

## Determinación de los niveles séricos de vitamina D en los pacientes diagnosticados con Esclerosis múltiple y su relación con la severidad y el comportamiento de la enfermedad en el “Hospital Metropolitano de Quito” y en el “Hospital Carlos Andrade Marín”.

<sup>1</sup>Patricia Zambrano Sánchez, <sup>2</sup>Patricio Abad Herrera, <sup>3</sup>Victor Paredes,  
<sup>4</sup>Alvaro Villacres, <sup>5</sup>Francisco Cordero Rueda.

<sup>1</sup>Líder de Hospitalización Clínica | Hospital General Docente de Calderón

<sup>2</sup>Jefe del Departamento de Neurología | Hospital Metropolitano de Quito

<sup>3</sup>Jefe del Departamento de Neurología | Hospital Carlos Andrade Marín

<sup>4</sup>Docente de Investigación | Pontificia Universidad Católica del Ecuador

<sup>5</sup>Docente de Medicina Interna | Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Enviado: 05-08-2015 | Aceptado: 30-12-2016

### Resumen

**Introducción:** El estudio pretende relacionar los niveles séricos de vitamina D, en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), con la severidad y el comportamiento de la enfermedad.

**Materiales y Métodos:** Reclutamos 81 pacientes con EM, de los cuales se obtuvo una muestra de 50 pacientes para compararlos con 50 sujetos sanos, pareados por edad, sexo y color de la piel. La severidad de la enfermedad se evaluó con la escala de Kurtzke, número de recaídas, exposición solar, etc.

**Resultados:** La concentración sérica de vitamina D en pacientes con EM (M=31.9 SD=12.3 ng/ml) fue similar a la de los controles (M=30.3 SD= 8.0 ng/ml; p=0.53).

La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue del 42% (n=21) entre los casos y 46% (n=23) entre los controles, p>0.05). Se calculó la relación entre los niveles óptimos de Vitamina D (> 40, ng/ml) con un bajo grado de discapacidad, definida como un valor en la escala de Kurtzke < 3.5 [ $\chi^2(1, N=100)= 3.13$  p=0.3]. El promedio de vitamina D en los pacientes con más de una recaída fue de 31.0 ng/ml y con menos de una recaída, 32.5 ng/ml fue similar (p=0.66).

**Discusión:** No hubo diferencia significativa en las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con EM y sujetos sanos, pareados por género, edad y color de la piel. No hubo correlación entre el nivel de vitamina D y el grado de discapacidad medido por la escala de Kurtzke ni con el número de recaídas.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, Vitamina D, Recaídas, Escala de Kurtzke.

### Abstract

**Introduction:** The study seeks to relate vitamin D serum levels in Multiple Sclerosis (MS) patients with disease severity and its progression.

**Methods:** From eighty one MS patients enrolled, fifty were selected to compare to healthy subjects, paired according to age, gender and skin color. Disease severity was assessed using the Kurtzke severity scale, relapses number, solar exposure.

**Results:** The mean vitamin D serum concentration in MS patients (M= 31.9 SD=12.3 ng/ml) was similar to controls' (M=30.31 SD=8.0 ng/ml; p=0.53). The prevalence of vitamin D insufficiency was 42% (n=22) among cases and 46% (n=23) among controls (p=0.91). The relationship between an optimal vitamin D serum concentration (>40 ng/ml) and a low grade of disability, using a cutoff point in the Kurtzke scale < 3.5, was assessed and a non-significant correlation was found [ $\chi^2(1, N=100)= 3.13$  p=0.3]. The mean vitamin D level among patients with more than one relapse (M=31.0 ng/ml) was similar to those with less than one relapse (M=32.49, p=0.66).

**Discussion:** There was no difference of vitamin D serum levels between MS patients and the general population. A weak and not significant correlation was found with the degree of disability, measured by the Kurtzke severity scale, and also with the number of relapses.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Vitamin D, Relapses, Kurtzke Disability Scale

### Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una de las enfermedades neurodegenerativas más incapacitantes del planeta afectando especialmente al grupo poblacional económicamente más activo ya que se presenta típicamente en los adultos de 20 a 45 años de edad<sup>1</sup>.

Se caracteriza inicialmente por la aparición de episodios fugaces de cualquier déficit neurológico inicialmente y casi siempre reversible, aunque es a menudo seguida de una fase de progresivo deterioro neurológico a medida que la enfermedad evoluciona en el tiempo. El interés en la EM ha aumentado en América

Latina puesto que observaciones recientes apuntan a un aumento de la prevalencia de esta enfermedad, que por desconocimiento muchas veces no es diagnosticada. Uno de los temas más promisorios y que ha cobrado gran importancia en las líneas de investigación a nivel mundial es la exposición a la luz solar correlacionada con los niveles séricos de Vitamina D y el déficit de Vitamina D como factor de riesgo importante para EM, encontrando una explicación a las características epidemiológicas anteriormente descritas proponiendo una fisiopatología de tipo autoinmune.

En la zona ecuatorial no existen estudios que descarten o impliquen su deficiencia con el comportamiento y manifestaciones de la enfermedad<sup>1</sup>. El objetivo del presente trabajo es medir los niveles séricos de Vitamina D en los pacientes enfermos con EM ecuatorianos y determinar si existe relación entre los niveles de esta vitamina, con el comportamiento de la enfermedad. Para se realizó en primera instancia un estudio de tipo descriptivo, documentando los pacientes enfermos con EM y posteriormente comparar los casos documentados con controles sanos, para ver si existe un déficit de vitamina D en los pacientes con EM de Quito, siendo nuestro país una zona de alta radiación solar, donde se supone existe mayor luminosidad<sup>2</sup>, niveles normales altos de Vitamina D y menor prevalencia e incidencia de EM.

## Materiales y metodos

Estudio prospectivo observacional que utilizó un banco de datos con los casos captados desde octubre 2013 hasta octubre 2014, diagnosticados y en seguimiento en el Hospital Metropolitano de Quito y en el Hospital Carlos Andrade Marín. Es en estas dos instituciones donde se registran la mayoría de casos, dado que se tratan de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento de EM a nivel de la Provincia de Pichincha.

Se seleccionó de forma aleatoria 50 pacientes del total de 81 pacientes con EM para la toma de muestras de vitamina D. A su vez se realizó una selección de 50 personas sanas de la población general como controles cada uno de los pacientes pareándolos por sexo edad y color de piel.

Se les extrajo aproximadamente 5 ml de sangre para la medición de vitamina D, la misma que fue preservada en tubos de cristal con separador de suero fueron refrigeradas para ser transportadas al laboratorio clínico del Hospital Metropolitano de Quito donde estas fueron procesadas. El método de proceso de este reactivo es de electroquimilomuniscencia (ECLIA) y los resultados obtenidos se encuentran expresados en ng/ml.

La clasificación de los pacientes del grupo de estudio se realizó utilizando cartillas con los seis fototipos cutáneos que establece la escala de Fitzpatrick ampliamente utilizada para categorizar la piel de acuerdo al nivel de pigmentación que va desde el fototipo I (piel blanca) hasta el fototipo VI (piel negra).

En el análisis estadístico empleamos la prueba t de medidas repetidas para comparar los promedios y la prueba de McNemar para comparar los grupos

concordantes y discordantes. Un valor de  $p < 0.05$  fue aceptado como significativo.

## Criterios de Inclusión y Exclusión

### Criterios de Inclusión para enfermos con EM

1. Hombres y Mujeres con diagnóstico de EM con criterios de Mc. Donald, de reciente diagnóstico año (2013 a 2014) o de diagnóstico previo pero en seguimiento en este período, independientemente del número de recaídas.
2. Paciente con edad mayor a 15 años y menor de 60 años.
3. Paciente que inicie tratamiento o ya esté recibiendo algún tipo de terapéutica para EM
4. Residencia en Pichincha captado desde Octubre del 2013 a Octubre del 2014.

### Criterios de Exclusión para enfermos con EM

1. Diagnóstico no concluyente de EM según los criterios de Mc. Donald
2. Espectro de Devic y otras enfermedades desmielinizantes como ELA, encefalomiélitis, mielitis transversa.

### Criterios de Inclusión para controles Sanos

1. Sujeto sano pareado por sexo, edad y color de piel que sea de nacionalidad ecuatoriana y residente en Quito.

### Criterios de Exclusión para controles Sanos

1. Consumo crónico de alcohol o drogas de abuso.
2. Hospitalización actual o reciente.
3. Enfermedad crónica
4. Obesidad o tratamientos quirúrgicos de ésta.
5. Transfusiones recientes.
6. Uso crónico de determinados fármacos (antidepresivos, ansiolíticos anticonvulsivantes).
7. Actividad física crónica de moderada a intensa.
8. Embarazo o lactancia.
9. Dietas especiales.
10. No residente en Quito, Ecuador

## Resultados

El nivel promedio de Vitamina D de los pacientes con EM fue de 31,4 ng/ml y en los controles de 30,09 ng/ml. **Ver Tabla 1.**

Tanto en los enfermos con EM como en sus controles fue más frecuente la insuficiencia de vitamina D sérica, en un rango de 11 ng/ml a 28 ng/ml); con una prevalencia de 42% (n=21) en los enfermos y de 46% (n=23) en los controles.

La suficiencia de vitamina D (nivel > 30 ng/ml) se encontró en el 30% en los pacientes con EM y de 40% en los controles.

Los Niveles óptimos de vitamina D sérica (más de 40 ng /ml) se evidenciaron en el 26% de los enfermos, y en el 14% de los controles. La deficiencia de vitamina D se encontró únicamente en el dos por ciento de los pacientes con EM. **Tabla 1.**

**Tabla 1.** Nivel de vitamina D en pacientes con EM y controles sanos.

Parámetro	Pacientes con EM (n=50)	Sujetos Sanos (n=50)	Valor t muestras pareadas
Media	31.42	30.09	p=0.32
IC al 95%	27.96 - 34.88	27.7 - 32.48	
Óptimo (>40 ng/dl)	13	7	p=0.51
Suficiente (30 a 39 ng/dl)	14	20	p=0.53
Insuficiente (11 a 29 ng/dl)	22	23	p= 0.91
Deficiente (<10 ng/dl)	1	0	p > 0.05

Al evaluar la severidad de la enfermedad medida por la escala de Kurtzke y correlacionar con los niveles séricos de Vitamina D, se evidenció una débil correlación negativa entre el incremento de los niveles de Vitamina D y la disminución de la severidad de la enfermedad [ $r^2(51) = .23$ ].

Como se trata de un estudio pareado, comparamos los dos grupos con la prueba de McNemar [ $\chi^2(1, N=100) = 0.32, p = .57$ ] y obtuvimos un Odds Ratio (OR) = 0.85; CI 95%: 0.48 – 1.49.

Utilizamos un valor de 3.5 en la escala de Kurtzke como punto de corte para considerarlo no ambulatorio. Se encontró que el promedio de pacientes con Kurtzke <3.5 puntos fue de 33.19 ng/ml. y con Kurtzke >3.5 puntos, 29.5 ng/ml, ( $p > .05$ ).

Cuando se calculó la relación existente entre los niveles óptimos de Vitamina D (>40 ng/ml) con un bajo grado de discapacidad, definiendo esta como la presencia de la Escala de Kurtzke, < 3.5 se encontró una asociación no significativa [ $\chi^2(1, n=50) = .313, p = .05$ ]. El promedio de Vitamina D en los pacientes con más de una recaída fue de 31.0 ng /ml y con menos de una recaída fue 32.5 ( $p > .05$ ).

Al correlacionar los niveles de vitamina D y el número de recaídas se evidenció, una correlación negativa:  $r(36) = -.43$ .

El valor promedio de los niveles de Vitamina D en el grupo con exposición solar positiva fue de 41.03 (83) ng/ml y en el grupo de exposición solar negativa de 29.0 (11.5) ng/ml.

Para demostrar que esta diferencia de promedios no se debe al azar se realizó una T de Student y una correlación entre el grupo de exposición solar positiva y los niveles de Vitamina D, como se muestra en la siguiente

## Discusión

Dado que el estudio se realizó en dos centros de referencia nacional, uno público y otro privado es de esperarse que se tenga una distribución demográfica de

los casos de EM semejante al perfil nacional, es decir con cerca de las tres cuartas partes de los pacientes provenientes de Pichincha y el resto de otras regiones del país.

En cuanto a perfiles de edad y género, el grupo de estudio presenta un comportamiento algo peculiar. Si bien la enfermedad conserva la predilección por el género femenino descrita en innumerables series, llama la atención que el grupo etario más afectado corresponda al rango de edad entre 50 a 55 años (19,8 % de todos los casos), seguido por el del grupo etario de entre 40 a 45 años de edad. Esto se debe a que los pacientes con EM de la población de estudio corresponden a personas que fueron diagnosticadas en edades más tempranas de la enfermedad (media de evolución de la enfermedad de 6.35 años) y se ha registrado una estabilización de la incidencia de la enfermedad. Estudios recientes realizados en las regiones escandinavas corroboran esta observación, por ejemplo una observación de prevalencia realizada en el condado de Hordaland en Noruega<sup>3</sup> documentó un pico en la prevalencia de EM en el rango de 55 a 59 años en mujeres y 60 a 64 años en varones. Los investigadores atribuyen esto a factores ambientales que han permanecido estables pese a ser una región con un déficit de vitamina D poblacional reconocido. Además se atribuye la alta prevalencia en varones a mejorías en la supervivencia y el seguimiento clínico de estos casos.

En cuanto a la variedad de tipos de EM encontrados en la población de estudio se encontró que el 86.42 % corresponden a la variedad remitente recurrente, seguidas de un 9,8 % de la variedad secundariamente progresiva y apenas 3.7% del tipo primariamente progresiva, sin encontrarse casos de la variedad progresiva recurrente en esta población. Dichos hallazgos no difieren de los porcentajes en la literatura mundial.

Es importante recalcar que niveles compatibles con deficiencia de vitamina D fueron encontrados únicamente en el grupo de pacientes con EM, siendo completamente ausentes dentro del grupo control. Estos hallazgos corroboran que existe deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los pacientes con EM de nuestra población pero que también las concentraciones de esta vitamina no son óptimas en un gran porcentaje de personas sanas de la misma población.

Hay debate sobre cuáles son en realidad los niveles óptimos de vitamina D necesarios para evitar el desarrollo de enfermedades, sobre todo de tipo autoinmune. Las observaciones son complejas y no concluyentes, sin embargo un estudio<sup>8</sup> realizó una evaluación sustancial de los niveles de vitamina D en relación a la osteoporosis concluyó que la gran mayoría de trabajos publicados hasta esa fecha definían que las concentraciones óptimas de vitamina D para prevenir el desarrollo de fracturas por osteoporosis estaban en el rango de 50 a 80 nmol/L. Sin embargo, otros autores ubican el límite deseable entre 70 a 80 nmol/L, equivalente a 30 ng/ml, el mismo que fue utilizado en el estudio.

Aun así las observaciones son muy variadas, puesto que existen estudios como el nuestro que no encuentran diferencias entre los niveles de vitamina D, y lo propio ocurrió en una cohorte prospectiva realizada en Holanda

con 101 pacientes con EM frente a 107 individuos control, donde no existieron diferencias significativas entre las concentraciones de vitamina D de ambos grupos<sup>9</sup>. Otros estudios, como el de Correale et al en España si encontraron diferencias significativas entre los niveles de 25-dihidroxi vitamina D entre los sujetos enfermos con EM y los individuos sanos<sup>10</sup>. Por su parte, un estudio realizado en la India encontró asociación semejante con los niveles totales de vitamina D<sup>11</sup>. Las diferencias pueden deberse a la metodología de selección de los controles, suplementación dietética de vitamina D no documentada, variables genéticas aún no esclarecidas o diferencias en la ingesta de alimentos antes de la toma de muestras. Se requiere la realización de una observación de gran tamaño en diferentes poblaciones y en diferentes latitudes utilizando una metodología uniforme para esclarecer de una vez por todos estos dilemas.

### Agradecimientos

Dr. Felipe Mosquera Moyano Médico Docente de la Pontificia Universidad Católica en el Hospital Carlos Andrade Marín y a Dr. Raúl Ernesto Florez Jefe del servicio de Inmunología y Laboratorio Hospital Metropolitano de Quito.

Fuente de financiamiento del estudio  
Personal

Declaración de conflicto de interés  
Ninguna.

### Abreviaciones

Usar solamente abreviaturas estándar, las no estándar pueden resultar extremadamente confusas para los lectores; la primera vez que se usa abreviatura debería ir precedida por el término sin abreviar, seguido de la abreviatura entre paréntesis.

---

## Referencias

1. Charles PD et al. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2013; 6(2):81-116
2. <http://www.energia.org.ec>
3. Grytten, N. et al A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Feb 24. pii: jnnp-2014-309906. doi: 10.1136/jnnp-2014-309906
4. Genuis, S et al Vitamin D Status of Clinical Practice Populations at Higher Latitudes: Analysis and Applications. *Int. J. Environ. Res. Public Health* .2009 , 6, 151-173; doi:10.3390/ijerph6010151
5. Parra, J. *Human Pigmentation Variation: Evolution, Genetic Basis and implications for Public Health* 2007;50:85-105
6. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
7. Dawson-Hughes, B. et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 Jul; 16(7):713-6. Epub 2005 Mar 18
8. Kragt, J et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* .2009; 15(1): 9-15.
9. Correale, J et al. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 ; 132(Pt 5): 1146-60.
10. Hatamian, H et al. Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis? *Ir J neurol*. 2013; 12(2): 41-46