



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Laboratorio
Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Cuantificación de vitamina D en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes

Autora: Lisseth Maribel Rumancela Guamán

Tutora: Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay, Mgs.

Riobamba - Ecuador

2021

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Cuantificación de vitamina D en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes”**. Presentado por Lisseth Maribel Rumancela Guamán, dirigido por la Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay, Mgs.

Una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de revisión bibliográfica con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para la constancia de lo expuesto firman:



Firmado electrónicamente por:
**XIMENA DEL ROCIO
ROBALINO FLORES**

Mgs. Ximena Robalino Flores

Presidenta del tribunal

Firma



Firmado electrónicamente por:
**ELIANA
ELIZABETH
MARTINEZ DURAN**

Mgs. Eliana Martínez Durán

Miembro del tribunal

Firma



Firmado electrónicamente por:
**CARLOS IVAN
PENAFIEL
MENDEZ**

Mgs. Iván Peñafiel Méndez

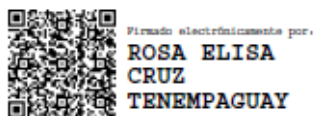
Miembro del tribunal

Firma

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, Rosa Elisa Cruz Tenempaguay, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: **“Cuantificación de vitamina D en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes”**, propuesto por la Srta. **Liseth Maribel Rumancela Guamán**, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apta para la defensa pública del proyecto. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando a la interesada a hacer uso del presente para los trámites correspondientes.

Riobamba, 14 de Junio de 2021



Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay

Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

DERECHOS DE AUTORÍA

El presente proyecto de investigación corresponde exclusivamente a Lisseth Maribel Rumancela Guamán C.I. 0605195833 como responsable de las ideas, criterios, análisis, resultados y conclusiones expuestos en el presente trabajo de revisión bibliográfica y de la tutora Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay, Mgs. El patrimonio intelectual del mismo pertenece a la Universidad Nacional de Chimborazo.



.....
Lisseth Maribel Rumancela Guamán

C.I.: 0605195833

AGRADECIMIENTO

Al culminar esta etapa quiero expresar un sincero agradecimiento a la Madre Gea por permitir compartir estos maravillosos años con personas increíbles a lo largo de mi vida.

A la Universidad Nacional de Chimborazo por ser la sede de todo el conocimiento adquirido en varios años.

A mi tutora Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay quiero expresarle mi agradecimiento de una manera muy encarecida, ya que me ha guiado con su paciencia y dedicación para culminar el proyecto de investigación.

Lisseth Maribel Rumancela Guamán

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mi padre Alfredo Rumancela y a mi querida madre Lucrecia Guamán son mí un orgullo, lo más valioso que tengo ya que siempre están junto a mí sin juzgarme, dándome todo su amor, guiándome a diario formándome para ser una mejor persona, mi fuente para seguir en cada uno de mis logros. Además, a mis hermanas Cindya y Pakarina que con su apoyo saben guiarme, aconsejarme.

Liseth Maribel Rumancela Guamán

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
Vitamina D, estructura química	3
Relación de la vitamina D con el sistema inmunológico	3
Métodos para la cuantificación de vitamina D	4
Ensayos competitivos	5
Ensayos basados en separación cromatografía y detección directa	5
Enfermedades autoinmunes	6
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	7
Artritis Reumatoide (AR)	8
Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)	9
Autoinmunidad Tiroidea	10
Esclerosis múltiple (EM)	11
CAPITULO II. METODOLOGÍA	13
CAPITULO III. DESARROLLO	17
CONCLUSIONES	25
ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con enfermedades autoinmunes ...	18
Tabla 2. Tipos de enfermedades autoinmunes identificadas por autor	19
Tabla 3. Métodos de análisis utilizados para cuantificar vitamina D	21
Tabla 4. Concentraciones de vitamina D en enfermedades autoinmunes	23

RESUMEN

La vitamina D contribuye de manera importante con el control de las infecciones, enfermedades autoinmunes, gracias a la acción que ejerce sobre el receptor de la vitamina D, que está localizado en la mayoría de células inmunitarias y actúan en el sistema inmunológico tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Estas células inmunitarias cumplen un papel importante en el individuo debido a sus múltiples funciones específicas como la inhibición de células autorreactivas, reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, potencia la apoptosis. El objetivo de esta investigación fue recopilar información bibliográfica sobre la cuantificación de vitamina D en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. El estudio es de tipo descriptivo, documental con cohorte transversal, se analizaron 54 bibliografías en donde se indagó la función inmunológica de la vitamina D, métodos de análisis y las concentraciones en diferentes enfermedades autoinmunes publicadas en el lapso de 10 años atrás es decir desde el 2011 hasta la presente fecha la información fue recolectada de libros, artículos científicos de alto impacto como: libros, PubMed, Scielo, Medigraphic, Elsevier, Google Académico, Nutrients, Redalyc. Según los artículos analizados la mayoría de pacientes con enfermedades autoinmunes presentaron concentraciones séricas de vitamina D inferiores a los valores de referencia, 56 % insuficiencia y 28,6 % deficiencia, lo que demuestra la necesidad de efectuar dosificaciones altamente sensibles para tener un control en los diferentes trastornos autoinmunes.

Palabras clave: vitamina D, enfermedad autoinmune, inmunidad.

ABSTRACT

Vitamin D contributes significantly to the control of infections and autoimmune diseases; thanks to its action on the vitamin D receptor, it is located in most immune cells and acts on the immune system in innate and adaptive immunity. These immune cells play an essential role in the individual because of their multiple specific functions such as inhibition of self-reactive cells, reducing pro-inflammatory cytokines' production enhances apoptosis. This research aimed to collect bibliographic information on the quantification of vitamin D in the diagnosis of autoimmune diseases. This study is descriptive, documentary with a transverse cohort. Fifty-four bibliographies were analyzed about the immunological function of vitamin D, methods of analysis, and the concentrations in different autoimmune diseases published in the lapse of 10 years ago. That is to say, from 2011 to the present date, collected this information from books, scientific articles of high impact, such as Books, PubMed, Scielo, Medigraphic, Elsevier, Google Scholar, Nutrients, Redalyc. According to the lectures analyzed, most patients with autoimmune diseases had serum vitamin D concentrations lower than the reference values, 56 % insufficiency, and 28.6 % deficiency; this demonstrates the need for highly sensitive dosages to control the different autoimmune disorders.

KEY WORDS: vitamin d, autoimmune disease, immunity.

Reviewed by: Ms.C. Ana Maldonado León

ENGLISH PROFESSOR

C.I.0601975980

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, se han relacionado los trastornos autoinmunes con la deficiencia de la vitamina D (25(OH)-D) ¹. Es una vitamina liposoluble que permite la regulación del metabolismo calcio-fósforo, así como la regulación del sistema inmunológico, debido a sus acciones sobre la inmunidad tanto innata como adaptativa ¹⁻².

Los tipos de vitamina D son la vitamina D₂ (ergocalciferol) que es de procedencia humana y se agrega en los alimentos; mientras que la vitamina D₃ (colecalfiferol) se sintetiza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, aunque de igual forma se puede hallar en alimentos de procedencia animal como en el aceite de hígado de bacalao, pescado azul, entre otros ¹.

El gen receptor de la vitamina D (VDR) puede predisponer diversos polimorfismos que afectan su función y predisponer a enfermedades autoinmunes que se caracterizan por una respuesta inmune excesiva que produce a daños en órganos y tejidos. Las concentraciones bajas de niveles circulantes de 25(OH)-D son más particulares en mujeres en relación que en hombres ¹. También en las poblaciones del mundo predominan diversos factores predisponentes a bajas concentraciones como el tipo de etnia, el sexo, el índice de masa corporal, la nutrición, el consumo de suplementos vitamínicos ³.

La deficiencia de vitamina D tiene un alto índice en la población general mundial de 50-80 %. Estados Unidos en la población adulta tiene 35 %, mientras que más del 80 % en los adultos en Pakistán, India y Bangladesh ². Esto ocurre hasta en países ubicados en zonas geográficas donde la exposición a la luz solar ocurre durante todo el año debido a las diferentes medidas adecuadas por los individuos para impedir la exposición al sol por lo que se reduce la producción al 95-98 % ⁴.

Recientemente se ha informado un alto índice de hipovitaminosis D como un grave problema de salud en varios países tanto de América Latina, en el Caribe no se conoce la extensión exacta del problema, por las escasas investigaciones en la población ³. Chile ha reportado entre 36,5-70 % de deficiencia en adultos mayores ⁵.

En Ecuador Maldonado y colaboradores valoraron los niveles de 25 (OH) –D y encontraron que el 70 % de la población poseía niveles inferiores a 30 ng/dL, calificados como insuficientes ⁴.

Las propiedades inmuno moduladoras de esta son de vital importancia, su valoración permiten conocer la concentración para detectar una deficiencia que dan lugar a enfermedades autoinmunes ⁶. Entre el 50-90 % de hipovitaminosis D se da por hábitos de baja exposición solar porque los rayos de luz solar se absorben a través de la piel por tanto, es necesario veinte minutos de sol al día ².

Algunos investigadores correlacionan la disminución de vitamina D con la ingesta de los alimentos con las enfermedades autoinmunes entre ellas la esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, síndromes de malabsorción, como la enfermedad celíaca, síndrome del intestino corto y otros ²⁻⁶.

Asimismo, en síntesis endógena en personas con enfermedad hepática crónica como cirrosis u otras enfermedades como el hiperparatiroidismo, insuficiencia renal hay concentraciones disminuidas porque la 25-hidroxilación se vuelve defectuosa o en el catabolismo hepático con medicamentos (carbamazepina, dexametasona, nifedipina, y rifampicina) provocan la producción de enzima P450 hepática que impulsa la degradación de la misma ².

Para cuantificar el calcidiol se utilizan varios métodos como inmunoensayos por quimioluminiscencia o el método de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) ⁷. Frecuentemente se dosifica 25 (OH) –D en suero, los niveles de concentración no están estandarizados, pero se pueden dividir en: deficiencia (<30 ng/dL), insuficiencia (<20 ng/dL) e insuficiencia severa (<10 ng/dL) ³⁻⁴.

La deficiencia va en aumento de un 50-80 % en la población más frecuente en niños, obesos, ancianos y los pacientes hospitalizados independientemente de la latitud y la edad ²⁻³. Los individuos con una deficiencia prolongada de vitamina D pueden tener síntomas relacionados con el hiperparatiroidismo secundario como el dolor óseo, artralgias, mialgias, fatiga, espasmos musculares y debilidad ².

La vitamina D forma parte de las células del sistema inmune e induce la mejoría de la fagocitosis, proporciona la madurez de la célula Natural Killer (NK) que son células asesinas naturales preparados para medir tolerancia inmune ⁸. Cuando el valor es menor de 20 ng/mL se considera deficiente e inducen a enfermedades autoinmunes ⁹.

De la misma forma, en varios estudios de trastornos inmunes como Tiroiditis de Hashimoto, Lupus Eritematoso, Diabetes Mellitus sus concentraciones se ven alteradas con una reducción significativa llegando a un déficit. No se recomienda el tamizado universal de este metabolito sino donde se sospeche un déficit ⁹.

Vitamina D, estructura química

Es un esteroide que se sintetiza en el organismo. Al entrar al organismo se hidroxilan en C25 en el hígado y en el riñón en C1 originando la 25-hidroxicolecalciferol (25(OH) D₃) y la parte activa circulante 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D₃). La cual es muy hidrófoba, por lo que en la sangre se transporta unida a la proteína fijadora de vitamina D (DBP). La labor vital es actuar en el núcleo de la célula diana y así regular expresión génica (efecto genómico) en tejidos diana ¹⁰.

Relación de la vitamina D con el sistema inmunológico

La vitamina D tiene la función de contribuir con el control de las infecciones, enfermedades autoinmunes, con la ayuda de la expresión del receptor de vitamina D (VDR) que forman parte de los monocitos, macrófagos, células T, células B, células NK y células dendríticas asimismo estas activan la 1,25(OH)₂D₃ circulante a través de la hidroxilación por el gen P450 ¹¹⁻¹².

La relevancia de la vitamina D radica en que actúa en el organismo tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa por que inhibe la proliferación de monocitos, macrófagos, linfocitos B y estimula a diferir las células T; adicionalmente, es esencial para la restauración de la barrera epitelial, de igual importancia para la maduración de las células inmunitarias ^{12,13}.

En la inmunidad adaptativa se produce el efecto inmuno modulador que incluye el cambio entre la respuesta mediada por células T helper 1 (Th1) e induce la expresión de citoquinas en la inmunidad humoral T helper 2 (Th2), con el desarrollo de estos mecanismos se da un control de las diferentes enfermedades autoinmunes ya que ayudan en la tolerancia a antígenos y por esta razón son un componente esencial en la lucha contra las patologías ¹²⁻¹³.

En la inmunidad innata la función de la Vitamina D es regular el control de las infecciones y las enfermedades autoinmunes. Estas distintas acciones se exponen con los efectos en la diferenciación de la respuesta de los monocitos-macrófagos, las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas y los linfocitos. Estas células expresan 1 alfa-hidroxilasa, por lo que pueden tener producción de 1,25 dihidroxivitamina D₃ que actúa de forma autocrino o paracrino ¹³.

En otra circunstancia la vitamina D promueve la diferenciación, activación de macrófagos e impulsa su acción antimicrobiana, la quimiotaxis, la fagocitosis y contribuye con la producción de defensinas en caso de requerirlo el organismo ⁸. También, se ha justificado que dosis adecuadas de vitamina D en individuos sanos producen una reducción de la citoquina proinflamatoria (IL-6) producida por los monocitos ¹⁴.

Métodos para la cuantificación de vitamina D

Los factores preanalíticos para cuantificar la vitamina D a tomar en cuenta son el tipo de muestra se puede utilizar el suero que es un espécimen escogido en tubos con o sin gel de separación y el plasma son muestras adecuadas. La estabilidad es otro factor importante, el metabolito de 25(OH)D₃ en suero y plasma son estables hasta 8 horas a 18-25° C, por dos semanas en un valor de 30 °C, guardado en -20 °C hasta un año sin pérdida del metabolito ¹⁵. Existen 2 grupos de técnicas para la medida de concentración de 25 (OH) D:

Ensayos competitivos

Estos se unen a proteínas, los más utilizados por su factibilidad, se da la aparición en el mercado de diferentes inmunoensayos automatizados que se basan en el uso de anticuerpos o proteínas de unión como ligandos y quimioluminiscencia o electroquimioluminiscencia ya que en un período corto otorgan una respuesta ¹⁶.

Los diferentes kits comerciales se han dado a conocer para estos ensayos se hallan accesibles para los laboratorios. Dichos kits usan anticuerpos que se integran a la 25(OH)D, generando una señal quimioluminiscente que posibilita cuantificar las concentraciones que posee el analito. Dichos anticuerpos reconocen, los dos compuestos tanto la 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃. Por esto, tienen la función de medir el total de 25(OH) D ¹⁷.

El Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) es un inmunoensayo cuantitativo para la analizar la concentración de 25(OH)D libre en suero, es un ensayo que se basa en inmunoabsorción ligado a enzimas, da una división del analito libre y la forma unida. La retención del analito libre, se consigue por medio de la utilización de un anticuerpo monoclonal (anti-25-OHD), alterando lo menos posible la vialidad de la igualdad entre las dos formas ¹⁸.

Gorriz y Estela en su estudio que confrontan la medición de 25(OH)D por el ensayo Elecsys Vitamin D Total en un Cobas (Roche) y el ensayo ADVIA Centaur Vitamin D Total en un Advia Centauro XP (Siemens) manifiestan la necesidad de material estándar de referencia para el análisis de la concentración de vitamina D ¹⁹.

Ensayos basados en separación cromatografía y detección directa

La cromatografía líquida (LC) con detección UV y la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) o espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) que presentan una alta sensibilidad y permiten cuantificar por separado 25 (OH)₃ y 25 (OH)₂ ¹⁶⁻²⁰.

El uso de cromatografía líquida viene desde hace varios años atrás, la cual recurre a detección UV, su primordial procedimiento es la capacidad de dividir los distintos analitos de la vitamina

D²⁰. La LC-MS/MS se considera un método costoso por el equipo y mano de obra calificada que requiere siendo restricciones para el uso a diario. En el proceso de LC-MS/MS se lleva a cabo con una fase inicial de purificación para no impurificar e interferir en el análisis de HPLC y LC-MS/MS¹⁷.

Para el análisis de vitamina D se necesita procesos analíticos patrones que sean confiables, precisos, específicos y reproducibles. Los métodos HPLC-UV o inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA) revelaron un rendimiento pasable en comparación con LC-MS/MS por otro lado, los ensayos de inmunoabsorción (EIA) no proporcionó un rendimiento aceptable en contra de LC-MS/MS²¹. Por tanto, este procedimiento de LC-MS/MS es considerado el recomendado para la cuantificación del estado de Vitamina D¹⁷.

La cuantificación de vitamina D se recomienda llevarse a cabo en un laboratorio especializado ya que son importante para el profesional de salud como ayuda clínica para la detección de enfermedades autoinmunes que se detallan a continuación.

Enfermedades autoinmunes

Se presentan cuando el sistema de defensa se halla trastornado y la contestación del sistema inmunitario se da contra células pertenecientes al cuerpo humano ya que se asemeja como perjudiciales²². Esta particularidad producida no corresponde a un error sino a la imposibilidad de derrotar el patógeno, generalmente involucra las células T y las células B que son parte de la respuesta inmunitaria adaptativa que se dé al autoantígeno²³.

No se sabe exactamente el origen de estas enfermedades, pero se ha observado que contribuyen factores genéticos y ambientales a lo largo de la vida de la persona. Estas se clasifican en enfermedades autoinmunes sistémicas y órganos-específicas a continuación, se detallan algunas de las primeras²³.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por sus primeros síntomas, la afección en la piel al mostrar un eritema (enrojecimiento) en alas de mariposa presente en el rostro es sistémica debido a la inflamación y deterioro en múltiples tejidos, órganos ^{24,26,27}. En el LES intervienen factores genéticos, ambientales, inmunológicos y hormonales. Asimismo, esta enfermedad es más común en mujeres que en hombres, aquí el sistema inmunológico crea autoanticuerpos en contra de tejidos del huésped, afecta a varios órganos como riñones, piel, corazón, pulmones, sistema nervioso la deficiencia de vitamina D se asocia con las recaídas en él LES ^{24,25}.

Existen pruebas de la variación en el sistema inmunológico innato y adaptativo en él LES, donde las células T presentan defectos, el estudio de ellas es complejo una de sus funciones es ayudar a las células B. Las células B tienen un aumento de linfocitos B autorreactivos. En el sistema inmunológico innato la identificación del interferón tipo 1 en el Lupus cumple una función importante, las células dendríticas son principales productoras del interferón su empleo es la supresión, detección de ácidos nucleicos y autoantígenos detectados en el Lupus ²⁶.

De igual importancia los macrófagos por la aparición de Ig G autorreactivos tiene respuesta disfuncional afectando la función de las células T al producir autoanticuerpos en él LES. Los neutrófilos desempeñan una actividad anormal, ya que las trampas extracelulares derivadas de neutrófilos (NET) podría guardar el ADN inmunogénico ²⁷.

Teniendo en cuenta la investigación de cuantificación de vitamina D realizada por Hernández y colaboradores a 153 personas, donde 37 de ellos tenía LES, 37 con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) y 79 controles sanos, encontrándose los niveles de la concentración séricas disminuidas de 18,9 ng/mL contra 23,68 ng/mL en individuos sanos ²⁸.

En un estudio con 137 pacientes con LES el valor sérico de 25(OH)D fue de un promedio de $20,0 \pm 7,8$ ng/mL ²⁹. Un análisis estadístico descriptivo de la Clínicas Ambulatorias de Reumatología de la UNIFESP, en São Paulo-Brasil incluyeron a su estudio 199 pacientes con LES y 150 como controles sanos. La vitamina D (25(OH)D) sus valores en 142 pacientes con

LES (71,4%) estaban por abajo de 30 ng/mL. En 57 pacientes con lupus (28,6 %) sus valores séricos de 25(OH)D eran más de 30 ng/mL³⁰.

En un estudio realizado en México mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital General Regional se valoraron a 137 mujeres con LES, se detectó una prevalencia de insuficiencia de Vitamina D menor a 30 ng/mL que corresponde a 89,0 % (122 sujetos) y la deficiencia fue menor a 10 ng/mL es de un porcentaje de 2,9 % (4 sujetos)³¹.

Artritis Reumatoide (AR)

Es una enfermedad autoinmune que se identifica por cambios inflamatorios en las estructuras articulares, destrucción de las fibras de colágeno. La AR tiene actividades en el sistema innato como en el adaptativo donde las células T CD4 + adaptativas son críticas en la enfermedad. Las células presentadoras de antígeno (APC), favorecen a la AR por enviar las señales estimuladoras para las células T CD4 + para la multiplicación de células T^{32,33}.

También la acción de la VDR con la vitamina D interviene en la regulación del fenotipo de las células T (Th1/Th2/Th17/Treg) para inhibir la acción proinflamatoria de Th1y Th17 que influyen para la patogenia de la AR. La inflamación debe ser tratada ya que al no realizarlo ocasiona la destrucción de las articulaciones, produce mala función que avanza a la discapacidad, de la misma forma que otras enfermedades autoinmunes, tiene relación con el déficit de la vitamina D³³.

En un estudio prospectivo y comparativo de la India en Punjab donde valoró a 100 participantes que incluía un conjunto de 50 pacientes con AR y el otro conjunto 50 controles sanos, con edad de 18-75 años. El kit utilizado de ELISA para 25(OH)-Vitamina D, los resultados abarcaron a 42 (84 %) de los AR con déficit de vitamina D <30 ng/mL, en el grupo de control solo 17 participantes (34 %) tenían deficiencia de vitamina D³⁴.

Las enfermedades autoinmunes órganos–específicos son las que tienen particularidades fisiopatológicas y el daño se da a ciertos órganos estas son varias a continuación se menciona algunas de ellas con la finalidad de valorar los rasgos clínicos de cada una de ellas ²³.

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

Es una enfermedad autoinmune caracterizada por una destrucción mediada de las células beta pancreáticas, que conduce a una dependencia de por vida de la insulina exógena, la vitamina D favorece la expresión del receptor de la vitamina D e incrementa la modulación de glucosa a insulina ^{8,35}. La insulina produce una lesión inflamatoria que se basa en la invasión de los islotes pancreáticos por macrófagos, células T auxiliares (las células CD4+ o Th) y células T citotóxicas (CD8 +), al final destruye de las células beta.

Las células T CD8 + autorreactivas reconocen autoantígenos en los islotes específicamente en las células beta y su función citotóxica se realiza por varios mediadores, entre ellas las citocinas Th1. Aun cuando la DM1 se ha considerado convencionalmente una patología mediada por Th1, varios estudios apuntan que tienen igual importancia las células Th17 ³⁵. Al iniciar el proceso autoinmunitario en la DM1, los linfocitos B tienen una reacción humoral que se da en células plasmáticas y producen anticuerpos que ayudan a destruir las células β ³⁶.

La 1,25 (OH)₂D₃ impide la diferenciación y proliferación de los linfocitos B por tanto reduce los anticuerpos destructivos, también mejora la expresión de IL-10 por los linfocitos B activados en más de tres veces. Por lo expuesto, la vitamina D tiene un efecto protector en la supervivencia de las células β , por lo cual se retarda la progresión de la DM1 producida por la exposición a citocinas y restaura la secreción de insulina ³⁶⁻³⁷.

En un estudio realizado en México a mujeres embarazadas con diabetes gestacional, el total de participantes fue de 784 mujeres donde 394 tenían diabetes gestacional y las 390 pacientes como control sano. De las 394 pacientes con diabetes gestacional 83 se encontraron con deficiencia, y 264 con insuficiencia de vitamina D, el 88,9 % tienen concentraciones de vitamina D menores a 30 ng/mL ³⁸.

Así mismo, en otro estudio a 271 niños y jóvenes con DM1 la concentración sérica de 25(OH)D se valoró con el método de espectrometría de masas en tándem (espectrómetro de masas en tándem Thermo TSQ Vantage). Los 40 (14,8 %) niños con DM1 tenían deficiencia de vitamina D y 84 (31,0%) de los niños tenían insuficiencia y lo restante de 147 (54,2%) niños tenían concentraciones séricas normales de 25(OH)D (> 50 nmol/L) ³⁹.

En el Hospital Infantil Afiliado de la Universidad Médica de Nanjing en un estudio del nivel de vitamina D con 296 individuos, donde se incluyó 106 pacientes con DM1 recién diagnosticados y 190 pacientes con DM1 con un total de 295 controles no diabéticos. Los niños con DM1, sus valores deficientes fue 13,18 % (39), los niveles insuficientes fue 36,48 % (108) y entre deficiente e insuficiente fue 49,66 % (147), en cuanto al grupo de control entre deficiente e insuficiente hubo un porcentaje 30,51 % (90) ⁴⁰.

Un estudio retrospectivo que incluyó a 395 niños con DM1, se utilizó para medir 25(OH)D espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC-MS / MS), el 4 % de los niños tenía deficiencia de vitamina D, el 60% de los niños tuvo valores insuficientes y el 36% con valores normales o suficiente ⁴¹.

Autoinmunidad Tiroidea

La tiroiditis de Hashimoto (HT) representa una enfermedad autoinmune más habitual, patológicamente lo particular es la invasión de células mononucleares hematopoyéticas, primordialmente los linfocitos a los folículos de la tiroides. Entonces las células se atrofian y desencadenan células foliculares con mucha cantidad de mitocondrias (célula de Hürthle) ⁴².

El sistema inmunológico responde a la tiroides con el llamado a las células Th por varios antígenos tiroideos presentes. Las células Th inducen que los linfocitos B provoquen anticuerpos los más usuales anti peroxidasa y anti tiroglobulina. Los anticuerpos anti peroxidasa (anti-TPO) corresponden a la inflamación de la tiroides e infiltración por los linfocitos además ejecutan un proceso bloqueador en los receptores de la TSH, produce déficit de la hormona tiroidea. Los

anticuerpos anti peroxidasa, se fijan al complemento por tanto tienen la posibilidad de ser citotóxicos ⁴³.

Se ha planteado una función importante de la vitamina D en la modulación del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo, ya que estudios anteriores han reportado de la presencia de receptor de vitamina D (VDR) en células tirotrópicas murinas. Se expuso una intensa similitud molecular entre VDR y hormona tiroidea, así como la existencia de VDR en células tiroideas foliculares murinas, estas células con la vitamina D impidió la captación de yodo ⁴⁴.

En un estudio realizado por Sönmezgöz y et al, a un total de 136 niños divididos en grupos de 68 niños con HT, el grupo de control de 68 niños la deficiencia de vitamina D constituyó un 76 % en niños con HT y 35 % en niños de control. Los pacientes con HT poseían déficit de vitamina D menor 52, valores insuficientes 13 y suficientes 10 ⁴⁵.

Así mismo, en otro estudio a 212 pacientes con HT del Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Jiaxin, las concentraciones séricas de 25(OH)D son menores en los pacientes con HT que en los controles sanos ⁴⁶. Igualmente, otro estudio realizado a 1714 sujetos la cual constaba de 1197 mujeres y un total de 517 hombres sus resultados fueron de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en 1250 (72,9%) el mayor riesgo en mujeres ⁴⁷.

Esclerosis múltiple (EM)

La esclerosis múltiple es una patología crónica autoinmune del sistema nervioso central (SNC) inducida por una alteración inflamatoria que causa invasión focal de linfocitos en el cerebro y la médula espinal, ocasionando deterioro desmielinizante y axonal ⁴⁸.

Existen varios efectos biológicos de la vitamina D, en el SNC se ha relatado la función del VDR en muchas células, por esto el SNC puede ser un lugar de acción, metabolismo y catabolismo de la vitamina D₂ y la vitamina D₃. Varios estudios han detallado que la exposición con 1,25(OH)₂D aumenta la función fagocítica (monocitos) y en granulocitos por las células Th1,

además una depreciación en las concentraciones de interleucinas (IL) IL-6, IL-12, TNF- α en las células de la microglía, células presentadoras de antígeno ⁴⁹.

Un nivel sérico de vitamina D en un estudio realizado a pacientes con EM en Polonia 184 pacientes con EM (62 hombres y 122 mujeres) y 58 sujetos sanos (18 hombres y 40 mujeres) las concentraciones séricas de vitamina D fue más bajas en los pacientes con EM que en los controles ⁵⁰.

Por las razones antes descritas se ha decidido realizar la investigación que permitirá determinar la relación de las concentraciones de vitamina D, en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, lo cual ayudará a que los profesionales de la salud en el diagnóstico oportuno de las enfermedades antes mencionadas.

Por lo tanto, esta investigación tiene el objetivo general de recopilar información bibliográfica sobre la cuantificación de vitamina D en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, para conocer el funcionamiento del sistema inmunológico y los valores de concentraciones normalmente valorados en cada una de las enfermedades autoinmunes. También los métodos que ayudan a cuantificar la vitamina D en la población. La investigación de cuantificación de vitamina D en enfermedades autoinmunes está estructurada de 3 capítulos de la introducción embarca también el marco teórico, conclusiones, recomendaciones y referencias bibliográficas.

El capítulo I aborda la introducción, el estado del arte o marco teórico compuesto de los antecedentes del estudio, conceptos principales para entender la importancia de la investigación.

El capítulo II presenta los métodos o procedimientos que fueron utilizados para poder cumplir cada uno de los objetivos planteados anteriormente.

El capítulo III consta de los resultados obtenidos durante la investigación, lo establecido en las conclusiones.

CAPITULO II. METODOLOGÍA

El estudio fue de carácter descriptivo ya que el presente trabajo es de revisión bibliográfica, se realiza con información recolectada de datos publicados de fuentes principales y bases de datos de sitios de internet acerca de la cuantificación de vitamina D en enfermedades autoinmunes.

Con diseño documental por la selección, compendio de información relevante de diferentes bibliografías sobre vitamina D y enfermedades autoinmunes ayudará a ampliar, relacionar y organizar los datos.

De cohorte transversal porque se realiza en un solo bloque de resultados en un periodo determinado y retrospectivo ya que se buscó información científica en varias fuentes bibliográficas actualizadas y de carácter relevante, en la base de datos científicas de hasta diez años atrás de ser publicada.

La población de estudio para el desarrollo de la investigación fue de 54 revisiones bibliográficas de diferentes revistas digitales científicas en donde se abarco la indagación en cuanto a la función inmunológica de la vitamina D y las concentraciones en enfermedades autoinmunes publicadas en el lapso de 10 años atrás. Para ello se buscó en Google Académico, Scientific Electronic Library Online (Scielo, Scopus, Pubmed, MedLine, Elsevier, Lilacs, Latindex, Nutrientes, que proporciona información veraz acerca del tema.

La técnica usada es la observación en el instrumento se utilizó la recolección y tratamiento de la información científica relevante se tomará como referencia las revisiones bibliográficas y libros que aporte a la investigación, publicada en períodos establecidos anteriormente.

En la búsqueda avanzada en cuanto a las concentraciones de vitamina D en las enfermedades autoinmunes se obtuvieron un total de 16000 páginas en un período de 0,04 segundos entre el 2011-2021, con una búsqueda avanzada se tecléo en la página vitamina D y se mostró alrededor de 6290 resultados en 0,03 segundos. Para mejorar esta búsqueda meticulosa y de carácter actualizada se buscó resultados de 5 años atrás obteniendo 2880 resultados en 0,05 segundos.

Para tener un menor porcentaje de resultados se indagó con la palabra función de la vitamina D, dio un resultado de 144 artículos en 0,04 segundos de esta indagación se clasifico y empleo las revistas más convenientes en para ser utilizadas, la deficiencia en cada una de las enfermedades autoinmunes fue realizada de la misma manera con la búsqueda avanzada teniendo resultados de 206 en alrededor de 0,05 segundos.

En la selección de la muestra se realizó un muestreo por conveniencia seleccionando la bibliografía adecuada, acorde a lo requerido se optaron por 54 publicaciones conformada por libros de bioquímica 1, artículos científicos de PubMed 25, Scielo 15, Medigraphic 2, Elsevier 4, Google Académico 1, Nutrients 5, Redalyc 1.

En lo concerniente a inclusión se referencio a libros, artículos de bases científicas en línea, estas tuvieron que ser valoradas desde el 2011 hasta la presente fecha, su fundamental resalte incluye el tema de las concentraciones de Vitamina D en enfermedades autoinmunes, estos comprendían un resumen, conceptos de la vitamina D, síntesis, función en la inmunidad, metabolitos, resultados de estudios realizados, conclusiones respectivas, con disponibilidad gratuita en inglés y español.

En cuanto a exclusión se descartó documentos, páginas de internet de poca relevancia, como también artículos que requerían ser pagados antes de mostrar toda la información y solo mostraban el resumen. Se excluyó artículos científicos referentes a concentraciones de la vitamina D en otras enfermedades que no conformaban lo buscado como en el vitíligo, en la tuberculosis, en la psoriasis y no tenían relevancia con información en cuanto a patologías autoinmunes. El descarte las revistas científicas, libros, manuales, folletos, ensayos entre otras fuentes de información que no correspondían al año establecido del 2011-2021.

La técnica de uso fue la búsqueda de filtros metodológicos esto permite encontrar información pertinente en cuanto al tema utilizando operadores booleanos “and”, “in”, “or”, “not”, estas herramientas facilitan la revisión minuciosa, interpretar la información científica para su valoración respectiva con la intención de no redundar ya que baja el nivel de claridad,

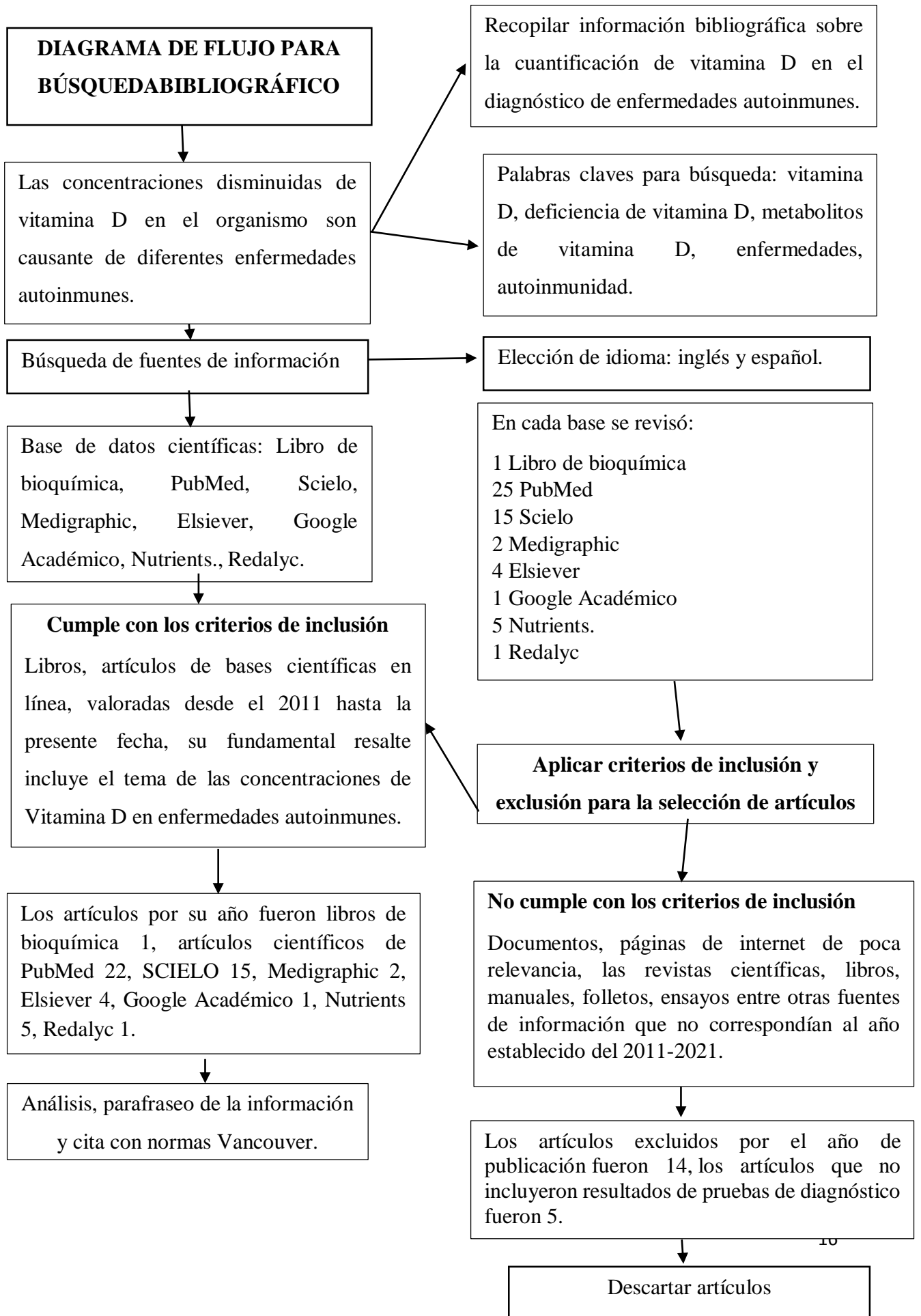
especificidad de la investigación al incorporar estas palabras claves la información consultada quedo de la siguiente manera:

- Vitamin D and Autoimmune Diseases
- Vitamina D y salud humana.
- Effects on Vitamin D on the Immune System
- Vitamina D: Nutriente, Hormonal e Inmunomodulador.
- Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis.
- Vitamin D's Effect on Immune Function.
- Vitamin D in Autoimmunity
- The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases.
- Vitamina D y esclerosis múltiple

Se seleccionaron artículos con el contenido de palabras claves como: vitamina D, deficiencia de vitamina D, actividad y metabolismo de la vitamina D, investigación clínica, metabolitos de vitamina D, enfermedades, autoinmunidad, 25-hidroxivitamina D, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico.

El análisis de todo el compendio de información recolectado con diferentes datos cualitativos y cuantitativos, se examinó uno por uno enfocándose en los resultados de los estudios obtenidos, estos medios para contribuir e interpretar su determinado valor en cuanto a las concentraciones de Vitamina D en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, obteniendo 50 documentos para trabajar en la investigación.

De los 54 artículos revisados, 54 fueron utilizados para la procesar la introducción, 1 en el desarrollo se examinaron 30 fuentes científicas en inglés, 24 en español. La investigación es de carácter bibliográfico se apoyará en páginas oficiales de investigación respeta los principios bioéticos y por ello no requiere de aprobación del comité de bioética.



CAPITULO III. DESARROLLO

La vitamina D (25(OH)D) es derivada del colesterol que pertenece al grupo de los esteroides, es liposoluble debido a su particularidad hidrofóbica, por tanto se une a proteínas fijadoras para recorrer por circulación ^{8, 13, 18}. Los tipos de vitamina D son el ergocalciferol (alimentos) y el colecalciferol (piel), al estar en el organismo actúa el receptor de la vitamina D (VDR) que es un mensajero químico lleva a producir respuestas a nivel genómico e induce respuestas a nivel de inmunidad innata y adaptativa en contra de varias enfermedades autoinmunes ^{1, 2, 11, 13}.

Gómez describe que gracias a los VDR de las células inmunitarias que contribuyen en la inmunidad innata con la vitamina D estas se incrementan al enfrentarse a los autoantígenos que invaden al huésped, hay una reducción de la citoquina proinflamatoria (IL-6) en los monocitos, suprime la activación de los macrófagos ¹⁴. Mientras tanto Cyprian F, et al expresan que la vitamina D regula y mantiene la función adecuada de las células NK y en las células dendríticas producen el retraimiento en la maduración, diferenciación, supervivencia de las células ¹¹.

La inmunidad adaptativa es la segunda protección que se presenta en el cuerpo asimila la información y genera la respuesta inmune por la memoria inmunológica Sassi, et al ⁶. El sistema inmunológico adaptativo está compuesto por las células T, células B, con la vitamina D los linfocitos T (Th1, Th17) de una acción proinflamatoria pasan a una antiinflamatoria (Th2, T regulador), además hay inhibición de proliferación de los linfocitos B y promueve la apoptosis de estas células ^{1, 14}.

Las enfermedades autoinmunes son más incidentes en mujeres que en hombres, debido a diferentes factores que afectan a lo largo de la vida como: factores alimenticios, ambientales, genéticos, sexuales ¹. En la tabla 1 se muestra las características demográficas de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con enfermedades autoinmunes

Autor	País	N° Pacientes	Edad (rango)	Género				EA (%)
				M (n)	M (%)	F (n)	F (%)	
Hernández <i>et al</i> ²⁸	México	153	11-15	48	31,4	105	68,6	48
García <i>et al</i> ²⁹	México	137	34-56	0	0,0	137	100,0	100
Eloi <i>et al</i> ³⁰	Brasil	349	26-48	23	6,6	326	93,4	57
García, Carrasco <i>et al</i> ³¹	México	137	33-55	0	0,0	137	100,0	100
Meena <i>et al</i> ³⁴	India	100	34-56	15	15,0	85	85,0	50
Camarena <i>et al</i> ³⁸	México	784	27-33	0	0,0	784	100,0	50
Liu C <i>et al</i> ⁴⁰	China	591	5-12	295	49,9	296	50,1	50
Carakushansky <i>et al</i> ⁴¹	EE.UU	395	8-18	202	51,1	193	48,9	100
Sönmezgöz <i>et al</i> ⁴⁵	Turquía	136	8-16	60	44,1	76	55,9	50
Zynat J <i>et al</i> ⁴⁷	China	1714	34-62	517	30,2	1197	69,8	100
Brola W <i>et al</i> ⁵⁰	Polonia	242	18-50	80	33,1	162	66,9	76
Total	11	4738	5-62	1240	\bar{x} =23,8	3498	\bar{x} =76,2	\bar{x} =66,5

M: masculino, **F:** femenino, **EA:** enfermedades autoinmunes, \bar{x} : promedio

Elaborado por: Lisseth Maribel Rumancela Guamán

En la tabla 1, se observa que en 11 países se realizaron investigaciones sobre enfermedades autoinmunes y vitamina D. La mayor cantidad de publicaciones analizadas fueron realizadas en México por Hernández *et al*²⁸, García *et al*²⁹, García, Carrasco *et al*³¹, Camarena *et al*³⁸. Además, se evidencian estudios en el continente asiático en los siguientes países China, India, Turquía de los autores Liu C *et al*⁴⁰, Zynat J *et al*⁴⁷, Meena *et al*³⁴, Sönmezgöz *et al*⁴⁵.

Las enfermedades autoinmunes afectaron a individuos entre rangos de edad de 5 a 62 años, según el estudio de Liu C *et al*⁴⁰ realizado a niños desde los 5 años y la investigación de Zynat J *et al*⁴⁷ que abarcaba individuos hasta los 62 años. Al transcurrir los años la síntesis cutánea de vitamina D₃ se reduce debido a que las personas tienden a estar encerrados en su domicilio disminuyendo la exposición al sol⁵.

La mayoría de pacientes que poseen enfermedades autoinmunes, son de género femenino (76,2%) varias investigaciones señalan que una de las causas estaría relacionado en mujeres por el cromosoma X ya que tiene más de 1000 genes, asociados con el sistema inmunológico pero mayor incidencia en el desarrollo de autoinmunidad ⁵¹.

En los artículos revisados existe un 66,5 % de pacientes estudiados que presentaban enfermedades autoinmunes y el 33,5 % corresponde a pacientes sanos que fueron empleados como control para los diferentes estudios.

Tabla 2. Tipos de enfermedades autoinmunes identificadas por autor

Autor	Tipos de enfermedades autoinmunes						
	LES	AIJ	AR	DG	DM1	HT	EM
Hernández <i>et al</i> ²⁸	x	x					
García <i>et al</i> ²⁹	x						
Eloi <i>et al</i> ³⁰	x						
García Carrasco <i>et al</i> ³¹	x						
Meena <i>et al</i> ³⁴			x				
Camarena <i>et al</i> ³⁸				x			
Liu C <i>et al</i> ⁴⁰					x		
Carakushansky <i>et al</i> ⁴¹					x		
Sönmezgöz <i>et al</i> ⁴⁵						x	
Zynat J <i>et al</i> ⁴⁷						x	
Brola W <i>et al</i> ⁵⁰							x
Total	4	1	1	1	2	2	1

LES: Lupus Eritematoso Sistémico; **AIJ:** Artritis Idiopática Juvenil; **AR:** Artritis Reumatoide; **DG:** Diabetes gestacional; **DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1; **HT:** Tiroiditis de Hashimoto; **EM:** Esclerosis Múltiple.

Elaborado por: Lisseth Maribel Rumancela Guamán

Del total de individuos estudiados, en la tabla 2 se observa que el 33 % poseen Lupus Eritematoso Sistémico, seguido del 16,7 % que presentan Diabetes Mellitus tipo 1 y Tiroiditis de Hashimoto. En menor porcentaje contemplado en un 8,3 % tenían un diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, Artritis Reumatoide y en Diabetes gestacional **Anexo 1.**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad prevalente ya que su proceso inflamatorio crónica afecta a varios órganos que conducen a un alto riesgo de morbilidad, mortalidad general, su incidencia se presenta en mayor porcentaje en mujeres que en hombres, se puede dar en todas las edades y afecta a diversas poblaciones del mundo de diferentes etnias⁵².

Por otra parte la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune que afecta a la mayor parte del mundo e individuos de cualquier edad, con mayor incidencia en niños o adultos jóvenes, debido a predisposición genética, infecciones virales, microbiota intestinal, hábitos alimenticios y de vida por lo cual se denomina enfermedad multifactorial^{35, 36, 39}. Así también la prevalencia de Tiroiditis de Hashimoto (HT) se presenta en las edades comprendidas entre 30 a 50 años, pero puede aparecer en diversos grupos de edad, incluidos niños debido a varios factores como: ingesta elevada de yodo, insuficiencia de selenio, contaminantes como el humo del tabaco, uso de fármacos⁵³.

Tabla 3. Métodos de análisis para cuantificar vitamina D

Autor	Métodos de análisis		
	Inmunoensayos		Detección directa
	ELISA	CLIA	LC-MS/MS
Hernández <i>et al</i> ²⁸			x
García <i>et al</i> ²⁹		x	
Eloi <i>et al</i> ³⁰		x	
García Carrasco <i>et al</i> ³¹		x	
Meena <i>et al</i> ³⁴	x		
Camarena <i>et al</i> ³⁸		x	
Liu C <i>et al</i> ⁴⁰	x		
Carakushansky <i>et al</i> ⁴¹			x
Sönmezgöz <i>et al</i> ⁴⁵		x	
Zynat J <i>et al</i> ⁴⁷		x	
Brola W <i>et al</i> ⁵⁰		x	
Total	2	7	2

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; **CLIA:** inmunoensayos de quimioluminiscencia; **LC-MS/MS:** cromatografía líquida por espectrometría de masas en tándem

Elaborado por: Lisseth Maribel Rumancela Guamán

La medición de la vitamina D desde hace mucho tiempo ha tenido inconvenientes ya que está vitamina forma parte de una familia liposoluble es decir no soluble en agua, además que está compuesta por varios metabolitos como la 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃ que forma la 25(OH)D (calcidiol), metabolito con mayor concentración con vida media de 3 semanas^{15, 17}. En la tabla 3 se describe los métodos de análisis para la cuantificación de la vitamina D que fueron utilizados por los diferentes autores.

Los métodos de cuantificación de vitamina D más utilizados en los estudios analizados son inmunoensayos (81,8 %), específicamente los basados en quimioluminiscencia (CLIA) 63,6 % e inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con un 18,2 %. Los ensayos por CLIA son más utilizados por su alta sensibilidad en comparación con ELISA. Estos dos métodos son utilizados por diferentes laboratorios ya que son de menor costo, fácil manejo, brindan un resultado eficiente y ofrece un diagnóstico para un tratamiento oportuno, como menciona Serrano, et al¹⁷ los porcentajes de métodos de análisis utilizados para dosificar vitamina D se muestran de forma gráfica en el **Anexo 2**.

En la actualidad existe una alta demanda del análisis de la vitamina D por lo que han empezado aparecer varios inmunoensayos automatizados ¹⁶. Los métodos de ADVIA Centaur Vitamin D Total (Siemens) con respecto al ensayo Elecsys Vitamin D Total (Roche) ambos utilizan la etapa previa para liberación de la vitamina D de su proteína fijadora lo que disminuye la concentración del nivel de 25(OH)D que se va evaluar ¹⁹.

Por otra parte otro método de análisis utilizado por los investigadores con un menor porcentaje del total de estudios es la cromatografía líquida de alta eficiencia acoplado a espectrometría de masas en tándem con un 18,2 % ya que son más costosos pero ofrecen la cuantificación de cada uno de los metabolitos de la vitamina D, caracterizándose por su mayor sensibilidad y especificidad en comparación con los inmunoensayos como manifiesta Quesada et al ¹⁸, ya que los inmunoensayos interpretan como interferente a los diferentes metabolitos que no son la 25(OH)D y puede descartarlo como manifiesta Valero et al ⁵⁴.

Tabla 4. Concentraciones de vitamina D en enfermedades autoinmunes

Enfermedades Autoinmunes	N° pacientes	Normal		Insuficiente		Deficiencia	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
AIJ	37	5	13,5	18	48,6	14	37,8
AR	50	8	16,0	0	0	42	84,0
DG	394	47	11,9	264	67,0	83	21,1
DM1	691	291	42,1	108	15,6	292	42,3
EM	184	0	0	0	0	184	100
HT	1782	127	7,1	1259	70,7	396	22,2
LES	510	85	16,7	394	77,3	31	6,1
Total	3648	563	15,4	2043	56,0	1042	28,6

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil; **AR:** Artritis Reumatoide; **DG:** Diabetes gestacional; **DM1:** Diabetes Mellitus 1; **HT:** Tiroiditis de Hashimoto; **EM:** Esclerosis Múltiple; **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico
Elaborado por: Lisseth Maribel Rumancela Guamán

En diferentes enfermedades autoinmunes que se muestran en la tabla 4, el 56 % (2043) de individuos estudiados presentaron insuficiencia de concentración de vitamina D, un 28,6 % (1042) deficiencia y solo una cantidad pequeña de individuos tuvieron un nivel normal abarcando un 15,4 % (563) de un total de muestras de 3648 personas con enfermedades autoinmunes **Anexo 3**.

Los valores normales (suficientes) de la vitamina D previenen el deterioro en las fases agudas y ayudan a mejorar el estado de salud en los individuos con enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso, Artritis Reumatoide, Diabetes Mellitus tipo 1, Esclerosis Múltiple, entre otras ²².

En la Artritis Idiopática Juvenil existen un 13,5 % de valores normales de vitamina D, un 48,6 % de insuficiencia y un 37,8 % de deficiencia, en la Artritis Reumatoide (AR) se reflejó 16 % de valores normales y un 84 % de deficiencia ya que a mayor progreso de la enfermedad se presenta un menor nivel de concentración de la vitamina D menciona Meena N ³³. Cuando se presentan niveles bajo de vitamina D se produce señales para la multiplicación de células T dando lugar a la acción inflamatoria en las articulaciones ^{32,33}.

Camarena et al³⁸ en su estudio a mujeres con diabetes gestacional muestran un 11,9 % de niveles normales de vitamina D, un 67 % de insuficiencia y un 21,1 % de deficiencia. Así mismo, la información concuerda con el estudio de Liu et al⁴⁰ y Carakushansky et al⁴¹ realizadas a niños donde se evidenció un 42,1 % de valores normales, un 15,6 % de insuficiencia y un 42,3 % mostraron deficiencia de la vitamina D.

En los estudios analizados se observa una deficiencia de la vitamina D vinculada al índice de masa corporal (IMC) debido al sedentarismo y malos hábitos alimenticios que influyen en la deficiencia de vitamina D^{38,40,41}. Cabe señalar que la vitamina D es importante al generar la inhibición de la muerte en las células de los islotes pancreáticos e incrementa la producción de la insulina por ello es necesario su nivel óptimo^{36,41}.

En un estudio realizado por Brola et al⁵⁰ se manifiesta que un 100 % de deficiencia de la vitamina D en la Esclerosis Múltiple esta relaciona con el avance de la enfermedad, y también con la estación del año encontrando un mayor déficit en invierno que en verano debido a la exposición a la luz solar.

En estudios realizados por Sönmezgöz et al⁴⁵, Wang et al⁴⁷ investigaron el impacto de la vitamina D en cuanto a tiroiditis de Hashimoto encontraron valores: 7,1% niveles normales, abarcando valores insuficientes un 70,7 % y un 22,2 % de valores deficientes de vitamina D esto debido a el lapso de tiempo al aire libre expuesto, las costumbres de vestimenta el uso de ropa que cubre cuello, brazos y piernas lo que disminuye su exposición al sol^{45,47}.

En el Lupus Eritematoso Sistémico se evidencia valores de vitamina D normales del 16,7 %, insuficientes del 77,3 %, deficientes de 6,1% en los estudios realizados por de Hernández V et al²⁸, García Carrasco et al²⁹, Eloi et al³⁰, García M et al³¹ uno de sus factores es el uso de protección solar para evitar su exposición al sol debido a su fotosensibilidad de los pacientes con LES²⁹ **Anexo 4.**

CONCLUSIONES

- La vitamina D tiene un papel fundamental sobre el sistema inmunológico y por consiguiente en la salud del individuo, su déficit contribuye a la aparición de enfermedades autoinmunes, actúa en la inmunidad innata con su acción rápida frente a autoantígenos, contribuye con la fagocitosis, produce defensinas y en la inmunidad adaptativa inhibe la proliferación de células autorreactivas (provoca apoptosis), en las células T ayuda a la maduración de las linfocitos reguladores entre otras funciones.
- Los métodos de cuantificación de vitamina D usados en las investigaciones analizadas son los inmunoensayos que incluyen quimioluminiscente (CLIA) son más utilizados para una cuantificación en casos de enfermedades autoinmunes ya que tiene más sensibilidad que los inmunoensayos por absorción ligado a enzimas (ELISA) y los métodos específicos recomendables es el uso de la cromatografía líquida por espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) que contribuye con una alta sensibilidad, especificidad de los diferentes metabolitos de la vitamina D realizando un análisis que no se obtienen con los otros métodos pero por su alto costo no permite su uso diario en los laboratorios.
- En el análisis de los artículos los valores de insuficiencia fueron altos, seguido de una deficiencia en las concentraciones de vitamina D en los pacientes con enfermedades autoinmunes como el caso de Lupus Eritematoso, Artritis Reumatoide, Tiroiditis de Hashimoto, Esclerosis Múltiple, Diabetes Mellitus tipo 1, donde influyen la exposición al sol y los hábitos alimenticios; solo un pequeño porcentaje tenía los valores normales por eso necesario que en cada una de ellas se lleve un control riguroso de nivel sérico de la vitamina D para contribuir a mejorar la situación de cada uno y evitar complicaciones más graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, et al. El papel de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes: ¿podría el sexo marcar la diferencia?. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2021 [consultado el 10 de febrero 2021];12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436077/>
2. Sizar O, Khare S, Goyal A. Deficiencia de vitamina D. *StatPearls* [Internet]. 2020 [consultado el 10 de febrero]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
3. López Gavilanez E, Orces CH, Guerrero Franco K, et al. Insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2018 [consultado el 10 de febrero 2021];10(1):7-14. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2018000100002#:~:text=No%20encontramos%20correlaci%C3%B3n%20entre%20la,con%20diabetes%20mellitus%20tipo%202.
4. Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, et al. Determinación del estado de vitamina D en una población de sujetos ecuatorianos. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2017 [consultado el 09 de febrero 2021];2017:1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900630/>
5. Schweitzer D, Amenábar PP, Botello E, et al. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2016 [consultado el 09 de febrero 2021];144(2): 175-180. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200005&lng=es.
6. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamina D: nutriente, hormona, y Inmunomodulador. *Nutrients* [Internet]. 2018 [consultado el 14 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266123/>
7. Torrubia B, Alonso I, López-Ramiro E, et al. Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2016 [consultado el 14 de febrero 2021];8(2):70-74. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2016000200004&lng=es.

8. Bioti Torres Y, Navarro Despaigne DA, Acosta Cedeño A. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2020 [consultado el 17 de febrero 2021];31(2):e183. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000200012&lng=es.
9. Aguilar Shea A, Muñoz Moreno O, Palacios Martínez D, et al. Vitamina D para la práctica diaria. *SEMERGEN* [Internet]. 2020 [consultado el 17 de febrero 2021];46(6):406-410. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234285/>
10. Herrera E, Ramo MP, Roca P, Viana M. *Bioquímica Básica*. Barcelona - España: Elsevier España; 2014
11. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [consultado el 17 de febrero 2021];10(2739):1-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824513/>
12. Zmijewski MA. Vitamina D y salud humana. En t. *J. Mol. Sci* [Internet]. 2019 [consultado el 18 de febrero 2021]; 20 (1): 145. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20010145>
13. Ramírez Sanchez E, Predroza Meléndez A. Vitamina D y su papel en el sistema inmune. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* [Internet]. 2019[consultado 20 de febrero 2021];28(1):26-34. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2019/al191e.pdf>
14. Gómez de Tejada Romero MJ. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2014 [consultado 19 de febrero 2021]; 6 (1): 11-18. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000500003>.
15. Bordallo C.F, Saavedra MS. Controversias en la medición de 25 (OH) Vitamina D: comparación de dos metodologías. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2011[consultado el 20 de febrero 2021];48(2). Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2011-vol48/numero-02/69-77-endo2-saavedra.pdf>
16. Calle Pascual AL, Torrejón MJ. La vitamina D y sus efectos "no clásicos". *Rev. Esp. Salud Pública* [Internet]. 2012[consultado el 22 de febrero 2021];86(5):453-459.

- Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000500001&lng=es.
17. Serrano Díaz N, Guío Mahecha E, González A, et al. Cuantificación de vitamina d: de la investigación a la práctica clínica. *Biosalud* [Internet]. 2017[consultado el 25 de febrero 2021];16(1):67-79. Disponible en:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502017000100008&lng=en.
 18. Quesada Gómez M, Heureux N. Vitamina D libre: una determinación en aumento. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2019 [consultado el 07 de marzo 2021]; 11(1): 30-34. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2019000100006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x201900010000>
 19. Gorriz Pintado S, Estela Burriel PL. Influencia del inmunoensayo empleado en la determinación de vitamina D sérica. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2014 [consultado el 07 de marzo 2021]; 61(3):123-129. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-influencia-del-inmunoensayo-empleado-determinacion-S1575092213002015>
 20. Stokes CS, Lammert F, Volmer DA. Métodos analíticos para la cuantificación de vitamina D e implicaciones para la investigación y la práctica clínica. *Anticancer Res* [Internet].2018 [consultado el 07 de marzo 2021]; 38 (2). Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/38/2/1137.full>
 21. Gallelli L, Michniewicz A, Cione E, et al. Detección de 25-hidroxi vitamina D mediante diferentes métodos analíticos en pacientes con migraña. *Revista de Medicina Clínica* [Internet].2019 [consultado el 08 de marzo 2021]; 8 (6): 895. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8060895>
 22. López Plaza B, Bermejo López LM. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutr. Hosp* [Internet]. 2017 [consultado el 20 de febrero 2021]; 34(4): 68-71. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1575>
 23. Palmezano Díaz JM, Figueroa Pineda CL, Rodríguez Amaya RM, et al. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Med. interna Méx.* [Internet]. 2018 [consultado el 20 de

- marzo 2021;34(4):522-535. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000400003&lng=es&nrm=iso
24. Bellan M, Andreoli L, Mele C, et al. Papel fisiopatológico e implicaciones terapéuticas de la vitamina D en la autoinmunidad: enfoque en las enfermedades autoinmunes crónicas. *Nutrientes* [Internet].2020 [consultado el 20 de febrero 2021];12(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146294/>
25. Mailhot G, Blanco JH. Vitamina D e inmunidad en lactantes y niños. *Nutrientes* [Internet].2020 [consultado el 23 de marzo 2021]. 12(5):1233. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282029/>
26. Fava A, Petri M. Lupus eritematoso sistémico: diagnóstico y manejo clínico. *J Autoimmun* [Internet]. 2019 [consultado el 20 de marzo 2021]; 96: 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310637/>
27. Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, et al. Innate Immune Cells' Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [consultado el 20 de marzo 2021]; 10:772. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00772/full>
28. Hernández RV, Duarte Salazar C, Maldonado Velázquez R, et al. Determinación de concentraciones séricas de 25(OH) D en niños con lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* [Internet]. 2015[consultado 20 de febrero 2021];72(2):99-105. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462015000200099&lng=es. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.05.002>.
29. García Carrasco M, Mendoza Pinto C, Ayón Aguilar J, et al. Niveles séricos de vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y su asociación con la actividad de la enfermedad: estudio longitudinal. *Gac Med Mex*[Internet]. 2016 [consultado 20 de marzo 2021]; 152(2): 32-37. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s2/GMM_152_2016_S2_32-37.pdf
30. Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, et al. CH. 25-Hydroxivitamin D Serum Concentration, Not Free and Bioavailable Vitamin D, Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *PLoS One*[Internet]. 2017 [consultado 20 de marzo

2021];12(1):8-10.

Disponible

en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170323>

31. García M, Mendoza C, Etchegaray Moralesa I, et al. Insuficiencia y deficiencia de vitamina D en pacientes mexicanas con lupus eritematoso sistémico: prevalencia y relación con actividad de la enfermedad. *Reumatol Clin* [Internet]. 2017 [consultado 20 de marzo 2021];13(2):97–101. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-insuficiencia-deficiencia-vitamina-d-pacientes-articulo-S1699258X16000462>
32. López Plaza B, Bermejo López LM. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2017 [consultado 23 de marzo 2021] ; 34(4): 68-71. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1575>.
33. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2020 [consultado 20 de febrero 2021];106 (1):58-75. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-019-00577-2>
34. Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, et al. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2018 [consultado 20 de marzo 2021];9(1):54-58. Disponible en: <https://www.jnsbm.org/article.asp?issn=0976-9668;year=2018;volume=9;issue=1;spage=54;epage=58;aulast=Meena>
35. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, et al. Influencia de la vitamina D en la autoinmunidad de los islotes y la función de las células beta en la diabetes tipo 1. *Nutrientes* [Internet]. 2019 [consultado 22 de marzo 2021]; 11 (9): 2185. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2185/htm>
36. Cristelo C, Machado A, Sarmiento B, et al. The roles of vitamin D and cathelicidin in type 1 diabetes susceptibility. *Endocr Connect* [Internet]. 2021 [consultado 20 de febrero 2021];10(1). Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/1/EC-20-0484.xml>
37. Wolden-Kirk H, Rondas D, Bugliani M, et al. Discovery of Molecular Pathways Mediating 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Protection Against Cytokine-Induced Inflammation and Damage of Human and Male Mouse Islets of Langerhans.

- Endocrinology [Internet]. 2014 [consultado 20 de febrero 2021];155(3):736-47. Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article/155/3/736/2843200>
38. Camarena Pulido EE, Corona-Gutiérrez AA, Avilés Almanza C, et al. Concentraciones de 25-hidroxivitamina D en embarazadas con y sin diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2018 [consultado 20 de febrero 2021]; 86(10):658-664. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83454>
39. Giri D, Pintus D, Burnside G, et al. Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 [consultado 20 de marzo 2021];7;10(1):465. Disponible en: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2794-3#citeas>
40. Liu C, Wang J, Wan Y, et al. Serum vitamin D deficiency in children and adolescents is associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 [consultado 20 de marzo 2021];7(12):1275-1279. Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/7/12/EC-18-0191.xml>
41. Carakushansky M, Patel P, Ben Khallouq BA, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus*[Internet]. 2020 [consultado 20 de marzo 2021].12(4): 7836.Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/30313-prevalence-of-vitamin-d-deficiency-in-children-with-type-1-diabetes-mellitus>
42. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Tiroiditis de Hashimoto: criterios clínicos y diagnósticos. *Rev Autoimmun* [Internet]. 2014 [consultado 20 de febrero 2021];13(4-5):391-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/>.
43. González Rodríguez RI, Jiménez EI, Conde Lozano A, et al. Tiroiditis de hashimoto en una adolescente con obesidad. *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2019 [citado 2021 Mar 28];22(1):62-67. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332019000100011&lng=es.
44. Vieira I, Rodrigues D, Paiva I. La vitamina D y la enfermedad tiroidea autoinmune: ¿causa, consecuencia o ciclo vicioso? *Nutrientes* [Internet]. 2020 [consultado 20 de febrero 2021];12(9):2791. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2791/htm>

45. Sönmezgöz Ergün, Ozer Samet, Yilmaz Resul, et al. Hipovitaminosis D en niños con tiroiditis de Hashimoto. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2016[consultado 20 de febrero 2021];144(5):611-616. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000500009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000500009>
46. Xu J, Zhu XY, Sun H, et al. Low vitamin D levels are associated with cognitive impairment in patients with Hashimoto thyroiditis. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2018 [consultado 20 de febrero 2021]; 18(1):87. Disponible en: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-018-0314-7>
47. Wang X, Zynat J, Guo Y, et al. La vitamina D sérica baja se asocia con el anticuerpo anti-globulina tiroidea en mujeres. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2015[consultado 20 de febrero 2021]; 2015: 285290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670662/>
48. López Méndez P, Sosa Henríquez M. Vitamina D y esclerosis múltiple: prevalencia de hipovitaminosis D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2015[consultado 20 de marzo 2021];7(2):71-78. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2015000200006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2015000200006>.
49. Talavera Hernández C, Flores Aldanab M, Macías Morales N, et al. Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. Elsevier. [Internet]. 2013[consultado 20 de marzo 2021]; 5(4):250-258. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-vitamina-d-esclerosis-multiple-evidencia-S1853002813001110>
50. Broła W, Sobolewski P, Szczuchniak W, et al. Association of seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels with disability and relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr*[Internet]. 2016 [consultado 22 de marzo 2021]; 70(9):995-999. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ejcn201651>
51. Ørstavik KH. Why are autoimmune diseases more prevalent in women? *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2017 [consultado 22 de abril 2021]; 137(12-13):866-868. Disponible en: <https://tidsskriftet.no/2017/06/kronikk/hvorfor-er-autoimmune-sykdommer-hyppigere-hos-kvinner>

52. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [consultado 27 de abril 2021]; 12(5):825-835. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/12/5/825>
53. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. Endotext [Internet]. 2017 [consultado 27 de abril 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/?report=classic>
54. Valero Chávez FJ, Luengo Pérez LM, Alejo González S, et al. Estudio comparativo de la determinación de vitamina D por dos inmunoensayos. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2017[consultado 30 de marzo 2021] ; 51 (4): 593-601.Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53554497004.pdf>

ANEXOS

Figura 1. Tipos de enfermedades autoinmunes identificadas por autor

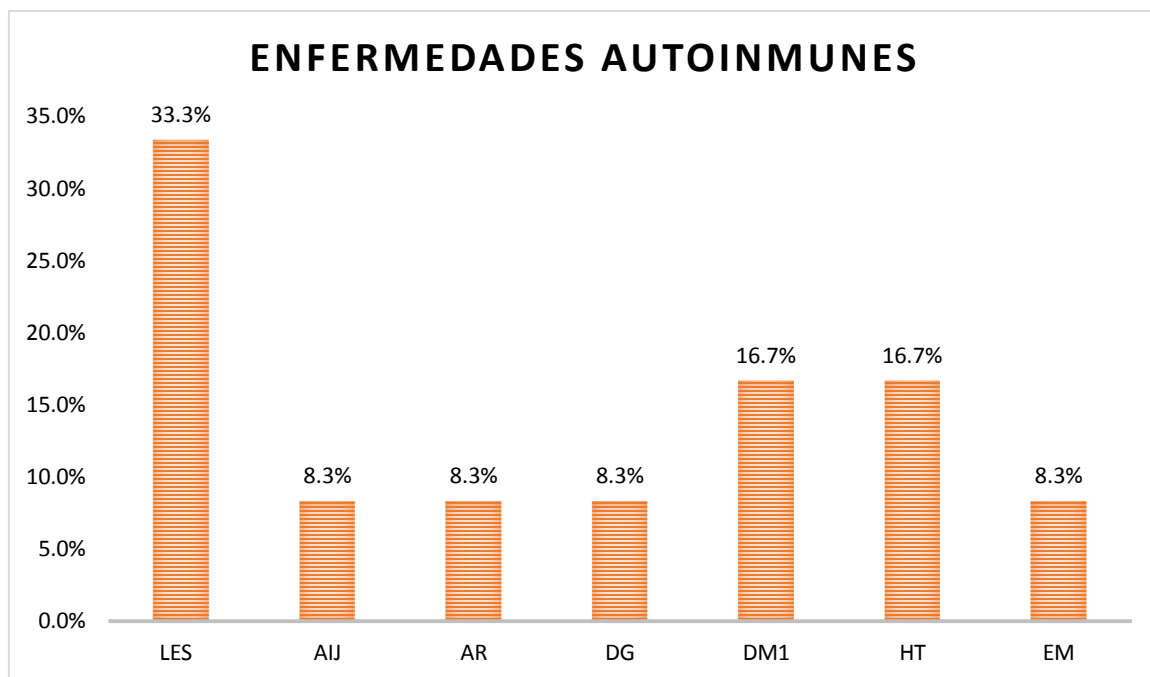


Figura 2. Métodos de análisis para cuantificar vitamina D

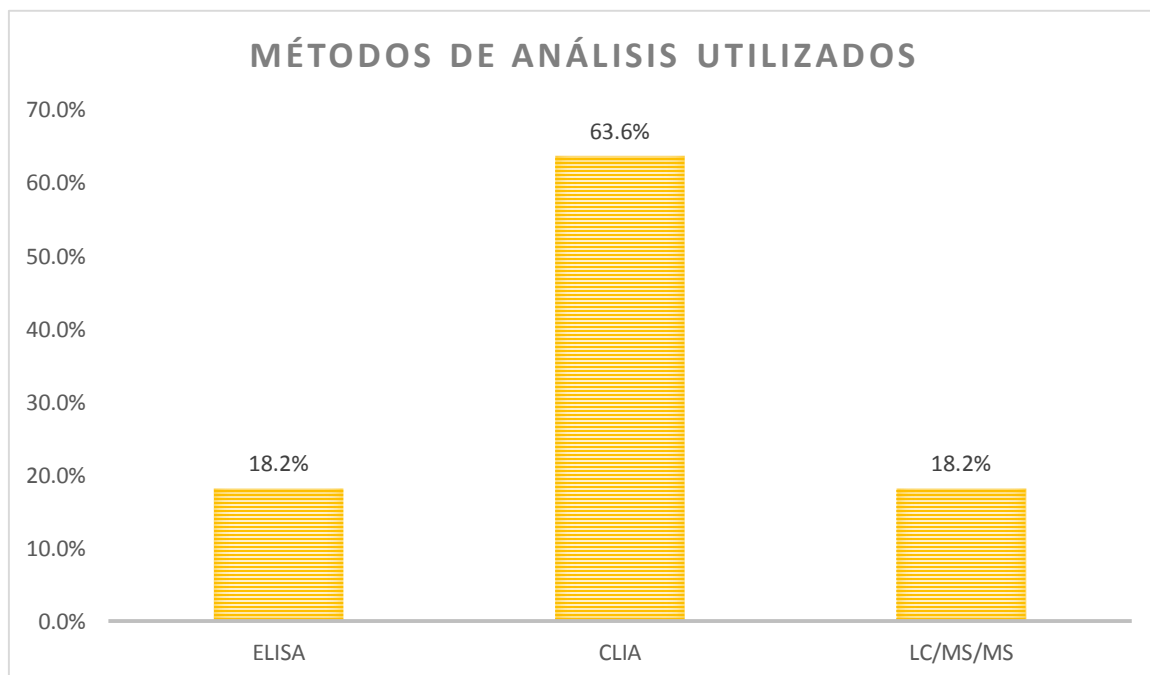


Figura 3.- Concentraciones total de vitamina D en enfermedades autoinmunes

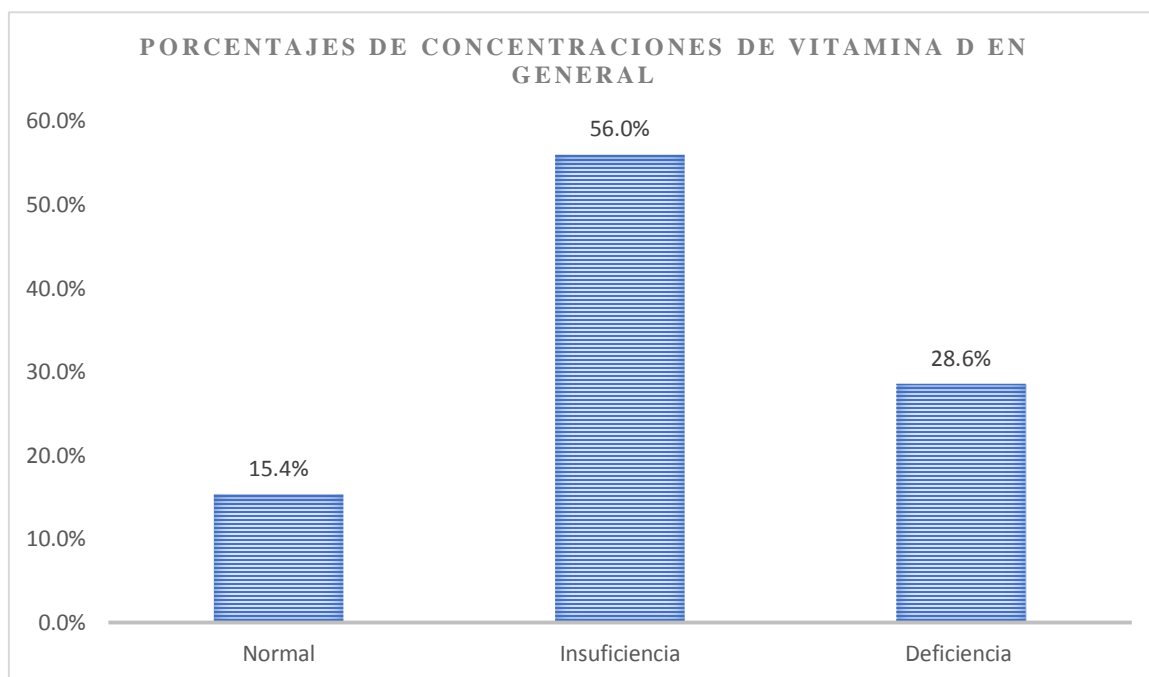


Figura 4. Concentraciones de vitamina según las enfermedades autoinmunes

