

# Terapia con vitamina D en la esclerosis múltiple

BEATRIZ POZUELO-MOYANO<sup>1,2</sup>, JULIÁN BENITO-LEÓN<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas. Madrid.

**RESUMEN.** En los últimos años, distintas líneas de investigación han generado una gran cantidad de conocimiento sobre su participación en el tratamiento de la esclerosis múltiple. La presente revisión tiene el objetivo de elucidar de forma crítica las evidencias que relacionan la vitamina D con la esclerosis múltiple desde un punto de vista terapéutico. Analizamos los estudios publicados aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo que han estudiado el papel de la vitamina D en el tratamiento de la esclerosis múltiple. En general, estos estudios presentan datos no concluyentes. Por consiguiente, se deberían poner en marcha futuros trabajos prospectivos y de intervención que permitan clarificar de manera más contundente si la vitamina D tiene un papel en la terapia de la esclerosis múltiple.  
**Palabras clave:** esclerosis múltiple, vitamina D, tratamiento, revisión.

**ABSTRACT.** In the last years, thanks to several researches, an important knowledge has been generated about their contribution in the treatment of multiple sclerosis. The present review aims to critically elucidate the evidence linking vitamin D with MS from a therapeutic view. We analyzed double-blind randomized placebo-controlled published studies, which have investigated the role of vitamin D as a treatment for multiple sclerosis. In general, these studies present inconclusive data. Therefore, future prospective and interventional studies should be initiated in order to clarify whether or not vitamin D has a role in the therapy of multiple sclerosis.  
**Key words:** multiple sclerosis, vitamin D, treatment, revision.

La segunda causa más importante de discapacidad en los adultos jóvenes es la esclerosis múltiple (EM)<sup>1</sup>. Los enfermos que la sufren, así como sus familiares, tienen que adaptarse a las recaídas constantes de la enfermedad, lo que supone un desgaste en su calidad de vida relacionada con la salud<sup>2-13</sup>. Esto se ve acrecentado por la progresión y la falta de un tratamiento definitivo<sup>2-13</sup>. Dada esta situación, es necesario continuar investigando a cerca de la etiología de esta enfermedad<sup>14</sup>.

Muchos factores de riesgo se han asociado a la EM, entre los que destacan los factores ambientales, como son distintas infecciones virales (fundamentalmente el virus de Epstein Barr), el tabaco o el déficit de exposición a radiaciones solares<sup>15-17</sup>. Acheson *et al.*<sup>18</sup>, hace ya más de 30 años, fueron los primeros en relacionar la vitamina D y la latitud con la prevalencia de EM. A partir de ahí, han sido muchos los investigadores que han probado que la prevalencia de esta enfermedad es inversamente proporcional a la intensidad y duración de exposición a las radiaciones ultravioletas, que en la mayor parte del planeta son el principal origen de la vitamina D<sup>19,20</sup>. A su vez, se ha observado que las personas sanas tienen unas concentraciones séricas más altas vitamina D que los pacientes con EM<sup>21</sup>. Por todo ello, la vitamina D (Figura) ha sido objeto de estudio como tratamiento alternativo en la EM<sup>17</sup>.

El objeto de la presente revisión es analizar los estudios publicados aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo que han estudiado el papel

de la vitamina D en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

## □ Vitamina D como tratamiento de la esclerosis múltiple

Jagannath *et al.*<sup>22</sup> publicaron, en 2010, una revisión de la Cochrane en la que se concluía que la evidencia que había hasta el momento sobre la eficacia de los suplementos de la vitamina D en el tratamiento de la EM era insuficiente. Un solo estudio abierto, aleatorizado y prospectivo, no exento de sesgos, fue el que fundamentó sus conclusiones<sup>23</sup>. En 2013 se ha publicado una revisión sistemática<sup>24</sup> que ha analizado los cinco estudios aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo, llevados a cabo hasta la fecha, que, a continuación, se describen (véase Tabla).

En el estudio de Moyasebi *et al.*<sup>25</sup>, 62 pacientes recibieron una inyección intramuscular de 300.000 unidades internacionales de vitamina D3 o placebo por la misma vía de administración. La puntuación de la EDSS, el número medio de lesiones realizadas con gadolinio en resonancia, el número de brotes y la función de los linfocitos T se estudiaron tanto al inicio como a los seis meses. En el único parámetro que se encontraron diferencias significativas fue en la proliferación de linfocitos, que se encontraba disminuida en los pacientes tratados<sup>25</sup>.

Stein *et al.*<sup>26</sup> realizaron un estudio en el que se incluyeron a 23 personas con EM recidivante-remisiva. Todos ellos recibieron dosis bajas de vitamini-

na D2, 1.000 unidades internacionales por día<sup>26</sup>. La mitad de los participantes, a su vez, fueron tratados con altas dosis de vitamina D2 para elevar sus concentraciones en sangre de 25-hidroxivitamina D3 de 130 a 175 nm<sup>26</sup>. El otro cincuenta por ciento recibieron placebo a altas dosis<sup>26</sup>. Como pruebas de valoración, fueron sometidos a resonancias magnéticas al comienzo del estudio y a los cuatro, cinco y seis meses<sup>26</sup>, y se tomaron como criterios primarios el número de nuevas lesiones realizadas con gadolinio y el cambio en el volumen total de las lesiones en T2<sup>26</sup>. Finalmente, demostraron que no son eficaces las dosis altas de vitamina D para mejorar el tratamiento de la EM, ya que no se encontró ninguna diferencia en los criterios de valoración de resonancia magnética, ni en la EDSS ni en el número de recaídas a los seis meses del estudio<sup>26</sup>.

Kampman *et al.*<sup>27</sup> quisieron medir el resultado de dosis altas de vitamina D sobre la densidad ósea de pacientes con EM, describiendo los resultados de 62 pacientes de dicha enfermedad, en un ensayo durante 96 semanas<sup>27</sup>. Los participantes recibieron una dosis de 20.000 unidades internacionales de vitamina D3 a la semana. Los resultados fueron medidos por distintos parámetros de la actividad de la enfermedad, test funcionales y de fatiga. La vitamina D no afectó el curso de la enfermedad<sup>27</sup>.

Soilu-Hänninent *et al.*<sup>28</sup> durante un año realizaron un ensayo en el que participaron 62 pacientes a los que se administraron 20.000 unidades internacionales semanales de vitamina D3 en pacientes que, simultáneamente, estaban siendo tratados con interferón β-1b. Hallaron una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del número de lesiones realizadas con gadolinio, así como una aminoración de la carga lesional en T2 y en la EDSS. Sin embargo, por el limitado número de pacientes, no fue posible valorar las distintas medidas de resultado<sup>28</sup>. Estos mismos autores publicaron un subanálisis del ensayo anterior utilizando un grupo algo más reducido de la misma cohorte. En éste incluyeron a los pacientes que habían sufrido un brote en el año anterior al estudio o la presencia de una lesión realizada con gadolinio<sup>29</sup>. Los 30 participantes se dividieron en 15 no tratados y 15 tratados con vitamina D. En el grupo que recibió vitamina D3 se encontró una reducción estadísticamente significativa en el número de lesiones en T1, un menor volumen de las lesiones en T2 y menos lesiones nuevas en T2 con respecto al tratado con placebo<sup>29</sup>.

Finalmente, Shaygannejad *et al.*<sup>30</sup> estudiaron a 50 pacientes con EM, de los cuales 25 pacientes fueron tratados con placebo y los 25 restantes con calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3) durante 12 meses. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de brotes o cambio en la escala EDSS.

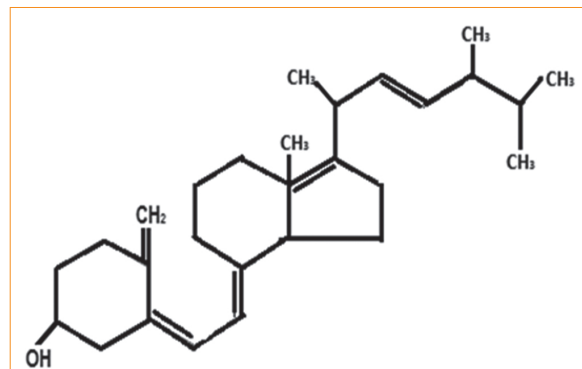


Figura 1 Vitamina D (Calciferol).

Los factores comunes de la literatura analizada son el reducido tamaño de los estudios y la diversidad de la dosificación, forma de vitamina D usada para el ensayo (vitamina D3 en cuatro ensayos y D2 en uno) y las medidas clínicas para los criterios de valoración de los resultados. Pese a que en la mayor parte de los estudios se siguieron las recomendaciones de especialistas, a causa de la falta relativa de estudios de dosis-respuesta, no se tiene la certeza de que ninguno de ellos utilizase una dosis óptima de vitamina D<sup>28, 29, 31</sup>. Por otro lado, en otros estudios<sup>28, 29</sup>, se demostró una mejoría significativa en los parámetros de resonancia magnética cerebral. Los efectos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes, siendo el resto relativamente leves. Por lo tanto, por la evidencia utilizable hasta el momento, no es posible confirmar ni un beneficio ni un daño clínicamente significativo de la vitamina D en el tratamiento de pacientes con EM.

Por otro lado, es probable que los estudios con resultados negativos (estudios aleatorizados a doble ciego controlados con placebo) por su limitado número de pacientes no tengan el poder suficiente para detectar un efecto. El tamaño muestral de los estudios varió entre 23 y 68 participantes. El cálculo del tamaño muestral solo se realizó en dos de estos estudios<sup>28, 30</sup>, y, por lo tanto, en aquellos en los que no se calculó el tamaño muestral, podrían no contar con una potencia suficiente como para mostrar las diferencias de grupo. Otra posible explicación para los resultados negativos es el alelo HLA-DR15, factor de riesgo de la EM<sup>32</sup>. En los individuos portadores de dicho alelo podría ocurrir que el supuesto efecto protector de la vitamina D estuviera atenuado o ausente. En otras palabras, que hay una posibilidad de que, en subgrupos de no respondedores, el supuesto efecto beneficioso de la vitamina D en la EM podría estar enmascarado. Además, es posible que la vitamina D no tenga la misma eficacia en cada subgrupo de la EM, ya que en ninguno de los ensayos se incluyeron pacientes con EM progresiva.

**Tabla I** Ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, de vitamina D para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Autor (fecha)	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Grupo con tratamiento/ controles	Intervención	Resultados
Mosayebi <i>et al.</i> (2011) <sup>25</sup>	Pacientes con esclerosis múltiple, entre 18 y 60 años; con uno o más brotes en el último año; más de tres lesiones en la resonancia magnética; EDSS basal 0 a 3.5.	Síndrome clínicamente aislado; esclerosis múltiple progresiva; brotes durante el estudio; abuso de drogas, uso de digitálicos o suplementos de vitamina D, y alguna condición predispuesta a la hipercalcemia, insuficiencia renal o litiasis; embarazo o negación a tomar un método anticonceptivo o a las restricciones de calcio en la dieta.	28 / 34	300.000 unidades internacionales de vitamina D3 mensuales durante seis meses.	No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos (tratado y el control), en el número de lesiones realizadas con gadolinio ni en las puntuaciones de la EDSS.
Stein <i>et al.</i> (2011) <sup>26</sup>	Pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remiteinte; mayores de 18 años; con uno o más brotes en el último año, a pesar de la terapia inmunomoduladora; o no haber querido o tolerado dicha terapia.	Esclerosis múltiple progresiva; embarazo; brote o tratamiento con glucocorticoides sistémicos durante el mes anterior al comienzo del estudio o actual de la esclerosis múltiple excepto acetato de glatirámico o interferón; puntuación EDSS > 5; hipercalcemia; creatinina > 0,2 mg/dl; tasa de filtración glomerular < 60 ml/min e hiperuricemia.	11 / 12	Durante 6 meses, el grupo de altas dosis de vitamina D2 fue tratado con 1.000 unidades internacionales de vitamina D2 al día junto con un suplemento de vitamina D2. El grupo de bajas dosis, con 1.000 unidades internacionales de vitamina D2 diarias más un placebo.	Las puntuaciones de la EDSS, al finalizar el estudio, fueron mayores en el grupo con dosis altas ( $p < 0,05$ ). Se dieron 4 brotes en el grupo de dosis altas vs. ninguna en el de bajas dosis ( $p < 0,04$ ). No se encontraron diferencias significativas en los criterios de valoración primarios de RM.
Kampman <i>et al.</i> (2012) <sup>27</sup>	Pacientes con esclerosis múltiple de entre los 18 y 50 años de edad y puntuación de la EDSS $\leq 4,5$ .	Imposibilidad para caminar $\geq 500$ metros; antecedentes de afecciones o enfermedades óseas o medicación con acción ósea (excepto metiprednisolona intravenosa para tratar los brotes); embarazo o lactancia en los últimos 6 meses; antecedentes de litiasis renal en los últimos 5 años; menopausia; no querer usar un método anticonceptivo.	35 / 33	20.000 unidades internacionales de vitamina D3 semanales durante 2 años.	No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa anual de brotes, componentes del Multiple Sclerosis Functional Composite, EDSS, fuerza de agarre o fatiga.
Soilu-Hanninen <i>et al.</i> (2012) <sup>28</sup>	Pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente; las mujeres en edad fértil, uso de métodos anticonceptivos; entre 18 y 55 años de edad; tratados con interferón $\beta$ -1b; ausencia de anticuerpos neutralizantes contra el interferón $\beta$ ; puntuación EDSS $\leq 5,0$ .	Calcio sérico > 2,6 mmol/l; 25-hidroxivitamina D > 85 nmol/l en suero; abuso de alcohol o drogas; hiperparatiroidismo primario; hipotiroidismo el año anterior al inicio del estudio; embarazo o el rechazo a usar anticonceptivos; tratamiento inmunomodulador salvo interferón $\beta$ -1b; alergia conocida al colecalciferol; tratamiento con digital, calcitonina, análogos de vitamina D3 o vitamina D; alguna condición predispuesta a la hipercalcemia; sarcoidosis; litiasis renal o insuficiencia renal; hipertensión arterial significativa; insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca significativa; cardiopatía isquémica inestable; depresión; e imposibilidad para realizar resonancias magnéticas seriadas.	32 / 30	20.000 unidades internacionales de vitamina D3 una vez a la semana durante un año.	Se halló una disminución de la carga lesional en T2, una aminoración estadísticamente significativa en el número de lesiones realizadas con gadolinio, así como en la puntuación EDSS.
Shaygannejad <i>et al.</i> (2012) <sup>30</sup>	Pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente; entre 15 y 60 años de edad; puntuación EDSS menor o igual a 6; enfermedad estable al menos el mes previo al reclutamiento; y concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D > 40 ng/ml.	Esclerosis múltiple progresiva, evidencia de lesiones neurológicas, cardíacas, endocrinológicas, hematológicas, psiquiátricas, hepáticas, renales o metabólicas; tratamiento con digitálicos, suplementos de vitamina D; o algún factor predispuesto a la hipercalcemia; insuficiencia renal; nefrolitiasis; y embarazo.	25 / 25	Dosis crecientes de calcitriol hasta 0,5 $\mu$ g/día en dos semanas y continuar con la misma dosis durante doce meses.	No diferencias entre la puntuación en la EDSS y la tasa de brotes al comienzo y final del ensayo.

Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>33,34</sup>. SOLAR es el primero de ellos<sup>33</sup>, un ensayo de 96 semanas, multicéntrico de tres brazos, doble ciego de fase II, aleatorizado, controlado con placebo, que cuenta con 174 participantes en ambos brazos de tratamiento y que está diseñado para evaluar la eficacia de la vitamina D3 (14.000 unidades internacionales diarias) como tratamiento junto con el interferón  $\beta$ -1a subcutáneo en la EM remitente-recurrente. El segundo es un estudio alemán, el EVI-DIMS<sup>34</sup>, ensayo multicéntrico, estratificado, aleatorio, controlado y doble ciego en un estudio de fase II<sup>34</sup>. Ochenta pacientes se aleatorizaron para ser tratados durante un periodo de 18 meses con dosis altas (dosis media diaria de 10.200 UI) o dosis bajas (dosis media diaria de 200 UI) de vitamina D3. Los pacientes están diagnosticados de EM definida o síndrome clínicamente aislado y, a su vez, están recibiendo un

tratamiento inmunomodulador estable con interferón  $\beta$ -1b<sup>34</sup>. Seguramente ambos estudios contribuirán de forma importante a la evaluación de la eficacia de dosis altas de vitamina D en pacientes con EM.

## Conclusiones

En los últimos años, distintas líneas de investigación han generado una gran cantidad de conocimiento sobre su participación en el tratamiento de la EM. Un punto muy interesante es su papel inmunomodulador y de control de la inflamación. Sin embargo, los estudios de intervención (fundamentalmente los ensayos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo) presentan datos no concluyentes. El actual contexto abre la posibilidad de desarrollar futuros trabajos prospectivos y de intervención que permitan clarificar de manera más contundente si la vitamina D tiene un papel en la terapia de la EM.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Benito-Leon J, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998;98(4):238-42.
- 2.- Rivera-Navarro J, Benito-Leon J, Morales-Gonzalez J M, [Searching for more specific dimensions for the measurement of quality of life in multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2001;32(8):705-13.
- 3.- Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2002;9(5):497-502.
- 4.- Martínez-Martín P, J B L. Calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2003;18:210-217.
- 5.- Benito-Leon J, et al. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil* 2003;25(23):1291-303.
- 6.- Rivera-Navarro J, et al. Informal caregiving in multiple sclerosis patients: data from the Madrid Demyelinating Disease Group study. *Disabil Rehabil* 2003;25(18):1057-64.
- 7.- Morales-Gonzales JM, et al. A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Mult Scler* 2004;10(1):47-54.
- 8.- Mitchell A J, et al. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005;4(9):556-66.
- 9.- Rivera-Navarro J, et al. [The social and familial dimension: experiences of caregivers and people with multiple sclerosis. The GEDMA study]. *Rev Neurol* 2008;47(6):281-5.
- 10.- Rivera-Navarro J, et al. Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(11):1347-55.
- 11.- Rivera-Navarro J, Benito-León J. Dimensión social de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*; 52(02):0127-127.
- 12.- Benito-Leon J, et al. The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 2011;64(6):675-86.
- 13.- Benito-Leon J, et al. Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2013;20(1):79-86.
- 14.- Fernández O, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol* 2012;54(11):0677-691.
- 15.- Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann Neurol* 2010;68(1):6-8.
- 16.- Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;311(1-2):78-85.
- 17.- Pozuelo-Moyano B, Benito-Leon J. [Vitamin D and multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2013;56(4):243-51.
- 18.- Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960;35(147):132-47.
- 19.- Carlyle IP. Multiple sclerosis: a geographical hypothesis. *Med Hypotheses* 1997;49(6):477-86.

- 20.- Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216(1):21-7.
- 21.- Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256(9):1468-79.
- 22.- Jagannath VA, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008422.
- 23.- Burton JM, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(23):1852-9.
- 24.- Pozuelo-Moyano B, et al. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2013;40(3):147-53.
- 25.- Mosayebi G, et al. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest* 2011;40(6):627-39.
- 26.- Stein M S, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77(17):1611-8.
- 27.- Kampman MT, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler* 2012;18(8):1144-51.
- 28.- Soilu-Hanninen M, et al., A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(5):565-71.
- 29.- Aivo J, Lindsrom BM, Soilu-Hanninen M. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Vitamin D3 in MS: Subgroup Analysis of Patients with Baseline Disease Activity Despite Interferon Treatment. *Mult Scler Int* 2012;2012:802796.
- 30.- Shaygannejad V, et al. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int* 2012;2012:452541.
- 31.- Ho SL, Alappat L, Awad AB. Vitamin d and multiple sclerosis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012;52(11):980-7.
- 32.- Simon KC, et al. Genetic predictors of 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(9):1676-82.
- 33.- Smolders J, et al. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2011;311(1-2):44-9.
- 34.- Dorr J, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:15.