de vitamina D y esto genera en estos pacientes un hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D, otro mecanismo que acentúa la resorción ósea.

No se halló asociación entre DMO reducida y presencia de fracturas, con la actividad inflamatoria (SLEDAI) ni con el daño acumulado (SLICC), a diferencia de Lee *et al*<sup>167</sup> y Zhang *et al*<sup>168</sup>. Nuestros hallazgos sin embargo coinciden con los de otras series publicadas<sup>166, 137</sup>. Las razones fundamentales de esta falta de asociación podrían ser las siguientes: bajos índices de SLEDAI y SLICC de los pacientes, falta de temporalidad en el propio SLEDAI, carácter multifactorial de la patología (osteoporosis) y diseño del estudio (cohorte transversal en lugar de observacional prospectivo), entre otros.

En conclusión, tras la realización de este trabajo de investigación (el segundo presentado en la tesis doctoral pero el primero en cronología, estudio LES-DMO), se puede concluir que las mujeres con LES de la zona Mediterránea están en riesgo de

desarrollar osteopenia y osteoporosis durante la evolución de la enfermedad. En nuestra cohorte de pacientes con LES la zona en donde se observó mayor reducción de DMO fue el cuello femoral, en especial en aquellas pacientes con IMC bajos. No se han hallado predictores de la pérdida de masa ósea en relación con la actividad de la enfermedad o su tratamiento, incluyendo el uso de corticosteroides. Los profesionales deben ser conscientes de estos resultados, que subrayan la importancia de la prevención y tratamiento de la osteopenia y osteoporosis en pacientes con LES. Se necesitan más estudios con mayor seguimiento y una población más amplia para confirmar nuestras observaciones.

En el año 2012 empezamos el siguiente estudio (el primero expuesto en la tesis doctoral, LES-VITD) con el fin de evaluar los diferentes factores que afectan a la insuficiencia de vitamina D en el LES. Se incorporaron nuevas variables, factores y diferentes situaciones clínicas que podían influir sobre los niveles plasmáticos de vitamina D no recogidas en los trabajos previos, como son: cambio estacional, dosis máxima y dosis media de corticoides, uso de suplementos dietéticos de vitamina D y fatiga, entre otros y también se recogió la DMO en T score y  $\text{g/cm}^2$  de cada paciente. Además, se amplió la N de la muestra hasta 102 y no sólo se evaluaron los factores asociados a déficit de vitamina D en las pacientes no suplementadas, si no en las suplementadas y en el global de todas las pacientes. De nuevo, y a pesar de la alta concienciación por el tema por parte del personal médico de nuestro servicio, la insuficiencia de vitamina D llegó hasta el 46% de manera global, un 60% en las pacientes no suplementadas y hasta el 50% en las pacientes suplementadas. La deficiencia de vitamina D se halló en hasta un 22.5% del global de las pacientes. Los datos están acordes con lo publicado en nuestro trabajo anterior<sup>98</sup> y otras series<sup>99</sup>. Que

hasta el 50% de las pacientes que estaban suplementadas mostraran niveles insuficientes de vitamina D, sorprende y refleja la posibilidad de una dificultad para mantener niveles adecuados de vitamina D incluso con una correcta suplementación. Sin poder confirmar la adherencia al tratamiento, estos datos revelan la dificultad para mejorar los niveles plasmáticos de 25(OH) D en estos pacientes. Otro dato que apoya esta imposibilidad para aumentar los niveles de la vitamina D en los pacientes con LES es que hasta el 74.5% del global de las pacientes aseguraban una dieta diaria recomendada de vitamina D y entre las no suplementadas farmacológicamente, esta cifra llegaba hasta el 87.5%. Sin ser capaz de asegurar la correcta adherencia a la dieta de estas pacientes, estos datos refuerzan la gran dificultad para mejorar los niveles plasmáticos de 25(OH) D en estos pacientes y hacen evidente la necesidad de estudios para conocer con exactitud el motivo del fallo para alcanzar los niveles plasmáticos deseados de vitamina D. Este hecho podría estar influenciado por una posible malabsorción de la vitamina D suplementada por algún problema específico lúpico a nivel gastrointestinal aunque hasta la fecha lo único documentado es que la malabsorción en el LES, con una prevalencia del 9,5%, en ocasiones se asocia con la enfermedad celíaca y que los pacientes con enfermedad celíaca tienen un riesgo 3 veces mayor de padecer LES en comparación con la población general<sup>169, 170</sup>.

No se ha hallado ninguna relación significativa entre la insuficiencia de vitamina D y la gravedad del LES (expresada como actividad inflamatoria y daño acumulado) a diferencia de muchos otros autores<sup>110-117</sup>. Esto último probablemente se debe a la baja puntuación de SLEDAI y SLICC que nuestros pacientes presentaban en el momento en el que se evaluaron sus niveles plasmáticos D 25 (OH). Resultados similares se han observado en otras series<sup>97, 108, 118</sup> y en nuestro trabajo anterior<sup>98</sup>.

Un dato relevante obtenido ha sido la presencia de fatiga mostrada en las pacientes con LES no suplementadas. Esta misma asociación ha sido encontrada por estudios previos<sup>108</sup> así como la asociación con trastornos del sueño<sup>107</sup>. La fatiga es un parámetro subjetivo difícil de cuantificar, pero presente en hasta el 90% de los pacientes con LES, con el consecuente impacto en su calidad de vida<sup>109</sup>. La fatiga también se ha relacionado con niveles reducidos de vitamina D en enfermeras Iraníes<sup>170</sup> y estos mismos hallazgos se han dado en otra serie de LES española<sup>118</sup> revelando un posible papel de la vitamina D en la fisiopatología de la fatiga. Se desconoce si la insuficiencia de vitamina D influye sobre el nivel de fatiga en los pacientes con LES o viceversa, si los pacientes con LES y fatiga presentan niveles insuficientes de vitamina D, pero recientemente en un ensayo clínico de pacientes con LES juvenil se observó una mejoría de las puntuaciones de fatiga después de un período de 6 meses de la administración de suplementos de vitamina D<sup>146</sup>.

A diferencia de nuestro trabajo publicado previamente en 2012 (Muñoz *et al*)<sup>98</sup> en el presente estudio, LES-VITD, se ha hallado relación significativa entre niveles insuficientes de vitamina D y el uso de corticosteroides en el grupo de pacientes con LES no suplementadas y en el global de todas las pacientes. En esta ocasión se recogió no solo si había toma de corticoides de manera categórica (SI/NO) sino también la dosis media y la dosis máxima de corticoides recibida en el periodo del estudio. La mejora en la metodología puede haber influido en el resultado del estudio, aunque los resultados están en acorde a lo publicado por otras series. En 2010, Toloza *et al* identificaron al cambio estacional, la dosis acumulada de glucocorticoides, y a la creatinina sérica, como factores asociados a niveles reducidos de 25 (OH) D<sup>101</sup>. A su vez, actualmente se han relacionado niveles plasmáticos insuficientes de 25 (OH) D con la dosis diaria de



corticosteroides en pacientes tailandeses con LES<sup>144</sup>. Es bien conocido que los glucocorticoides activan la destrucción de 25 (OH) D y 1,25 (OH) 2 D a ácido calcitriol inactivo. Hay que mencionar que una limitación de nuestro estudio ha sido no haber recogido la dosis acumulada de corticosteroides. Esta sería la variable más adecuada para el estudio de la posible influencia de los corticosteroides sobre los niveles plasmáticos de vitamina D en las pacientes con LES de nuestra cohorte.

En el presente estudio LES-VITD, tampoco hubo relación entre la insuficiencia de vitamina D y baja DMO y presencia de fracturas a diferencia de lo reportado en otras series de pacientes con LES y en la población general<sup>136, 147, 148</sup>. Aunque se ha descrito a la vitamina incluso como un factor protector en contra de fractura, los mecanismos de acción siguen siendo todavía poco claros. En años previos, nuestro grupo de trabajo tampoco halló asociación de DMO reducida en pacientes con insuficiencia de vitamina D. Estos resultados publicados en 2012 (*Rheumatology International*. 2015; 35:509-15) se han detallado en el segundo proyecto de investigación que se ha presentado en esta tesis doctoral (estudio LES-DMO). Al ampliar la muestra a 102 pacientes (en comparación con el estudio LES-DMO en donde se evaluó la DMO mediante DXA en sólo 67 pacientes) la prevalencia de fractura ascendió al 8.8%, más acorde con lo publicado en la literatura (6-12.5%)<sup>171</sup>. De nuevo la localización más prevalente asociada a baja DMO fue la de cuello femoral (osteopenia de 44.1%) confirmando los hallazgos del estudio LES-DMO. No se halló relación significativa entre insuficiencia de vitamina D y otros factores clásicos descritos previamente en la literatura como uso diario de protección solar<sup>98</sup>, IMC alto<sup>99</sup>, falta de exposición al sol, ausencia de tratamiento con hidroxicloroquina<sup>100</sup> (ya que se sabe que la hidroxicloroquina aumenta los niveles de 25 (OH) a expensas de reducción de los niveles del metabolito activo 1,25

(OH) 2D), el cambio estacional y la creatinina sérica<sup>101</sup> o la menopausia. Esta falta de asociación puede ser debida al propio diseño del estudio (cohorte transversal) y como se ha mencionado, el carácter multifactorial del metabolismo de la vitamina D.

En conclusión, la insuficiencia de vitamina D es muy prevalente entre las pacientes con LES, incluso en regiones del Sur de Europa. Las pacientes con LES no suplementadas mostraron más fatiga y recibieron más corticosteroides orales que aquellas con niveles plasmáticos de vitamina D > 30 ng / ml. Estos hallazgos no han sido encontrados en el grupo de mujeres con LES bajo suplementación a pesar de sufrir hasta en un 50% insuficiencia de vitamina D. La relevancia progresiva que la vitamina D y su deficiencia tiene en la clínica del LES y sus posibles complicaciones, hace necesario la realización de estudios con mejor diseño, más número de casos y mayor seguimiento para poder confirmar nuestras afirmaciones.

Por último, para mencionar las limitaciones de los estudios las voy a comentar por separado:

Del primer estudio expuesto:

- Es desaconsejable el uso de estudios transversales, que, aunque puedan dar datos relevantes e interesantes asociaciones, no aíslan todas las variables confusoras que puedan influir sobre una determinada asociación ya que el nivel sérico de la vitamina D está influenciado por múltiples factores
- Para evaluar la asociación entre las diferentes variables de actividad, daño, variables clínicas y serológicas con los niveles de vitamina D en pacientes con LES, se debería llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo
- Es aconsejable emplear otras escalas diferentes al SLEDAI que puedan evaluar mejor la temporalidad en las manifestaciones clínicas en el LES como por ejemplo el BILAG

Del segundo estudio expuesto:

-Para evaluar la relación entre la actividad inflamatoria en el LES, así como otros factores asociados en relación a la DMO y la presencia de fracturas, son necesarios estudios longitudinales observacionales prospectivos. La DMO se ve influenciada por multitud de factores, por este motivo es difícil identificar con un cohorte transversal uno determinado. Un ejemplo sería la cohorte holandesa de pacientes con LES publicada en 2013<sup>136</sup>, en la que ha habido un seguimiento de 6 años de la DMO y los factores que podían influenciarla

-Es aconsejable además hacer uso de otras escalas diferentes al SLEDAI que puedan evaluar más correctamente la temporalidad en las manifestaciones clínicas en el LES como por ejemplo el BILAG

Tras la revisión sistemática de la literatura sorprende como algunos trabajos de cohortes transversales como el nuestro, están publicados en revistas de alto impacto pero ni siquiera han tenido en cuenta si los pacientes recibían suplementación farmacológica, haciendo que los resultados carezcan de validez científica. Por este motivo en el último trabajo realizado por nuestro grupo (el primero que se ha expuesto en esta tesis doctoral, estudio LES-VITD), no sólo se han analizado las diferentes variables del LES en las pacientes no suplementadas, sino también en las suplementadas y de manera global tanto si recibían suplementación como si no, evidenciando la dificultad que presentan estas pacientes para aumentar los niveles plasmáticos de vitamina D, incluso con una correcta suplementación.

La impresión personal tras estos años de seguimiento a estos pacientes es que a pesar de la correcta suplementación con vitamina D, ya sea dietética o farmacológica, no se consiguen aumentar las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D como cuando se suplementa a la población general. El uso de corticosteroides, la fotosensibilidad, el uso de cremas solares, la nefropatía y la propia actividad, entre otros, afectan a los niveles plasmáticos de la vitamina D. El déficit de vitamina D es un factor asociado a baja DMO y presencia de fracturas al igual que a la posible aparición de un hiperparatiroidismo secundario si este déficit se mantiene en el tiempo. Los mismos factores que afectan a los niveles plasmáticos de vitamina D (uso de corticosteroides, la fotosensibilidad, el uso de cremas solares, la nefropatía y la propia actividad) y otros, como el estado menopáusico, la inmovilidad por dolor articular, etc., acentúan la pérdida de masa ósea, problema que tiene una alta prevalencia entre los pacientes con

LES como se ha visto en capítulos anteriores. Por todo lo mencionado, creo que los pacientes con LES son un grupo de riesgo para padecer estas dos comorbilidades (niveles plasmáticos reducidos de vitamina D y baja DMO) y por eso es imprescindible estudiar, monitorizar, prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en esta enfermedad, el LES, de por si ya compleja.

En cuanto a las perspectivas futuras y la dirección que deben tomar las diferentes líneas de investigación sobre el tema, parece fundamental como clínico responder a la pregunta del porqué un importante grupo de los pacientes suplementados no alcanzan niveles plasmáticos aceptables de 25 (OH) D con facilidad y si un posible mecanismo inflamatorio del LES influye sobre la absorción de dicha hormona y sus metabolitos.

Además se han estudiado diferentes acciones inmunomoduladoras de la vitamina D (se sabe que mejora la respuesta inmune innata e induce auto tolerancia en la respuesta inmune adquirida) y hay suficiente evidencia en la literatura que ha relacionado estados carenciales de vitamina D con diferentes condiciones médicas, en concreto con algunas enfermedades autoinmunes como el LES. A pesar de que hay diferentes estudios que relacionan a los estados de hipovitaminosis D con la actividad del LES, aun no se puede afirmar dicha asociación y se desconoce el impacto de la suplementación con vitamina D (tratamiento sustitutivo) sobre la actividad de la enfermedad.

Para poder resolver todas estas cuestiones son indispensables estudios prospectivos aleatorizados y controlados de intervención terapéutica y necesariamente cooperativos entre centros para poner disponer de una muestra suficiente para resolver las preguntas planteadas.

## **8.2. Conclusiones**

1. La insuficiencia global y la deficiencia de vitamina D se manifestaron respectivamente en un 46% y en un 22,5% en las pacientes con LES de un área concreta del noreste peninsular, de Cataluña, de la conurbación de Barcelona. Se halló insuficiencia de vitamina D en el 50% de las pacientes suplementadas versus el 60% de las pacientes no suplementadas.

2. Entre las pacientes con LES no suplementadas de un área concreta del noreste peninsular, de Cataluña, de la conurbación de Barcelona, se encontró que las pacientes con insuficiencia de vitamina D mostraron más fatiga ( $p = 0,009$ ) y recibieron más corticosteroides orales ( $p = 0,02$ ) que aquellas con niveles normales. En el global de las pacientes, las pacientes con insuficiencia de vitamina D (suplementadas y no suplementadas) recibieron más corticosteroides orales que aquellas sin insuficiencia ( $p = 0,008$ ).

3. No se ha podido hallar relación entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la actividad inflamatoria de la enfermedad (SLEDAI) ni el daño acumulado (SLICC) en estas pacientes.

4. A pesar de una correcta suplementación dietética y/o farmacológica y sin poder confirmar la adherencia a ambas, las pacientes afectas de LES procedentes de la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar-IMAS presentaron una alta prevalencia de niveles plasmáticos insuficientes de vitamina D.

5. La prevalencia de osteoporosis llegó hasta el 6% y de fractura al 4.4% en alguna de las regiones óseas estudiadas de las pacientes afectas de LES procedentes de la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar-IMAS. En concreto la prevalencia de osteoporosis por localizaciones fue: cuello femoral 6%, cadera total 4.4% y columna lumbar 3%.

6. La prevalencia de osteopenia llegó hasta el 40% en alguna de las regiones óseas estudiadas de las pacientes afectas de LES procedentes de la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar-IMAS. En concreto la prevalencia de osteopenia por localizaciones fue: cuello femoral 40.3%, columna lumbar 36.3% y cadera total 28.3%.

7. Se halló relación significativa entre baja DMO y bajo IMC, datos ya evidenciados en pacientes con LES y en la población general.

8. No se han hallado predictores de la pérdida de masa ósea y presencia de fracturas en relación con la actividad de la enfermedad o su tratamiento, incluyendo el uso de corticosteroides.

9. La región ósea que presentó menor DMO en ambos de los proyectos de investigación mostrados en esta tesis doctoral fue el cuello femoral, lo que confirma la necesidad de evaluar la DMO de esta región en los pacientes con LES.

10. Los pacientes con LES son un grupo de riesgo para padecer estas dos comorbilidades (niveles plasmáticos reducidos de vitamina D y baja DMO) y por eso es imprescindible estudiar, monitorizar, prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en estos pacientes.

## Bibliografía

1. D'Cruz DP, Kamastha MA, Huges GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369:587-596.
2. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53:675-80.
3. Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol*. 1990; 17:1162-7.
4. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:551-8.
5. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003; 12:860-5.
6. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, Walker, A, Mack TM. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:311-8.
7. Zikherman J, Hermiston M, Steiner D, Hasegawa K, Chan A, Weiss A. PTPN22 deficiency cooperates with the CD45 E613R allele to break tolerance on a non-autoimmune background. *J Immunol*. 2009; 182:4093-106.
8. Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. 2010; 16:47-57.

9. Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, Zaghlool A, Linga Reddy MV, Sanchez E, Gunnarsson I, Svenungsson E, Sturfelt G, Jönsen A, Truedsson L, Pons-Estel BA, Witte T, D'Alfonso S, Barizzone N, Danieli MG, Gutierrez C, Suarez A, Junker P, Lastrup H, González-Escribano MF, Martin J, Abderrahim H, Alarcón-Riquelme ME. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008; 40:211-6.
  
10. Lu R, Vidal GS, Kelly JA, Delgado-Vega AM, Howard XK, Macwana SR, Dominguez N, Klein W, Burrell C, Harley IT, Kaufman KM, Bruner GR, Moser KL, Gaffney PM, Gilkeson GS, Wakeland EK, Li QZ, Langefeld CD, Marion MC, Divers J, Alarcón GS, Brown EE, Kimberly RP, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, McGwin G Jr, Vilá LM, Petri MA, Bae SC, Cho SK, Bang SY, Kim I, Choi CB, Martin J, Vyse TJ, Merrill JT, Harley JB, Alarcón-Riquelme ME; BIOLUPUS and GENLES Multicenter Collaborations, Nath SK, James JA, Guthridge JM. Genetic associations of LYN with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2009; 10:397-403.
  
11. Sigurdsson S, Nordmark G, Göring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, Jönsen A, Rantapää-Dahlqvist S, Möller B, Kere J, Koskenmies S, Widén E, Eloranta ML, Julkunen H, Kristjansdottir H, Steinsson K, Alm G, Rönnblom L, Syvänen AC. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet.* 2005; 76:528-37.
  
12. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PI, Le JM, Lee HS, Batliwalla F, Li W, Masters SL, Booty MG, Carulli JP, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Chen WV, Amos CI, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Gregersen PK. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007; 357:977-86.
  
13. Kariuki SN, Moore JG, Kirou KA, Crow MK, Utset TO, Niewold TB. Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon-alpha by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2009; 10:487-94.
  
14. Jacob CO, Zhu J, Armstrong DL, Yan M, Han J, Zhou XJ, Thomas JA, Reiff A, Myones BL, Ojwang JO, Kaufman KM, Klein-Gitelman M, McCurdy D, Wagner-



Weiner L, Silverman E, Ziegler J, Kelly JA, Merrill JT, Harley JB, Ramsey-Goldman R, Vila LM, Bae SC, Vyse TJ, Gilkeson GS, Gaffney PM, Moser KL, Langefeld CD, Zidovetzki R, Mohan C. Identification of IRAK1 as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2009; 106:6256-61.

15. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, Senenko L, Engel K, Lee YA, de Silva U, Bailey SL, Witte T, Vyse TJ, Kere J, Pfeiffer C, Harvey S, Wong A, Koskenmies S, Hummel O, Rohde K, Schmidt RE, Dominiczak AF, Gahr M, Hollis T, Perrino FW, Lieberman J, Hübner N. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2007; 39:1065-7.

16. Armstrong DL, Reiff A, Myones BL, Quismorio FP Jr, Klein-Gitelman M, McCurdy D, Wagner-Weiner L, Silverman E, Ojwang JO, Kaufman KM, Kelly JA, Merrill JT, Harley JB, Bae SC, Vyse TJ, Gilkeson GS, Gaffney PM, Moser KL, Putterman C, Edberg JC, Brown EE, Ziegler J, Langefeld CD, Zidovetzki R, Jacob CO. Identification of new SLE-associated genes with a two-step Bayesian study design. *Genes Immun.* 2009; 10:446-56.

17. Welch TR, Brickman C, Bishof N, Maringhini S, Rutkowski M, Frenzke M, Kantor N. The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4A. *J Clin Immunol.* 1998; 18:48-51.

18. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:328-37.

19. Norris DA. Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993; 100:58-68.

20. Bricou O, Taïeb O, Baubet T, Gal B, Guillevin L, Moro MR. Stress and coping strategies in systemic lupus erythematosus. *Presse Medicale.* 2004; 33:1284-1292.

21. Peralta-Ramirez M, Coin-Mejias M, Jimenez-Alonso J. Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus*. 2006; 15:858–864.
22. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008; 358:929-39.
23. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, Babini A, Moreno A, D'Cruz D, Khamashta MA. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87:311-8.
24. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med*. 2005; 11:85-9.
25. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22:431-56.
26. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72:113-24.
27. Villa Blanco I, Calvo Alen J. Lupus Eritematoso Sistémico. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Mercedes Alperi. 6ª ed. Sociedad Española De Reumatología. Ediciones Elsevier; 2001; p. 338-343.
28. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 4:471-5.
29. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am*. 1989; 73:1073-90.

30. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991; 18:223-9.
31. Labowitz R, Schumacher HR Jr. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1971; 74:911-21.
32. Finol HJ, Montagnani S, Márquez A, Montes de Oca I, Müller B. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990; 17:210-9.
33. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000; 55:159-66.
34. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest.* 2000; 118:1083-90.
35. Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75:467-72.
36. Colburn KK, Green LM, Wong AK. Circulating antibodies to guanosine in systemic lupus erythematosus: correlation with nephritis and polyserositis by acute and longitudinal analyses. *Lupus.* 2001; 10:410-7.
37. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med.* 2006; 52:5-10.
38. Greisman SG, Thayaparan RS, Godwin TA, Lockshin MD. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med.* 1991; 151:389-92.
39. Smith LW, Petri M. Diffuse lymphadenopathy as the presenting manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2013; 19:397-9.

40. Al-Hakeem MS, McMillen MA. Evaluation of abdominal pain in systemic lupus erythematosus. *Am J Surg*. 1998; 176:291-4.
41. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997; 6:235-42.
42. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
43. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2677-86.
44. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2014; 10:309-20.
45. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, McHugh N, Snaith ML, Zoma AS. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med*. 1988; 69:927-37.
46. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Bombardieri S. Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the

development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992; 10:541–7.

47. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989; 32:1107–18.

48. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:630-40.

49. Petri M, Buyon J, Skovron ML, Kim M. Disease activity and health status (SF-36) in postmenopausal systemic lupus erythematosus: The SELENA trial [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1987; 40.

50. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29:288–91.

51. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992; 19:1551–8.

52. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI- 2K 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus*. 2011; 20:67–70.

53. Petri M, Bockenstedt L, Colman J, Whiting-O’Keefe Q, Fitz G, Sebastian A, Hellmann D. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Kidney Int*. 1988; 34:832–9.

54. Hellmann DB, Petri M, Whiting-O’Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)*. 1987; 66:341–8.

55. Karlson EW, Daltroy LH, Rivest C, Ramsey-Goldman R, Wright EA, Partridge AJ, Liang MH, Fortin PR. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus*. 2003; 12:280–6.
56. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:363–9.
57. Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J, Manzi S, Karlson EW, Turner-Stokes T, Bermas B, Coblyn J, Massarotti E, Schur P, Fraser P, Navarro I, Hanly JG, Shaver TS, Katz RS, Chakravarty E, Fortin PR, Sanchez ML, Liu J, Michaud K, Alarcón GS, Wolfe F. Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 559–68.
58. Yazdany J, Trupin L, Gansky SA, Dall'era M, Yelin EH, Criswell LA, Katz PP. Brief index of lupus damage: a patient-reported measure of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011; 63:1170–7.
59. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA, Isenberg DA. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997; 24:1608-14.
60. Leong KP, Kong KO, Thong BY, Koh ET, Lian TY, Teh CL, Cheng YK, Chng HH, Badsha H, Law WG, Lau TC, Chew LC, Ho HJ, Pong LY, Hoi LS, Sangeetha N, Chan SP, Howe HS. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:1267-76.

61. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, Peers K, Isenberg D, Ferenkeh-Koroma A, Griffiths B, Akil M, Maddison P, Teh LS. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:972-9.
62. Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, Persse LJ, Svilar GM, Coulton CJ. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993; 20:972-6.
63. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Luis Marengo J, Loza E, López-Longo J, Gómez-Reino JJ, Galindo-Izquierdo M, Fernández-Nebro A, Cuadrado MJ, Aguirre-Zamorano MÁ, Zea-Mendoza A, Rúa-Figueroa I; Sociedad Española de Reumatología. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin.* 2013; 9:281-96.
64. EMA. Ficha técnica de Belimumab [Internet]. [Consultado 9 abril 2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002015/WC500110150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf)
65. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxoa A, Pallares L, Caminal-Montero L, Selva-O'Callaghan A, Oristrell J, Hidalgo C, Pérez-Alvarez R, Micó ML, Medrano F, Gómez de la Torre R, Díaz-Lagares C, Camps M, Ortego N, Sánchez-Román J. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28:468–76.
66. Shirota Y, Yarboro CH, Sims G. The impact of in vivo anti IL-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 Suppl: S697.
67. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, Hillson JL, Meadows-Shropshire S, Kinaszszak M, Merrill JT. Efficacy and safety of abatacept

over 12 months in patients with lupus nephritis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii/iii study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 10 Suppl: S971.

68. ClinicalTrials.gov. [Internet]. Etanercept for the treatment of lupus nephritis. 2012. [Consultado 20 Feb 2012]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447265?term=Etanercept+for+the+treatment+of+lupus+nephritis>

69. ClinicalTrials.gov. [Internet]. TNF blockade with remicade in active lupus nephritis WHO class V. 2012. [Consultado 20 febrero 2012]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368264?term=TNF+blockade+with+remicade+in+active+lupus+nephritis>

70. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85:147-56.

71. Khamashta M, Vilardell M, eds. *Lupus Eritematoso Sistémico*. 3ª ed. Barcelona: Caduceo Multimedia, S.L.; 2009. p. 482-483.

72. Durán S, Apte M, Alarcón GS, LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc.* 2007; 99:1196-8.

73. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1500-5.

74. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore).* 2004; 83:1-17.



75. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004; 164:77-82.
76. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003; 88:296-307.
77. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endoc Rev.* 2013; 34:33-83.
78. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013; 5:111-48.
79. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. En: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology.* 6<sup>a</sup> ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2010. p.1089-1110.
80. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:53-8.
81. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1151-4.
82. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911-30.

83. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3ª edición actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015; 215:515-526.

84. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3215-24.

85. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011; 3:53-64.

86. Ilan Ben Zvi, Cynthia Aranow Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, Collins CE, Gilkeson GS, Diamond B, Hardin JA. The impact of vitamin D on Dendritic Cell Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Plos ONE* 5 (2): e9193. [Consulta 19 de marzo de 2013].

Disponible en:  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009193>

87. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179:1634-47.

88. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111: 23-45.

89. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25:671-80.

90. Vaqueiro M, Baré M, Anton A, Andreu E, Moya A, Sampere R, Villar E, Gimeno C. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:287-91.
91. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122:1142-52.
92. Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, Goltzman D. New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int*. 2006; 69:218-23.
93. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4:404–12.
94. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G Danko K, Nagy E, Csepany T, Carvalho JF, Doria A, Shoenfeld Y. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1109:385-400.
95. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006; 5:114-7.
96. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, Kiss E, Rovensky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D?. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1155–7.
97. Souto M, Coelho A, Guo C, Mendonça L, Argolo S, Papi J, Farias M. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*. 2011; 20:1019-26.

98. Munoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D, Salman-Monte TC, Carbonell-Abello J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2012; 41:472-475.
99. Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2009; 155:260-265.
100. Barnes TC, Bucknall RC, Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2004; 43:393-4.
101. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010; 19:13-9.
102. Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, Anghararuk S, Cheewasat P, Manadee N, Sumethkul V. The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013; 33:1461-1467.
103. Petri M, Bello KJ, Fang H, Maqder LS. Vitamin D in SLE: Modest Association with Disease Activity and Urine Protein/Creatinine Ratio. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:1865-1871.
104. Kamen DL, Alele JD. Skeletal manifestations os systemic autoimmune disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17:540-5.
105. Brett M. Hoffecker, Laura M. Raffield, Diane L. Kame, Nowling TK. Systemic Lupus and Vitamin D deficiency are associated with shorter Telomere Length among African Americans: A Case-Control Study. *PLoS One* 8(5):e63725. [Consultado el 4 de junio de 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063725>

106. Lertratankul A, Wu P, Dyer A, Urowitz M, Gladman D, Fortin P, Bae SC, Gordon C, Clarke A, Bernatsky S, Hanly JG, Isenberg D, Rahman A, Merrill J, Wallace DJ, Ginzler E, Khamashta M, Bruce I, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Manzi S, Dooley MA, Kalunian K, Petri M, Aranow C, Font J, van Vollenhoven R, Stoll T, Ramsey-Goldman R. 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a Large International Inception Cohort. *Arthritis Care Res.* 2014; 66:1167-1176.
107. Gholamrezaei A, Bonakdar ZS, Mirbagher L, Hosseini N. Sleep disorders in systemic lupus erythematosus. Does vitamin D play a role? *Lupus.* 2014; 23:1054-8.
108. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62:1160–1165.
109. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:1348-57.
110. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012; 21:36–42.
111. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2009; 20:427–433.
112. Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit.* 2011; 17:CR711–718.

113. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20:1155–1160.

114. Szodoray P, Tarr T, Bazso A, Poor G, Szegedi G, Kiss E. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand J Rheumatol*. 2011; 40:122–126.

115. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology*. 2012; 51:644–652.

116. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15:17–24.

117. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Ho P, Gorodkin R, Bruce IN. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012; 51:544–551.

118. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*. 2008; 47:920–923.

119. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Int*. 2011; 31:1189–1194.

120. Frago TS, Dantas AT, Marques CD, Rocha Junior LF, Melo JH, Costa AJ, Duarte AL. 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52:60–65.

121. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94:646-650.
122. World Health Organisation. Assessment of Frature Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1994. p.1-129.
123. Murray J. Favus, editor. Enfermedades metabólicas óseas. Epidemiología de la osteoporosis. Autor: Cyrus Coope. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 1ª ed. (versión en castellano), Barcelona: Medical Trends, S.L.; 2006; p. 339- 353.
124. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez-Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001; 116:86-8.
125. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int.* 2005; 16:603-9.
126. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7:59-64.
127. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005; 16:581-9.
128. Pérez-López FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas.* 2007; 58:117-37.
129. Alele JD, Kamen DL, Hunt KJ, Ramsey-Goldman R Bone geometry profiles in women with and without SLE. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:2719–2726.

130. C. Roux. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011; 22:421–433.
131. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2005; 16:1999–2004.
132. Borba VZ, Matos PG, Silva Viana PR, Fernandes A, Sato EI, Lazaretti-Castro M. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2005; 14:529-33.
133. Lane NE. Therapy Insight: osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2:562-9.
134. Viswanathan A, Sylvester FA. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9:107-22.
135. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:111–114.
136. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF, Voskuyl AE, Bultink IE. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2013; 24:1827–1833.
137. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, Snaith ML, Isenberg DA. Assessment of the effects of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy X-ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis.* 1990; 149:624–626.
138. Almehed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:1185–1190.



139. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus*. 2001; 10:809–814.
140. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Elsevier Saunders, US; 2005. p. 1201–1224.
141. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med*. 1991; 91:345-53.
142. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N, Straaton KV, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1173–1180.
143. Uribe A, Graciela S, Alarcon G, Sanchez ML, McGwin Jr. G, Sandoval R, Fessler BJ, Bastian HM, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups.XVIII. Factors Predictive of Poor Compliance With Study Visits. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:258–263.
144. Chaiamnuay S, Chailurkit LO, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P, Laohajaroensombat S, Chaiamnuay P. Current daily glucocorticoid use and serum creatinine levels are associated with lower 25(OH) vitamin D levels in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19:121-5.
145. Rasheed K, Sethi P, Bixby E. Severe vitamin d deficiency induced myopathy associated with rhabdomyolysis. *N Am J Med Sci*. 2013; 5:334-6.
146. Lima GL, Paupitz J, Takayama L, Bonfa, Pereira RM. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores. *Arthritis Care Res* 2016; 68:91-8.

147. Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmun Rev.* 2010; 9:137-9.
148. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2044-50.
149. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341:c3691. [Consulta 10 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3691>
150. García-Carrasco M, Gálvez Romero JL. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Reumatol Clin.* 2015; 11:333–334.
151. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N. [Vitamin D and autoimmunity. Second part: Clinical aspects]. *Rev Med Interne.* 2012; 33:87–93.
152. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, Takiishi T, Robert S, Miani M, Eizirik DL, Gysemans C, Mathieu C. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology.* 2012; 217:1292–300.
153. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10:482–96.
154. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5:2502–21.
155. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic

review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12:127–36.

156. Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D. *Nutrients.* 2015; 7:8127–51.

157. Sangüesa Gómez C, Flores Robles BJ, Andréu JL. Salud ósea, vitamina D y lupus. *Reumatol Clin.* 2015; 11:232–236.

158. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, Dedeke AB, Harley JB, Scofield RH, Guthridge JM, James JA. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1569-74.

159. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229:1136–42.

160. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181–182:71–8.

161. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. *J Rheumatol.* 2014; 41:1990-7.

162. X. Wang, S. Yan, C. Liu, Y. Xu, L. Wan, Y. Wang, W. Gao<sup>1</sup>, S. Meng<sup>1</sup>, Y. Liu. R. Liu<sup>1</sup>, D. Xu. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016; 27:1413-1423.

163. Méndez JP, Rojano-Mejía D, Pedraza J, Coral-Vázquez RM, Soriano R, García-García E, Aguirre-García Mdel C, Coronel A, Canto P. Bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with normal body mass index, overweight, or obesity. *Menopause.* 2012; 20:568–572.

164. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Di.* 1995; 54: 274-276.
165. Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1649-1662.
166. Teichmann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int.* 1999; 18:137–140.
167. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Chadha AB, Ramsey-Goldman R. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45:53–60.
168. Zhang FZ, Su MH, Li P. Bone mineral density and disease activity in untreated systemic lupus erythematosus patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92:2331–2334.
169. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45:436-41.
170. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol.* 2012; 39:1964-70.
171. Masoudi Alavi N, Madani M, Sadat Z, Haddad Kashani H, Reza Sharif M. Fatigue and Vitamin D Status in Iranian Female Nurses. *Glob J Health Sci.* 2015; 8:43043.
172. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14:224–230.

## **Anexo**

Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Muñoz-Ortego J, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Rheumatol Int.* 2015;35:509-15. doi: 10.1007/s00296-014-3087-y. Epub 2014 Jul 17. Erratum in: *Rheumatol Int.* 2015;35:517-8