



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

VICERRECTORÍA EJECUTIVA

SISTEMA UNIVERSITARIO DE BIBLIOTECAS

Biblioteca Digital

La presente tesis es publicada a texto completo en virtud de que el autor ha dado su autorización por escrito para la incorporación del documento a la Biblioteca Digital y al Repositorio Institucional de la Universidad de Guadalajara, esto sin sufrir menoscabo sobre sus derechos como autor de la obra y los usos que posteriormente quiera darle a la misma.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
ORIENTACIÓN EN INMUNOLOGÍA



Asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación con el estado nutricional, la actividad clínica y renal en pacientes con lupus eritematoso generalizado

PRESENTA

L.N. MÓNICA DEL ROSARIO MEZA MEZA

Guadalajara, Jalisco, marzo de 2021.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
ORIENTACIÓN EN INMUNOLOGÍA



TESIS DE MAESTRÍA

PRESENTA

L.N. MÓNICA DEL ROSARIO MEZA MEZA

DIRECTOR DE TESIS

DR. EN C. ULISES DE LA CRUZ MOSSO

CO-DIRECTOR DE TESIS

DR. EN C. JOSÉ FRANCISCO MUÑOZ VALLE

Guadalajara, Jalisco, marzo de 2021

Este trabajo se realizó en el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Bajo la Dirección de:

Dr. en C. Ulises de la Cruz Mosso

Codirección de:

Dr. en C. José Francisco Muñoz Valle

Comité Tutorial:

Dra. en C. Mary Fafutis Morris

Dr. en C. Mario Salazar Páramo

Dra. en C. Yolanda Fabiola Márquez Sandoval

Con el financiamiento del fondo UDG-PTC 1401 Apoyo a la Incorporación de NPTC SEP-PRODEP 2018 (Ulises de la Cruz-Mosso, UDCM) y el programa Apoyo a la Mejora en las Condiciones de Producción de los Miembros del SNI y SNCA 2017-2019 (PRO-SNI 2017-2020, UDCM), Universidad de Guadalajara. La alumna Mónica del Rosario Meza Meza recibe beca CONACYT (No. 870485).

Dedicatoria

“El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta”

-Charles Dickens

A mis padres, Carolina y Enrique, por la oportunidad de estudiar que me han brindado desde pequeña, por su amor, compañía y apoyo en todo momento y cada etapa, lo que ha hecho posible llegar hasta esta parte de mi preparación y educación. Por siempre estaré agradecida con ustedes.

Agradecimientos

A mis padres, hermanos, sobrinos, amigos cercanos y seres queridos por brindarme sus palabras de apoyo y ánimo en momentos cuando surgen dificultades y requerimos escuchar palabras de aliento y por compartir de forma alegre mis triunfos. A mi gatita Mindy por la chispa de alegría que vino añadir a mis días.

Al Dr. Ulises por creer y confiar en mí e impulsarme a tener una preparación que me ayude en mi futuro como investigadora, por su amistad, apoyo y guía durante estos años de trabajo en equipo y por siempre ser perseverante para poder llevar a cabo este proyecto y el de mis compañeros.

A todos los doctores que nos han apoyado para que sea posible la realización del proyecto: la Dra. Barbara con quien inicié en este camino de la investigación, el Dr. José Francisco, la Dra. Margarita, la Dra. Erika Martínez, la Dra. Edith Oregon, los médicos del área de Reumatología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde y así también a mis sinodales el Dr. Mario, la Dra. Mary y la Dra. Faby por sus comentarios y aportes para el fortalecimiento del proyecto.

A mis compañeros del grupo de trabajo y a quienes nos han apoyado durante sus prácticas y servicio social, que forman parte del esfuerzo asociado con este proyecto, gracias por su amistad y trabajo en equipo. A mis amigos que he tenido la oportunidad de conocer durante mi transcurso en este posgrado y mis profesores de quienes he aprendido más a detalle sobre el área de inmunología e investigación biomédica.

A las participantes del presente estudio por su tiempo y disponibilidad para su evaluación.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT.....	X
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	2
II.1 Lupus eritematoso generalizado.....	2
II.2 Epidemiología.....	2
II.3 Evaluación clínica del LEG.....	3
II.3.1 Criterios de clasificación del ACR.....	3
II.3.2 Índice de Actividad clínica de la Enfermedad: MEX-SLEDAI.....	4
II.3.3 Índice de daño: SLICC/ACR.....	4
II.4 Fisiopatología.....	4
II. 4.1 Actividad clínica y renal en LEG.....	6
II.4.2 Factores ambientales en el desarrollo del LEG.....	8
II.5 Estado nutricio y alimentación en el LEG.....	8
II.6 Vitamina D.....	10
II.6.1 Fuentes de vitamina D.....	10
II.6.2 Requerimientos y suplementación de vitamina D.....	12
II.6.3 Absorción de la vitamina D.....	13
II.6.4 Factores que influyen en los niveles séricos de vitamina D en LEG.....	15
II.6.5 Metabolismo de la vitamina D.....	17
II.6.6 Eje de regulación de la vitamina D.....	20
II.6.7 Acción genómica de la vitamina D a través de su receptor.....	20
II.6.8 Receptor de vitamina D.....	22
II.6.9 Funciones de la vitamina D.....	24
II.6.10 Vitamina D y sistema inmune.....	25
II.6.11 Estudios de asociación de niveles séricos de vitamina D en LEG.....	27
II.6.12 Eficiencia de la hidroxilación de la vitamina D.....	30
III. Planteamiento del problema.....	31

IV.	Hipótesis.....	32
V.	Objetivo general.....	33
VI.	Objetivos particulares.....	33
VII.	Diseño metodológico.....	34
	VII.1 Tipo de estudio	34
	VII.2 Sede del estudio	34
	VII.3 Consideraciones éticas	34
	VII.4 Consideraciones de bioseguridad	34
	VII.5 Universo de estudio	35
	VII.6 Periodo de estudio	35
	VII.7 Criterios de selección de los grupos de estudio	35
	VII.7.1 Criterios inclusión	35
	VII.7.2 Criterios de no inclusión	36
	VII.7.3 Criterios exclusión	36
	VII.8 Muestra y muestreo	36
	VII.9 Criterios de interpretación	36
	VII.10 Variables	37
	VII.10.1. Variables independientes	37
	VII.10.2 Variables dependientes	37
	VII.11 Métodos	38
	VII.11.1 Diagrama de trabajo	38
	VII.11.2 Evaluación clínica	38
	VII.11.3 Valoración del estado nutricional	39
	VII.11.4 Análisis de muestras sanguíneas	42
	VII.11.5 Criterios de clasificación y definiciones	45
	VII.12 Análisis estadístico	47
VIII.	Resultados.....	49
IX.	Discusión.....	98
X.	Conclusiones	112
XI.	Limitaciones	113
XII.	Perspectivas	114
XIII.	Referencias bibliográficas.....	115
XIV.	Productos obtenidos	i
XV.	Anexos	v

Anexo 1. Criterios de clasificación/diagnóstico ACR	v
Anexo 2. Índice de actividad clínica Mex-SLEDAI	vi
Anexo 3. Índice de cronicidad SLICC.....	viii
Anexo 4. Dictamen de aprobación de los Comités de Investigación, Ética en Investigación y de Bioseguridad del CUCS.....	ix
Anexo 5. Dictamen de aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde	x
Anexo 6. Consentimiento informado pacientes con LEG	xi
Anexo 7. Consentimiento informado sujetos control	xiv
Anexo 8. Historia Clínica LEG.....	xvii
Anexo 9. Cuestionario de filtrado para inclusión de sujetos control.....	xxii
Anexo 10. Historia clínica sujetos control.....	xxiii
Anexo 11. Cuestionario de evaluación exposición a la luz solar	xxvii
Anexo 12. Formatos de registros dietéticos de 24 horas.....	xxviii
Anexo 13. Criterios de referencia para variables antropométricas, clínicas y bioquímicas	xxx

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.	Alimentos fuente de vitamina D con su cantidad de aporte.....	11
Cuadro 2.	Estudios sobre niveles séricos de vitamina D en pacientes con LEG.....	29
Cuadro 3.	Especificaciones de los kits de ensayo ELISA.....	43
Cuadro 4.	Valores de referencia para calcidiol y calcitriol.....	46
Cuadro 5.	Características clínicas de las pacientes con LEG.....	50
Cuadro 6.	Características antropométricas de las pacientes con LEG y SC.....	51
Cuadro 7.	Consumo de energía y de macronutrientes en las pacientes con LEG y SC.....	52
Cuadro 8.	Consumo de vitaminas y minerales en las pacientes con LEG y SC.....	53
Cuadro 9.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en pacientes con LEG y SC.....	59
Cuadro 10.	Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG.....	61
Cuadro 11.	Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificadas por los valores de referencia de calcidiol en SC.....	61
Cuadro 12.	Variables del metabolismo de la vitamina D, clínicas y del estado nutricional de acuerdo a los terciles del consumo total de vitamina D en pacientes con LEG.....	65
Cuadro 13.	Variables del metabolismo de la vitamina D y del estado nutricional de acuerdo con los terciles del consumo total de vitamina D en pacientes con LEG.....	66
Cuadro 14.	Características clínicas, bioquímicas y renales estratificadas por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG.....	67
Cuadro 15.	Características clínicas estratificadas por los terciles de calcitriol en pacientes con LEG.....	69
Cuadro 16.	Características clínicas, hematológicas y bioquímicas estratificadas por actividad clínica en pacientes con LEG.....	71
Cuadro 17.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificadas por actividad clínica en pacientes con LEG.....	73
Cuadro 18.	Características clínicas, hematológicas, bioquímicas y de la función renal estratificadas por la lesión de la enfermedad en pacientes con LEG.....	77

Cuadro 19.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificadas por el índice de daño SLICC en pacientes con LEG.....	78
Cuadro 20.	Características clínicas estratificadas por actividad renal en pacientes con LEG.....	80
Cuadro 21.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su de eficiencia de hidroxilación estratificadas por actividad renal en pacientes con LEG.....	81
Cuadro 22.	Características clínicas, bioquímicas, renales y niveles séricos de vitamina D estratificadas por la TFG en pacientes con LEG..	86
Cuadro 23.	Niveles séricos de calcidiol y calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificados por la administración de antimaláricos en pacientes con LEG.....	87
Cuadro 24.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificados por la administración de prednisona en pacientes con LEG.....	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Principales manifestaciones sistémicas del LEG.....	3
Figura 2.	Mecanismos celulares relacionados con la fisiopatología del LEG.....	5
Figura 3.	Obtención y absorción de la vitamina D.....	14
Figura 4.	Metabolismo de la vitamina D.....	19
Figura 5.	Acción de la vitamina D a través del VDR.....	22
Figura 6.	Organización estructural y funcional del receptor de vitamina D..	23
Figura 7.	Efectos biológicos generales del calcitriol.....	24
Figura 8.	Acciones del calcitriol en células del sistema inmune.....	27
Figura 9.	Frecuencia del cumplimiento de los requerimientos de energía y macronutrientes en pacientes con LEG vs. SC.....	55
Figura 10.	Frecuencia del cumplimiento de los VNR de vitaminas en pacientes con LEG vs. SC.....	56
Figura 11.	Frecuencia del cumplimiento de los VNR de minerales en pacientes con LEG vs. SC.....	57
Figura 12.	Frecuencia de consumo de alimentos fuentes de vitamina D en pacientes con LEG vs. SC.....	58
Figura 13.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en pacientes con LEG vs. SC.....	60
Figura 14.	Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG vs. SC.....	63
Figura 15.	Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG por actividad clínica.....	75
Figura 16.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificadas por actividad renal en pacientes con LEG.....	82
Figura 17.	Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol categorizados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG por actividad renal.....	84
Figura 18.	Correlaciones entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en pacientes con LEG y SC.....	90

Figura 19.	Correlaciones entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación con características clínicas y renales en pacientes con LEG.....	92
Figura 20.	Correlaciones entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y de la relación calcitriol/calcidiol con el índice de actividad clínica Mex-SLEDAI en pacientes con LEG.....	93
Figura 21.	Correlación entre el calcio sérico con el índice de actividad clínica Mex-SLEDAI y la tasa de filtrado glomerular con el índice de daño SLICC en pacientes con LEG.....	94
Figura 22.	Asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación categorizados con la presencia del LEG y la actividad clínica.....	96
Figura 23.	Efecto bifásico del calcitriol sobre la salud y la autoinmunidad...	111

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR:	Colegio Americano de Reumatología, del inglés <i>American college of rheumatology</i>
ANAs:	Anticuerpos anti-nucleares del inglés <i>antinuclear antibodies</i>
Anti-dsDNA:	Anticuerpos anti-DNA de doble cadena del inglés <i>anti-double stranded deoxyribonucleic acid</i>
BAFF:	Factor activador de células B del inglés <i>B-cell activating factor</i>
ELISA:	Ensayo por inmuno-absorción ligado a enzimas del inglés <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
IDR:	Ingesta diaria de recomendada
IFN:	Interferón
IL:	Interleucina
LTh:	Linfocitos T cooperadores, del inglés <i>T helper</i>
MHC:	Complejo principal de histocompatibilidad, del inglés <i>major histocompatibility complex</i>
Mex-SLEDAI:	Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso generalizado Mexicano, del inglés <i>Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
NETs:	Trampas extracelulares de neutrófilos, del inglés <i>neutrophils extracellular traps</i>
NOM:	Norma oficial mexicana
OR:	<i>Odds Ratio</i>
RXR:	Receptor X de retinoides, del inglés <i>retinoic X receptor</i>
SLICC:	Clínicas de colaboración del lupus eritematoso generalizado, del inglés <i>systemic lupus international collaborating clinics</i>
TLR:	Receptor tipo <i>Toll</i> , del inglés <i>Toll like receptor</i>
TNF:	Factor de necrosis tumoral del inglés <i>tumor necrosis factor</i>
VDBP:	Proteína de unión a vitamina D, del inglés <i>vitamin D binding protein</i>
VDR:	Receptor de vitamina D, del inglés <i>vitamin D receptor</i>
VDRE:	Elemento de respuesta a vitamina D, del inglés <i>vitamin D response elements</i>

RESUMEN

Antecedentes: La deficiencia de vitamina D (calcidiol) en el lupus eritematoso generalizado (LEG) es más frecuente que en sujetos control (SC) y se ha asociado con actividad clínica y daño del LEG, con hallazgos controversiales. Aunque el calcidiol se considera el mejor indicador del estado sérico de la vitamina D, su deficiencia podría no reflejar el estado sérico y la conversión de su metabolito activo, el calcitriol. **Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación de los niveles de calcidiol, de calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación con el estado nutricional, la actividad clínica y renal de la enfermedad en pacientes con LEG. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal en 228 mujeres: 157 pacientes con LEG y 71 SC; la actividad clínica de la enfermedad fue evaluada por el índice Mex-SLEDAI; los niveles séricos de calcidiol y calcitriol se evaluaron mediante inmunoensayos de ELISA competitiva. **Resultados:** Las pacientes con LEG presentaron un consumo menor que la ingesta de referencia de vitamina D y las pacientes con una ingesta baja de vitamina D presentaron niveles séricos de urea y BUN más elevados. Las pacientes con LEG con actividad clínica y renal de la enfermedad presentaron una frecuencia mayor de deficiencia de calcidiol con un patrón de niveles séricos de calcitriol más altos y una conversión de calcidiol a calcitriol elevada que en comparación de las SC. En las pacientes con LEG, el calcidiol se correlacionó negativamente con el calcitriol y las proteínas en orina; el calcitriol se correlacionó positivamente con los linfocitos sanguíneos y correlacionó negativamente con la tasa de filtración glomerular; mientras que los niveles de calcitriol altos se asociaron con un riesgo mayor para actividad clínica de la enfermedad. **Conclusión:** se observó un patrón de niveles séricos elevados de calcitriol y una eficiencia alta de hidroxilación de vitamina D en pacientes con LEG con actividad clínica y renal que presentaban deficiencia de calcidiol.

Palabras clave: vitamina D, calcitriol, calcidiol, relación calcitriol/calcidiol, relación calcitriol/calcifediol, eficiencia de hidroxilación, LEG, actividad clínica de la enfermedad, actividad renal de la enfermedad.

ABSTRACT

Background: Vitamin D (calcidiol) deficiency in systemic lupus erythematosus (SLE) is more frequent than healthy subjects (HS), it has been associated with SLE clinical disease activity and damage, with controversial findings. Although calcidiol is considered the best indicator of vitamin D serum status, its deficiency could not reflect the serum status and conversion of its active metabolite, calcitriol. **Objective:** This study was aimed to assess the association of calcidiol, calcitriol and vitamin D hydroxylation efficiency ratio with the nutritional status, clinical and renal disease activity in SLE patients. **Material and methods:** A cross-sectional study was conducted in 228 women: 157 SLE patients and 71 HS; the clinical activity disease was evaluated by the Mex-SLEDAI; the calcidiol and calcitriol serum levels were evaluated by competitive ELISA immunoassays. **Results:** SLE patients showed a lower intake than the reference intake of vitamin D, and patients with a low vitamin D intake showed higher serum urea and BUN levels. SLE patients with clinical and renal disease activity had higher frequency of calcidiol deficiency with a pattern of higher calcitriol serum levels, and elevated calcidiol to calcitriol conversion rate than HS. In SLE, calcidiol was negatively correlated with calcitriol and urine proteins, calcitriol was positively correlated with blood lymphocytes, negatively correlated with the glomerular filtration rate; and high calcitriol levels were associated with risk to clinical disease activity. **Conclusion:** a pattern of high calcitriol serum levels, and a high vitamin D hydroxylation efficiency was observed in clinical and renal active SLE patients with calcidiol deficiency.

Keywords: vitamin D, calcitriol, calcidiol, calcitriol/calcidiol ratio, calcitriol/calcifediol ratio, hydroxylation efficiency, SLE, clinical disease activity, renal disease activity.

I. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la pérdida de la tolerancia a los autoantígenos nucleares, producción de autoanticuerpos, daño a órganos y deficiencia de vitamina D. El metabolito de la vitamina D con una vida media mayor en circulación es el calcidiol [25(OH)D], el cual se utiliza principalmente para medir el estado sérico de la vitamina D, mientras que su metabolito, el calcitriol [1 α , 25 (OH) 2D], se considera un nutriente inmunomodulador que juega un papel bimodal durante eventos fisiológicos y patológicos.

El calcitriol participa en el control de la auto-tolerancia y en la diferenciación de las células inmunes y sus efectos dependen de su cantidad disponible, el microambiente de citocinas, así como el estado de activación y diferenciación de las células del sistema inmune. De manera particular favorece la polarización hacia un perfil celular Th2 y puede contribuir tanto en la inhibición como inducción de la diferenciación de células plasmáticas y posterior producción de anticuerpos.

La deficiencia de calcidiol en pacientes con LEG es más frecuente en comparación de individuos sanos y se ha asociado con una actividad clínica alta y desarrollo de comorbilidades como la nefritis lúpica (NL).

Debido a la complejidad fisiológica de la vía de síntesis de la vitamina D se considera importante la evaluación conjunta de los niveles séricos del calcidiol, de calcitriol así como de la eficiencia de hidroxilación de la vitamina D evaluada por la relación calcitriol/calcidiol, que representa la cantidad de picogramos de calcitriol que se sintetiza por nanogramos de calcidiol.

Con base en estos hallazgos previos, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la eficiencia de hidroxilación de la vitamina D con el estado nutricional, la actividad clínica y renal en pacientes con LEG.

II. ANTECEDENTES

II.1 Lupus eritematoso generalizado

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune multifactorial, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico, pérdida de tolerancia a auto-antígenos nucleares, producción de auto-anticuerpos, daño a órganos y deficiencia sérica de vitamina D (Yap *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2012; Tsokos *et al.*, 2016). Se considera el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica, debido a que afecta diversos órganos y sistemas, lo que condiciona una sintomatología con diversas manifestaciones clínicas, con periodos de remisión y exacerbación (Kaul *et al.*, 2016; Tsokos *et al.*, 2016) (Figura 1).

Constituye una interacción compleja entre el sistema inmune innato y el adaptativo que se caracteriza por la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares de naturaleza proteica y por el depósito de complejos inmunes que contribuyen a la inflamación del tejido y la participación de citocinas como TNF- α , MIF, IL-1 β , IL-10, IL-6, IL-21 e IL-17 (Vargas-Camaño *et al.*, 2016; Tsokos, 2020).

II.2 Epidemiología

Las enfermedades autoinmunes afectan alrededor del 5-10% de la población general y son la tercera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. La incidencia del LEG a nivel mundial es de 0.3 a 31.5 personas por cada 100 mil habitantes y su prevalencia es de 3.2 a 517.5 personas por cada 100 mil habitantes (Carter *et al.*, 2016). Presenta una frecuencia mayor de 3 a 4 veces en sujetos asiático-americanos, afroamericanos e hispanos en comparación de los sujetos caucásicos. En población mexicana su prevalencia general y en hombres es de 60 personas por cada 100 mil y en mujeres es de 80 por cada 100 mil personas (Peláez-Ballestas *et al.*, 2011; Carter *et al.*, 2016; Tsokos 2020).

El inicio del LEG se presenta entre la segunda y cuarta década de vida y afecta principalmente a mujeres en edad fértil, en una relación de 10:1 respecto a los hombres (Pons-Estel *et al.*, 2010; Crampton *et al.*, 2014; Stucht-López *et al.*, 2018).

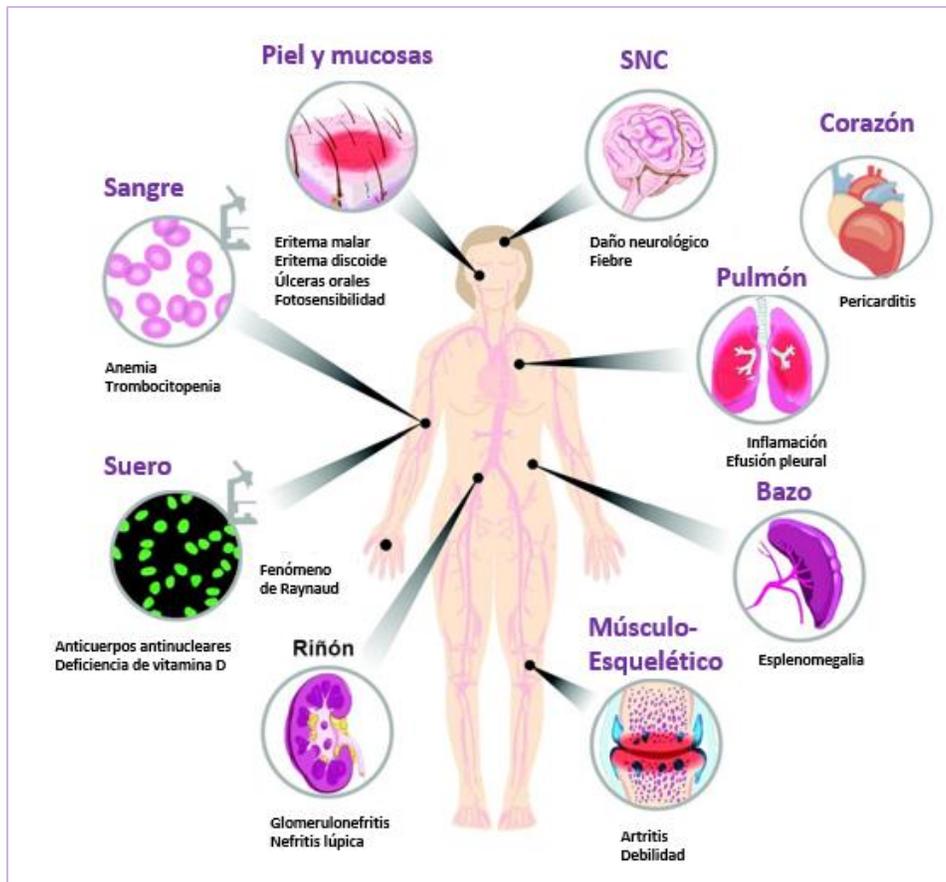


Figura 1. Principales manifestaciones sistémicas del LEG.

(Modificado de Crampton *et al.*, 2014)

II.3 Evaluación clínica del LEG

II.3.1 Criterios de clasificación del ACR

Los criterios establecidos en 1982 por el ACR (del inglés: *American College of Rheumatology*) revisados y actualizados en 1997, se utilizan para fines de clasificación y diagnóstico. Para que un sujeto sea clasificado con LEG deberá presentar cuatro de los once criterios clínicos, dentro de los que se encuentran proteinuria, leucopenia y artritis no erosiva (Anexo 1), simultáneamente o en serie, durante un periodo de observación (Tan *et al.*, 1982; Pedraz-Penalva *et al.*, 2007; Pons-Estel *et al.*, 2010; Freire *et al.*, 2011).

II.3.2 Índice de Actividad clínica de la Enfermedad: MEX-SLEDAI

El Mex-SLEDAI (del inglés: *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), es un índice que evalúa la actividad clínica de la enfermedad validado para la población mexicana, no incluye variables inmunológicas como los anticuerpos anti-nucleares y niveles del complemento (Anexo 2). Evalúa la actividad de la enfermedad presente en 10 días previos de la evaluación médica, tiene una sensibilidad del 85.7% y una especificidad del 100%. Su rango de puntuación va del 0 al 32, donde 0 a <2 representa ausencia de actividad (remisión), ≥ 2 a < 8 actividad leve y ≥ 8 una actividad severa (Guzmán *et al.*, 1992; Uribe *et al.*, 2004; Etchegaray-Morales *et al.*, 2017).

II.3.3 Índice de daño: SLICC/ACR

El índice de daño SLICC/ACR (del inglés: *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*), es un índice validado para evaluar el daño en pacientes con LEG debido al curso de la enfermedad o al tratamiento farmacológico utilizado. Incluye 41 puntos que consideran el daño en 12 sistemas de órganos (Anexo 3); un puntaje mayor o igual a 1 se considera como daño. El daño es un hallazgo clínico que indica la afectación de la función del órgano en particular y debe estar presente mínimo seis meses, a menos que se especifique lo contrario. Los episodios repetidos deben ocurrir con seis meses de distancia para calificar en dos ocasiones y a la misma lesión (Etchegaray-Morales *et al.*, 2017).

II.4 Fisiopatología

Dentro de la fisiopatología del LEG participan diversos factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales, que conllevan a la pérdida de la tolerancia de las células B y T hacia antígenos propios, los cuales se encuentran en una cantidad alta debido a un incremento en la tasa de apoptosis y defectos en los mecanismos de remoción de auto-antígenos, lo que conlleva a la producción de auto-anticuerpos, formación de complejos inmunes y daño a órganos y tejidos con alta vascularización (Tsokos *et al.*, 2016; Vargas-Camaño *et al.*, 2016; Tsokos 2020) (Figura 2).

La persistencia de residuos apoptóticos puede estimular una respuesta inflamatoria mediante la activación de la expresión de citocinas inflamatorias que reclutan

células hacia los tejidos; activación de los receptores TLR (del inglés *Toll-like receptor*) que se asocian con la producción de interferón tipo I (IFN- α e IFN- β) y por la estimulación de la expulsión de NETS (del inglés, *neutrophil extracellular traps*) lo que proporciona una cantidad mayor de antígenos propios. Así también, la secreción de IL-6, TNF- α e IL-8 por parte de los macrófagos y la secreción de IL-17 por parte de los linfocitos T activados, contribuyen al reclutamiento de células inflamatorias y al posterior daño a tejidos (Yam *et al.*, 2012; Tsokos *et al.*, 2016; Tsokos, 2020).

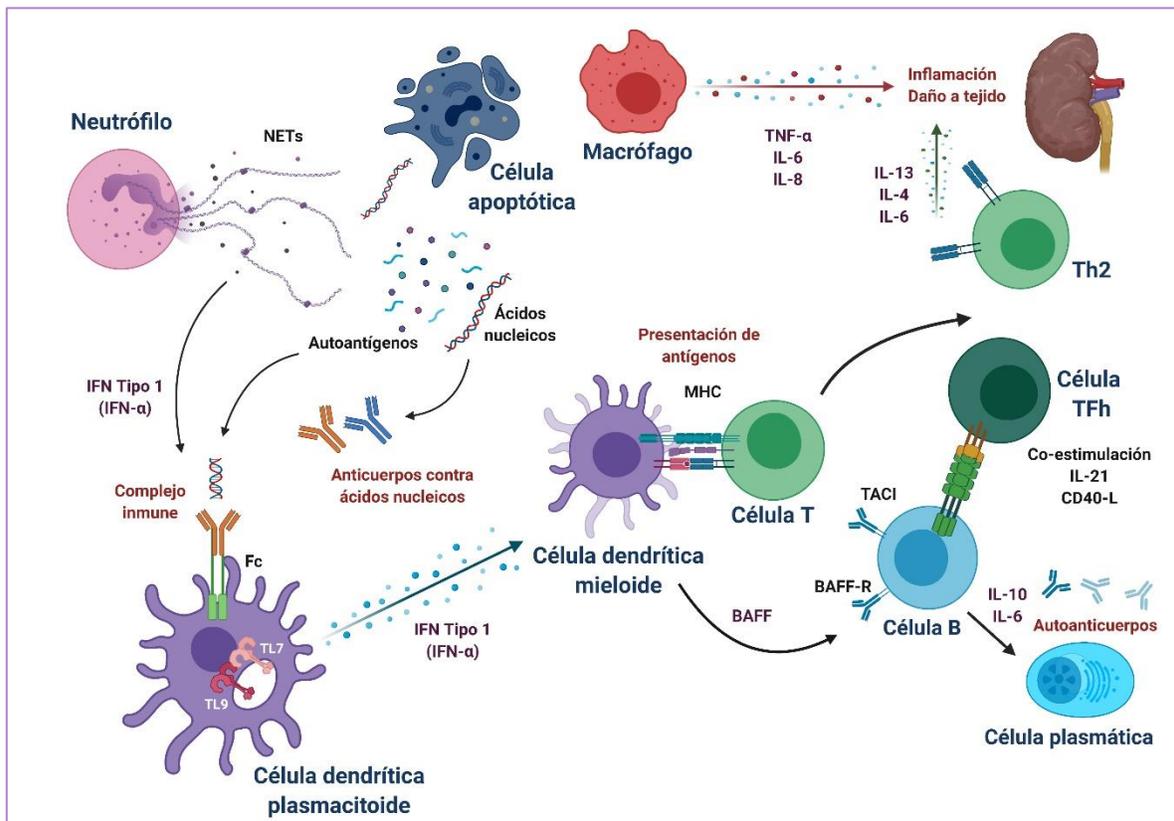


Figura 2. Mecanismos celulares relacionados con la fisiopatología del LEG

(Modificado de Tsokos *et al.*, 2016). **BAFF**: *B-cell activating factor*. **BAFF-R**: *BAFF receptor*. **CAMP**: *cathelicidin antimicrobial peptide*. **FcR**: *fragment crystallizable receptor*. **MHC**: *major histocompatibility complex*. **TACI**: *transmembrane activator and Calcium modulating ligand (CAML) interactor*. **TLR**: *toll-like receptor*. **HMGB1**: *high mobility group box 1*.

La expresión aberrante de células T cooperadoras (Th, del inglés *T helper*) y de citocinas pro-inflamatorias, son factores críticos asociados con la patogenidad del LEG y el desarrollo de nefritis lúpica (NL) (Selvaraja *et al.*, 2019, Muhammad *et al.*, 2020).

Varios estudios sugieren que el LEG es una enfermedad caracterizada por un perfil celular Th2, sin embargo, diferentes subconjuntos de linfocitos pueden mediar la fisiopatología del

LEG. Los perfiles pro-inflamatorios Th1, Th2 y Th17 tienen una correlación positiva con una actividad clínica alta, y se han descrito elevados tanto en humanos como en modelos murinos (Miyake *et al.*, 2011; Selvaraja *et al.*, 2019). Las contribuciones de la respuesta Th2 al desarrollo de la NL, incluyen la producción de IL-6 e IL-4 por los basófilos activados, que conduce a la deposición de auto-anticuerpos en el riñón, lo que aumenta en un ciclo de retroalimentación positiva la respuesta Th2 y la activación de las células B (Selvaraja *et al.*, 2019).

II. 4.1 Actividad clínica y renal en LEG

La reacción inflamatoria en el LEG es un factor importante en el inicio y progresión del daño e inflamación que puede afectar diversos tejidos, órganos y sistemas (Kulkarni *et al.*, 2008; Jung y Suh, 2017) por lo cual los órganos afectados, la gravedad y la actividad clínica son distintos entre cada paciente y cambian conforme el tiempo de evolución de la enfermedad (Jung y Suh, 2017). Cerca del 75% de los pacientes con LEG presentan síntomas clínicos, casi todos presentan alteraciones patológicas renales y entre el 5 y el 20% de los pacientes evolucionan a una enfermedad renal terminal (Cervera *et al.*, 2003; Sun *et al.*, 2019).

En un estudio donde se evaluó la frecuencia de diversas manifestaciones clínicas durante el transcurso de 10 años de la enfermedad en 1,000 pacientes con LEG de 7 países europeos, se reportó que 48% presentó uno o más episodios de artritis, 31% erupción malar, 28% nefropatía activa, 19% afectación neurológica, 17% fiebre, 16% fenómeno de Raynaud, 16% serositis (pleuritis y/o pericarditis), 13% trombocitopenia y 9% trombosis, siendo más frecuentes durante los cinco años iniciales. Se presentó una frecuencia de mortalidad del 7%, siendo las causas más frecuentes el LEG activo (26,5%), trombosis (26,5%) e infecciones (25%) (Cervera *et al.*, 2003).

Los complejos inmunes, la activación del complemento, las especies reactivas de oxígeno y las citocinas inflamatorias son desencadenantes que influyen en la producción y liberación local de quimiocinas proinflamatorias en las células renales (Kulkarni *et al.*, 2008). Generalmente, los pacientes con LEG presentan una expresión más alta de los receptores de quimiocinas CCR1 y CXCR2 en las células T, además de CCR3 y CXCR3 cuando hay afectación renal (Kulkarni *et al.*, 2008).

La afectación renal durante el curso del LEG se ha asociado con un incremento en la morbilidad y mortalidad (Appenzeller *et al.*, 2009). La nefritis lúpica (NL) es una complicación común y grave que afecta cerca del 30% de los pacientes con LEG (Kulkarni *et al.*, 2008). La mayoría de los pacientes con NL grave logra una remisión completa o parcial después de 6 meses de terapia de inducción, sin embargo, pueden producirse exacerbaciones o recaídas renales durante la terapia de mantenimiento. La incidencia de brotes renales varía del 27% al 66%, la cual puede estar influenciada por los diferentes conceptos para definir un brote, por la inclusión de poblaciones heterogéneas, el seguimiento o duración del estudio de cohorte y los tratamientos farmacológicos (Sprangers *et al.*, 2012).

El pronóstico de la NL es menos favorable en ciertos grupos étnicos, como los africanos y los hispanos. Las tasas de supervivencia renal a 5 y 10 años de la NL en la década de 1990 oscilaban entre el 83% a 92% y el 74% a 84%, respectivamente. En las últimas dos décadas, el pronóstico aún es insatisfactorio, debido a que hasta el 25% de los pacientes desarrolla insuficiencia renal en etapa terminal 10 años después del inicio de la enfermedad renal (Mok, 2010).

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, del inglés *European League Against Rheumatism*) define como brote o recaída del LEG como un aumento de la actividad de la enfermedad que requiere un tratamiento más intensivo, y un brote renal como un aumento de la proteinuria o del nivel de creatinina sérica, un sedimento urinario anormal o una reducción del aclaramiento de creatinina debido a una enfermedad activa. A su vez, los brotes renales se pueden subdividir en brotes proteinúricos o nefríticos. Sin embargo, existe una variación en definiciones ya que también se pueden considerar otros biomarcadores dentro de la evaluación de la actividad renal (Sprangers *et al.*, 2012).

Algunos de los marcadores de laboratorio convencionales para detectar y evaluar la actividad renal son la proteinuria, el cociente proteína/creatinina en orina, el aclaramiento de creatinina, los niveles de anti-dsDNA, anti-C1q y del complemento, los cuales se han descrito que se correlacionan con la actividad clínica de la

enfermedad y la probabilidad de afectación renal en pacientes con LEG (Mok, 2010; Soliman y Mohan 2016; Sjöwall *et al.*, 2018).

En la última década se han propuesto nuevos biomarcadores para la evaluación y detección temprana de brotes renales en la NL, tales como citocinas o receptores (TWEAK, IL-6, IL-10, IL-17, TNFR-1, adiponectina), quimiocinas (MCP-1, CCL5, IL-8, CXCL10, CXCR3, CXCL16), moléculas de adhesión (VCAM.1, ICAM-1) y factores de crecimiento (TFG- β , VEGF), considerándose a los biomarcadores urinarios más prometedores que los séricos, ya que surgen directamente del tejido inflamado (Soliman y Mohan, 2016; Sjöwall *et al.*, 2018).

La deficiencia de calcidiol se ha relacionado con la presencia de enfermedad renal en el LEG. El VDR se expresa principalmente en células tubulares renales y su expresión a la baja se ha relacionado con la actividad clínica del LEG y con NL. Se desconoce el mecanismo de disminución de la expresión de VDR en el riñón en pacientes con NL, pero se sugiere que su expresión en sitios renales se encuentra regulado a la baja por la inflamación presente en la enfermedad y a su vez niveles bajos del VDR pueden promover la actividad clínica que conduce al daño renal (Sun *et al.*, 2019).

II.4.2 Factores ambientales en el desarrollo del LEG

Algunos factores ambientales desencadenantes o exacerbantes del LEG son situaciones de estrés, infecciones, exposición al humo de cigarro, exposición crónica a la luz ultravioleta (UV), tricloroetileno y el consumo frecuente de fármacos como la clorpromazina e hidralacina (Pedraz-Penalva *et al.*, 2007; Alay *et al.*, 2007; Tahernia *et al.*, 2017).

La alimentación es otro factor que puede influir en el curso del LEG, debido a que la adopción de patrones dietéticos saludables y el incremento de actividad física, junto con una disminución del tabaquismo y el sedentarismo, se han descrito como probables moduladores de la inflamación en procesos aterogénicos mediante efectos anti-inflamatorios (Ramallal *et al.*, 2015; Aparicio-Soto *et al.*, 2017).

II.5 Estado nutricional y alimentación en el LEG

El estilo de vida, los hábitos de alimentación y el estado nutricional son factores importantes que influyen en el estado de salud y la respuesta inflamatoria. Más de

la mitad de los pacientes con LEG presentan varios factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión y dislipidemia, caracterizada por niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles altos de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como obesidad (Curado-Borges *et al.*, 2012; Batún-Garrido *et al.*, 2016; Durcan *et al.*, 2016; Aparicio-Soto *et al.*, 2017; Pocovi-Gerardino *et al.*, 2018).

El exceso de peso ha sido reportado entre un 30 al 50% de las pacientes con LEG y éste se ha descrito que contribuye a un incremento en los niveles de citocinas pro-inflamatorias, riesgo de aterosclerosis y actividad clínica. En contraste, algunos pacientes con LEG pueden presentar baja densidad mineral ósea, anemia y desnutrición (Batún-Garrido *et al.*, 2016; Durcan *et al.*, 2016; Aparicio-Soto *et al.*, 2017; Pocovi-Gerardino *et al.*, 2018).

De manera similar a lo reportado en estudios previos de otros países, en un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en pacientes mujeres Mestizo-Mexicanas con LEG, las pacientes con exceso de peso presentaron un puntaje mayor del índice de actividad clínica Mex-SLEDAI así como una frecuencia mayor de actividad clínica (Mex-SLEDAI ≥ 2) en comparación de las pacientes con normopeso; así también, el exceso de peso se asoció con un riesgo 2.52 veces mayor para presentar actividad clínica (OR= 2.52; $p= 0.03$) y también contribuyó en la presencia de un puntaje mayor del Mex-SLEDAI (coeficiente $\beta = 1.82$; $R^2 = 0.05$; $p= 0.005$) (Meza-Meza *et al.*, 2019).

Con base en estudios realizados en pacientes con LEG, así como en modelos murinos se ha descrito que una ingesta moderada de calorías (1,800 a 2,000 calorías para adultos sedentarios o de 2,200 a 2,500 calorías en presencia de actividad física mínima), una ingesta moderada de proteínas (no mayor de 1 g por kg de peso), un aporte adecuado de ácidos grasos poli-insaturados (6-10% de la ingesta energética total) y de fibra (35 g/día), así como de vitaminas y minerales de acuerdo a su ingesta de referencia y antioxidantes tales como polifenoles, flavonoides e isoflavonas, además de una disminución de grasa corporal en conjunto con la realización de actividad física, contribuyen a proteger del daño tisular, disminuir la actividad inflamatoria y varias comorbilidades relacionadas con el LEG (Brown, 2000; Cavicchia *et al.*, 2009; Klack, *et al.*, 2012; Curado-Borges *et al.*, 2012; Aparicio-Soto *et al.*, 2017;

Pocovi-Gerardino, *et al.*, 2018). En contraste, un consumo excesivo de calorías respecto al requerimiento calórico individual, de proteínas de origen animal, azúcares añadidos (>10% de la energía proveniente de hidratos de carbono), colesterol (>300 mg/día), grasas saturadas y *trans* (>7% y >1% de la ingesta energética total respectivamente) se han asociado con dislipidemia aterogénica y con un daño mayor de la enfermedad, mismos que se han relacionado con niveles altos de reactantes de fase aguda y citocinas inflamatorias (Brown, 2000; Cavicchia *et al.*, 2009; Wirth *et al.*, 2016; Aparicio-Soto *et al.*, 2017). Así también, el consumo deficiente de algunas vitaminas con propiedades inmunomoduladoras como la vitamina D, la vitamina C y la vitamina B12 se ha asociado con puntajes más altos del SLEDAI, mayor estrés oxidativo y niveles más altos de homocisteína respectivamente, en pacientes con LEG (Klack, *et al.*, 2012).

En los estudios donde se ha analizado el consumo energético y nutrimental en pacientes con LEG, se ha descrito un consumo menor al valor de las ingestas dietéticas de referencia para cada población de estudio, de diversos nutrimentos como calcio, fibra, ácidos grasos omega 3 y 6, magnesio, vitamina B12, potasio, folato, vitamina E y vitamina D (Curado-Borges *et al.*, 2012; Pocovi-Gerardino *et al.*, 2018). En el estudio realizado por nuestro grupo de investigación, se observó una frecuencia alta de consumo deficiente (porcentaje de adecuación <67% de la ingesta de referencia, estratificado por los puntos de corte de Inano *et al.*, 1975) de diversos nutrimentos. En particular se observó que el 63.3% de las pacientes con LEG presentaron un consumo por debajo de la ingesta dietética sugerida (IDS) de vitamina D para población mexicana (Meza-Meza *et al.*, 2019), de la cual se ha descrito una frecuencia mayor de su deficiencia sérica en pacientes con LEG en comparación de la población general y sus niveles séricos bajos de su metabolito calcidiol han sido relacionados con una actividad clínica mayor de la enfermedad (Shoenfeld *et al.*, 2018).

II.6 Vitamina D

II.6.1 Fuentes de vitamina D

La vitamina D es un compuesto liposoluble que se puede obtener en un 20% de fuentes exógenas como la dieta: principalmente a partir de alimentos de origen animal (vitamina D₃ o colecalciferol), así como de algunos alimentos de origen

vegetal (vitamina D₂ o ergocalciferol), de alimentos fortificados (Cuadro 1) y suplementos alimenticios (Schneider *et al.*, 2014; Bover *et al.*, 2015; Larriba & Muñoz, 2019).

La vitamina D en forma de colesterciferol se obtiene en un 80% de forma endógena, por su síntesis en la epidermis después de la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB) (Schneider *et al.*, 2014; Bover *et al.*, 2015; Larriba & Muñoz, 2019). Una exposición de 5 a 10 minutos a luz UVB a una longitud de 290 a 315 nm puede sintetizar cerca de 75 µg de colesterciferol. Sin embargo, esto dependerá del tiempo del día, estación, latitud y sensibilidad de la piel expuesta (Holick 2007; Wacker & Holick 2013).

Cuadro 1. Alimentos fuente de vitamina D con su cantidad de aporte

Alimento	Porción estándar	Aporte de vitamina D por porción estándar (µg)	Aporte de vitamina D por 100 gramos (µg)
Lácteos			
Yogurt (varios tipos)	8 onzas	2.0-3.0	0.9-1.3
Leche (sin grasa, 1% y 2%)	1 taza	2.9	1.2
Leche entera	1 taza	3.2	1.3
Crema de vaca ^a	1 cda	0.12	0.8
Queso ^a	1 cda	0.35	2.7
Queso ricotta ^a	1cda	0.02	0.2
Queso mozzarella ^a	1 cda	0.04	0.4
Pescados			
Pescado blanco	3 onzas	10.9	12.8
Atún enlatado	3 onzas	5.7	6.7
Salmón	3 onzas	11.1-14.5	13.1-17.1
Sardinas	3 onzas	4.1	4.8
Otros			
Huevo	1 pieza	1.1	2.2
Carne de puerco	3 onzas	0.2-2.2	0.2-2.6
Champiñones	½ taza	1.4-1.7	5.1-5.3
Champiñones Portobello expuestos a luz UVB	½ taza	7.9	13.1
Alimentos fortificados			
Cereales del desayuno	1/3-1 ¼ taza	0.2-2.5	0.8-8.6
Jugo de naranja	1 taza	2.5	1.0
Bebida de almendra	1 taza	2.4	1.0
Margarina	1 cda	1.5	10.7
Bebida de soya	1 taza	2.9	1.2
Fuente: U.S Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. 2014. USDA National Nutrient Database for Estándar. Disponible en: http://www.ars.usda.gov/nutrientdata . 1 µg de vitamina D (colecalciferol) es equivalente a 40 UI. Holick MF. 2007.			

II.6.2 Requerimientos y suplementación de vitamina D

Los valores nutrimentales de referencia (VNR o DRI del inglés *Dietary References Intakes*) establecidas por el Instituto de Medicina (IOM, del inglés *Institute of Medicine*) para niños y adultos de todos los rangos de edad es de 600 UI/día (15 µg/día), excepto para los adultos mayores de 70 años, para los cuales la ingesta dietética de referencia (IDR) es de 800 UI/día (20 µg/ día) (Chang y Lee, 2019; Charoenngam y Holick, 2020; Holick *et al.*, 2011; IOM, 2011). El valor de ingesta máxima tolerable (UL, del inglés *tolerable upper intake levels*) de vitamina D recomendado por el IOM es 4,000 UI/día (100 µg/día) tanto para niños de 9-18 años, adultos a partir de 18 años, durante el embarazo y la lactancia (Chang y Lee, 2019; IOM, 2011).

La intoxicación por vitamina D generalmente ocurre después de una suplementación inadecuada. Dosis de vitamina D $\geq 50,000$ UI/día (1,250 µg/día) aumentan los niveles séricos de calcidiol por encima de los 100-150 ng/mL y se presenta acompañada principalmente de hipercalcemia e hiperfosfatemia (Chang y Lee, 2019; Holick, 2007). Esto podría generar síntomas como confusión, polidipsia, poliuria, anorexia, vómitos y debilidad muscular, mientras que una intoxicación crónica puede conducir a nefrocalcinosis, desmineralización ósea e incluso dolor (Chang y Lee, 2019). Sin embargo, no se ha reportado toxicidad por vitamina D en adultos que consumen crónicamente hasta 10,000 UI/día (250 µg/día) de colecalciferol (Pelajo *et al.*, 2010).

La suplementación de vitamina D recomendada por *la Endocrine Society Guidelines on Vitamin D* para el tratamiento y la prevención de las deficiencias de vitamina D varía según el grupo de edad y ciertas afecciones patológicas (Charoenngam y Holick, 2020). De manera particular, para adultos mayores de 18 años hasta los 70 años en riesgo de deficiencia de vitamina D, la IDR diaria es de 1,500-2,000 UI/día (37.5-50 µg/día) y la UL es de 10,000 UI/día (250 µg/día), mientras que una pauta de tratamiento para pacientes con deficiencia de vitamina D en el mismo rango de edad es una suplementación con 6,000 UI/día (150 µg/día) o 50,000 UI/semana (1,250 µg/semana) durante al menos seis semanas para lograr un nivel sérico de calcidiol

>30 ng/mL y una suplementación de 1,500 a 2,000 UI/día (37.5-50 µg/día) como terapia de mantenimiento (Charoenngam y Holick, 2020).

II.6.2.1 Suplementación de vitamina D en LEG

Estudios poblacionales y ensayos clínicos han tenido como objetivo definir la importancia de los efectos inmunorreguladores de la vitamina D en enfermedades autoinmunes (Azrielant y Shoenfeld, 2016).

En un modelo de lupus espontáneo, en ratones *MRL-lpr/lpr*, la suplementación con un análogo sintético de la vitamina D (22-oxa-1α, 25-dihidroxitamina D₃) mejoró la longevidad, redujo la proteinuria, mejoró la artritis de rodilla y contribuyó a prevenir lesiones dermatológicas, por lo que se sugirió que su administración antes de la expresión de la enfermedad en ese modelo murino podría prevenir su desarrollo. En el mismo estudio, la deficiencia de vitamina D inducida por la dieta fue asociada con una capacidad reducida para angiogénesis y reparación endotelial (Shoenfeld *et al.*, 2018).

La suplementación de vitamina D en pacientes con LEG se ha asociado con una disminución de la actividad de la enfermedad y de los títulos séricos de autoanticuerpos, así como con una elevación del nivel del complemento, células Treg y mejoría en la función endotelial (Shoenfeld *et al.*, 2018).

II.6.3 Absorción de la vitamina D

Una vez ingerida la vitamina D proveniente de la dieta (colecalfiferol o ergocalciferol) se desesterifica debido a su naturaleza liposoluble, antes de su absorción en el intestino delgado (Hollis *et al.*, 1996; IOM, 2011; Weber, 1981). Su absorción se realiza mediante emulsificación y solubilización en micelas mixtas para la difusión y permeabilización a través de la membrana de los enterocitos. En el estómago, la vitamina D no es sensible al pH ácido; sin embargo, la pepsina contribuye a liberar la fracción de vitamina D que se encuentra asociada a proteínas y la lipasa gástrica hidroliza parcialmente los ésteres de vitamina D para que esta pueda ser absorbible (Borel *et al.*, 2015; Hollis *et al.*, 1996) (Figura 3b).

En el intestino delgado, el proceso de absorción de la vitamina D requiere la presencia de lípidos en el lumen intestinal, lo que desencadena la liberación de

ácidos biliares que contribuyen al inicio de la emulsificación y apoyan la formación de micelas que contienen lípidos y de la lipasa pancreática que hidroliza los triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos libres (Thompson *et al.*, 1966; Blomstrand y Forsgren, 1967; Weber, 1981; Hollis *et al.*, 1996; IOM, 2011) (Figura 3c).

En el duodeno, las proteasas, amilasas y lipasas liberan la vitamina D de la matriz alimentaria; los ésteres de vitamina D son hidrolizados por la lipasa estimulada por sales biliares o carboxil-éster lipasa (Borel *et al.*, 2015; Lombardo y Guy, 1980) (Figura 3c). Dentro del enterocito, la vitamina D y otros lípidos se empaquetan juntos en quilomicrones y la vitamina D llega a la circulación sistémica principalmente a través de la vía linfática (Jones, 2008; IOM, 2011) (Figura 3e).

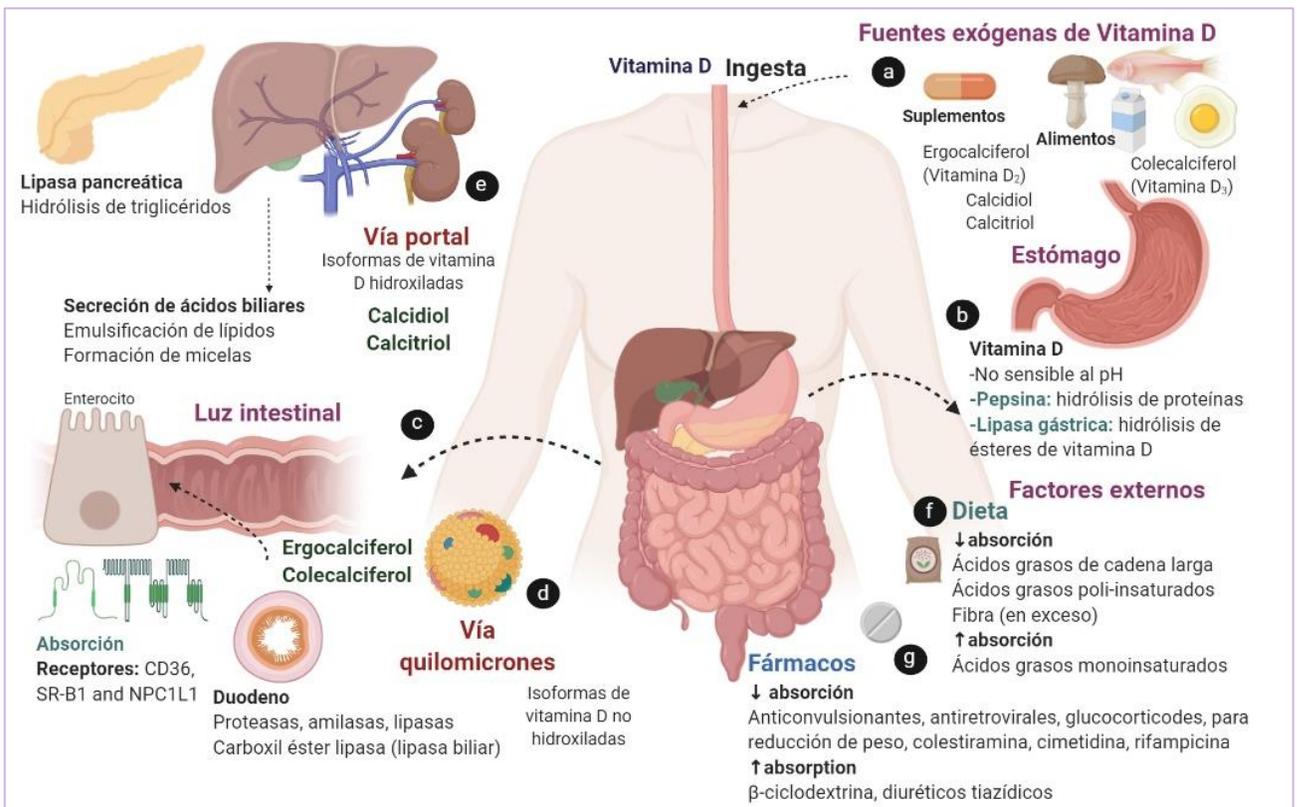


Figura 3. Obtención y absorción de la vitamina D

(Modificado de Meza-Meza *et al.*, 2020). **CD36**: cluster de diferenciación, del inglés *cluster of differentiation 36*. **SR-B1**: receptor carroñero clase B tipo 1, del inglés *scavenger receptor class B type 1*. **NPC1L1**: proteína intestinal *niemann-pick C1-like 1*.

II.6.4 Factores que influyen en los niveles séricos de vitamina D en LEG

Existen diversos factores que pueden influir en la presencia de niveles séricos de vitamina D bajos, como la exposición moderada a la luz solar debido a la fotosensibilidad que pueden presentar los pacientes con LEG, disfunción renal, inflamación aguda y el uso de ciertos fármacos (Meza-Meza *et al.*, 2020).

Otra posible explicación son diferentes polimorfismos descritos en el gen *VDR* que han sido asociados con niveles séricos bajos de vitamina D y con riesgo genético para el LEG en diferentes poblaciones, notablemente en asiáticos y africanos (Mahto *et al.*, 2018; Shoenfeld *et al.*, 2018).

II.6.4.1 Interacciones nutrimentales y farmacológicas de la vitamina D

Lípidos: Se ha descrito que la cantidad de grasa total ingerida no tiene un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la vitamina D. Los ácidos grasos de cadena larga al incorporarse en las micelas provocan un agrandamiento del tamaño de las micelas y esto ralentiza su difusión hacia el enterocito y dificulta la absorción de la vitamina D (Borel *et al.*, 2015; Hollander *et al.*, 1978). Estudios clínicos han descrito que una dieta alta en ácidos grasos monoinsaturados puede mejorar, mientras que una dieta alta en ácidos grasos poliinsaturados puede reducir la efectividad de los suplementos de colecalfierol en adultos mayores sanos. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar esta relación con las grasas monoinsaturadas (Borel *et al.*, 2015; Niramitmahapanya *et al.*, 2011) (Figura 3f).

Fibra dietética. Existen pocos datos para concluir sobre el efecto de la fibra sobre la biodisponibilidad de la vitamina D (Borel *et al.*, 2015) pero se ha sugerido que algunas fuentes de fibra pueden disminuir la actividad de la lipasa pancreática y afectar la absorción de nutrientes solubles en grasa, la formación de micelas y la emulsificación, debido a que aumentan la viscosidad del quimo y limitan la difusión al borde en cepillo de nutrientes liposolubles contenidos en las micelas (Pasquier *et al.*, 1996; Borel *et al.*, 2015) (Figura 3f).

Fármacos: Diversos fármacos administrados dentro del tratamiento del LEG se han descrito que pueden influir sobre los niveles séricos de vitamina D. La administración de una dosis alta de glucocorticoides genera un requerimiento mayor

de vitamina D debido a la inhibición de la absorción intestinal de calcio (Chang y Lee, 2019; Charoenngam y Holick, 2020). En un estudio realizado en sujetos residentes de Estados Unidos, incluidos en el NHANES (del inglés *National Health and Nutrition Examination Surveys*), el uso de esteroides se asoció a una deficiencia grave de calcidiol (<10 ng/mL) y con una probabilidad 2 veces más alta para presentarla (OR=2.36; IC del 95%, 1.25, 4.45) (Skversky *et al.*, 2011), mientras que en una cohorte en mujeres con LEG, la exposición acumulada de glucocorticoides se asoció significativamente con niveles más bajos de calcidiol (Toloza *et al.* 2010).

Un mecanismo de acción propuesto para explicar la asociación de los glucocorticoides con la deficiencia de vitamina D es que a través de un mecanismo de cooperación funcional entre el receptor de glucocorticoides (RG) con la proteína C/EBP β para aumentar la transcripción de la enzima vitamina D-24-hidroxilasa mediada por el receptor de vitamina D (VDR, del inglés *vitamin D receptor*), la cual se encuentra involucrada en el catabolismo del calcitriol y el calcidiol (Dhawan y Christakos, 2010; Skversky *et al.*, 2011). También se ha descrito que los glucocorticoides disminuyen la expresión y alteran la función de los receptores de la vitamina D, por lo que impiden la acción del calcitriol en sus órganos diana (Aguado-Acín, 2007) (Figura 3g).

Los antimaláricos como la hidroxicloroquina se ha reportado como un factor protector contra la deficiencia de calcidiol (Ruiz-Irastorza *et al.*, 2008), debido a que los antimaláricos inhiben la 1 α -hidroxilación del calcidiol, sin embargo como consecuencia de una menor conversión, se disminuyen los niveles de calcitriol (Barnes *et al.*, 2004; Ruiz-Irastorza *et al.*, 2008). Sin embargo, en un estudio en pacientes asiáticos con lupus cutáneo, el tratamiento con antimaláricos se asoció con niveles bajos de calcidiol (Grönhagen *et al.*, 2016).

Algunos anticonvulsivos o agentes antirretrovirales (por ej. terapia antirretroviral de gran actividad) pueden favorecer la deficiencia de vitamina D al aumentar el catabolismo de calcidiol y calcitriol, mientras que el fármaco antifúngico ketoconazol puede bloquear la 1 α -hidroxilación del calcidiol y con ello una menor producción de calcitriol (Chang y Lee, 2019; Charoenngam y Holick, 2020).

Algunos medicamentos para el tratamiento de la obesidad que disminuyen la absorción de triglicéridos y colesterol, como la tetrahidrolipstatina (orlistat), un inhibidor de las lipasas gástricas y pancreáticas, así como aditivos alimentarios como el olestra, un poliéster de sacarosa utilizado como sustituto de grasas, pueden también perjudicar la absorción de la vitamina D (Borel *et al.*, 2015; Charoenngam y Holick, 2020; Goncalves *et al.*, 2011). Los fitoesteroles, como el β -sitosterol utilizado para disminuir la absorción de colesterol, compiten con el colecalciferol por su incorporación en micelas mixtas, así como por la captación de enterocitos apicales (Borel *et al.*, 2015; Goncalves *et al.*, 2011) (Figura 3g).

Otros agentes farmacológicos que pueden influir en los niveles de vitamina D son la rifampicina, plantas como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fármacos con efectos hipolipemiantes como la colestiramina (Charoenngam y Holick, 2020), agentes anti-tuberculosis, la teofilina y la imetidina (Pelajo *et al.*, 2010). Se ha descrito que la administración de β -ciclodextrina junto con colecalciferol genera un aumento de 2.5 veces en la absorción del colecalciferol en comparación de cuando se realiza su administración de manera individual (Borel *et al.*, 2015) y de forma adicional se ha reportado que los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles séricos de calcidiol (Pelajo *et al.*, 2010) (Figura 3g).

II.6.5 Metabolismo de la vitamina D

Cuando la piel se encuentra expuesta a la radiación solar UVB, en los queratinocitos a través de una escisión fotolítica se presenta la conversión del 15% del 7-dihidrocolesterol endógeno a pre-vitamina D₃ (Wacker & Holick 2013; Schneider *et al.*, 2014; Bover *et al.*, 2015; Larriba & Muñoz, 2019). Posteriormente, la luz UVB genera una activación de los dobles enlaces de la pre-vitamina D₃ formada y por isomerización térmica se convierte en vitamina D₃ o colecalciferol que pasa al torrente sanguíneo (Wacker & Holick 2013; Schneider *et al.*, 2014; Bover *et al.*, 2015; Larriba & Muñoz, 2019) (Figura 4b).

El metabolismo y absorción de la vitamina D obtenida a partir de la dieta se realiza mediante su emulsificación y solubilización en micelas mixtas, difusión y permeabilización a través de la membrana de los enterocitos (Borel *et al.*, 2015) (Figura 4c). En el torrente sanguíneo, los metabolitos de la vitamina D circulan unidos en un

85-90% a la proteína de unión a vitamina D (VDBP, del inglés *vitamin D binding protein*), un 10 a 15% unida a albúmina y <1% de manera libre, para su transporte al hígado (Schneider *et al.*, 2014; Bover *et al.*, 2015; Larriba & Muñoz, 2019) (Figura 4d). En hígado, los metabolitos ergocalciferol y colecalciferol son convertidos por la 25-hidroxilasa (gen *CYP2R1*) en 25-hidroxi-vitamina D (25 (OH) D) denominada como calcidiol (Figura 4e). Posteriormente, la VDBP transporta el calcidiol al riñón, donde la 1- α -hidroxilasa (gen *CYP27B1*) lo convierte en el metabolito biológicamente activo, la 1 α ,25-dihidroxitamina-D (1 α ,25 (OH)₂ D) denominado calcitriol (Schneider *et al.*, 2014; Dankers *et al.*, 2017; Shoenfeld *et al.*, 2018) (Figura 4f).

El calcitriol también se puede sintetizar en el citoplasma celular a partir del calcidiol en células del sistema inmune (monocitos, células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y T), en y en otros tejidos y órganos como pulmón, cerebro, intestino y glándula mamaria (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017; Dankers *et al.*, 2017; Larriba & Muñoz, 2019) (Figura 4g). El principal metabolito circulante es el calcidiol (vida media de 3 semanas), cuya concentración puede ser 1,000 veces mayor que la del calcitriol (vida media 3-4 horas) y la del colecalciferol (vida media 1 día) (Larriba & Muñoz, 2019).

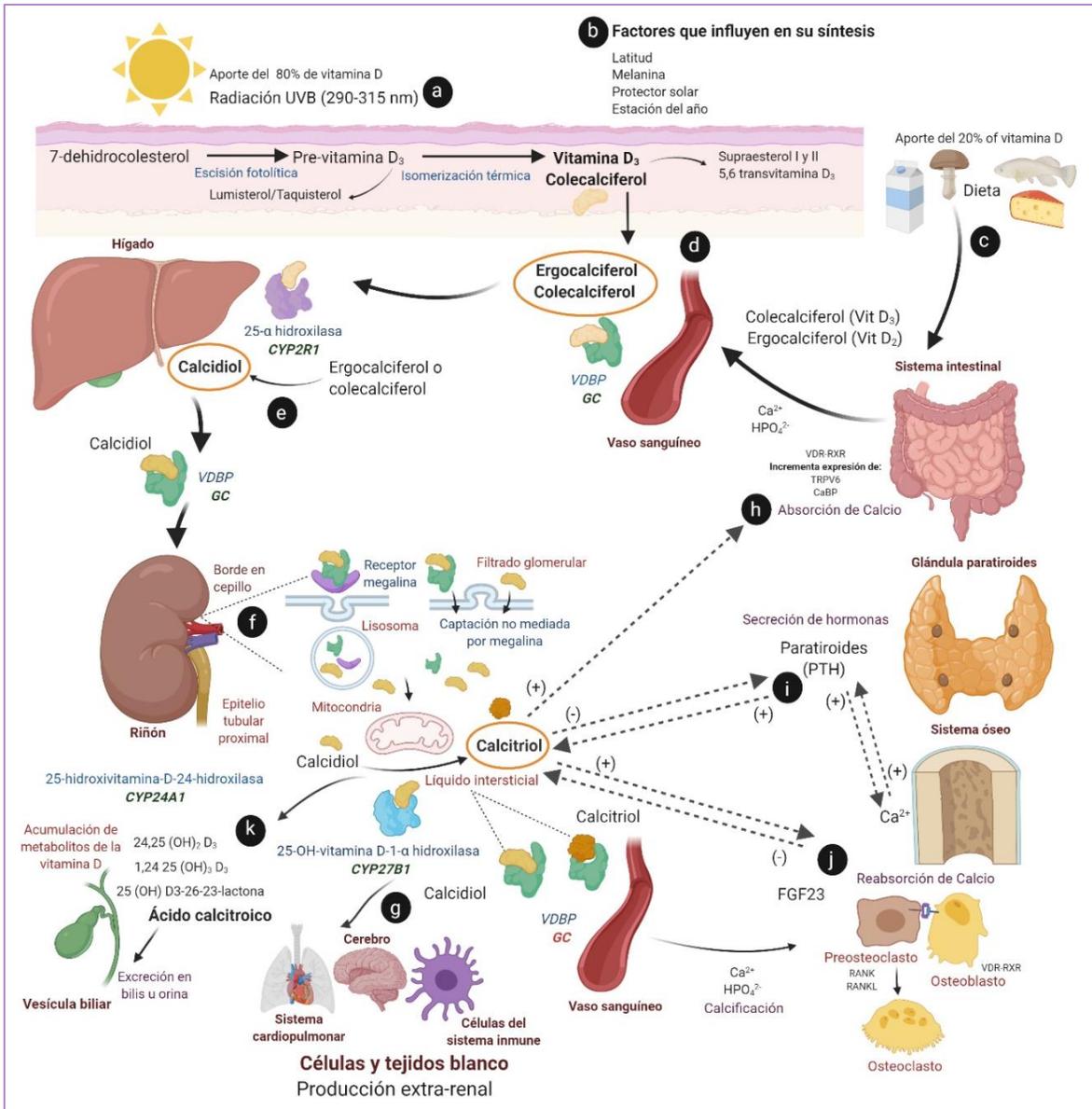


Figura 4. Metabolismo de la vitamina D

(Modificado de: Holick 2007 y Meza-Meza *et al.*, 2020). **VDBP**: proteína de unión a vitamina D, del inglés *vitamin D binding protein*. **UVB**: ultravioleta B. **25 OHasa**: enzima 25 hidroxilasa. **CYP2R1**: gen que codifica para la enzima 25 OHasa del hígado. **1 α -OHasa**: enzima 1-alfa hidroxilasa. **CYP27B1**: gen que codifica para la enzima 1 α -OHasa renal y extra-renal. **CYP24A1**: gen que codifica para la enzima 24-hidroxilasa. **24,25 (OH)₂ D₃**: ácido calcitroico. **Ca⁺**: calcio. **HPO₄**: fosfato octacálcico. **PTH**: hormona paratiroidea, del inglés *parathyroid hormone*. **VDR**: receptor de vitamina D. **FGF23**: factor de crecimiento fibroblástico 23, del inglés *fibroblast growth factor* 23. Las flechas continuas indican reacciones o procesos durante el metabolismo. Las líneas punteadas indican efectos regulatorios del calcitriol hacia otros órganos y células o viceversa.

II.6.6 Eje de regulación de la vitamina D

La producción de calcitriol está regulada por los niveles de calcio y fósforo, así como por los niveles séricos de la hormona paratiroidea (PTH, del inglés *parathyroid hormone*) (Chang y Lee, 2019; Holick, 2007). Cuando los receptores de calcio de las glándulas paratiroideas detectan una disminución del nivel plasmático de calcio ionizado, se secreta PTH y esto estimula la producción de calcitriol a partir de calcidiol en los riñones (Holick, 2007; Chang y Lee, 2019). Los niveles séricos elevados de calcitriol aumentan el transporte de calcio dentro de los intestinos, huesos y riñones y se regula la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos; cuando los niveles plasmáticos de calcio se normalizan, la secreción adicional de PTH disminuye (Chang y Lee, 2019) (Figuras 4h y 4i).

Otro regulador es el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23, del inglés *fibroblast growth factor 23*) producido principalmente por los huesos y en particular por los osteoblastos y osteocitos, lo que provoca la internalización del cotransportador de sodio-fosfato en las células del riñón y del intestino delgado y la supresión de la síntesis de calcitriol (Holick, 2007; Bikle, 2009; Shoenfeld *et al.*, 2018) (Figura 4j).

Una vez que el calcitriol completa sus acciones, la estimulación de la enzima 25-hidroxivitamina-D-24-hidroxilasa (CYP24A1) produce formas inactivas de vitamina D que se excretan en la bilis o en orina, como el 25 (OH) D₃-26,23-lactona y el 24,25 di-hidroxi-colecalciferol [24,25 (OH)₂D₃] a partir de calcidiol, así como la 1,24,25-tri-hidroxi-vitamina D [1,24,25 (OH)₃D₃] y el ácido calcitroico a partir de calcitriol (Holick, 2007; Ovesen *et al.*, 2003; Shoenfeld *et al.*, 2018) (Figura 4k).

II.6.7 Acción genómica de la vitamina D a través de su receptor

El calcitriol debido a su carácter liposoluble puede atravesar la membrana plasmática por difusión pasiva. En el citoplasma, el calcitriol se une al dominio de unión al ligando LBD (del inglés *ligand binding domain*) del VDR, lo que genera un cambio conformacional en el VDR y la disociación de proteínas que lo mantienen en estado inactivo en ausencia de ligando, como la chaperona HSP90 (del inglés *heat shock protein 90*). Su translocación al núcleo se realiza a través del proceso de importación nuclear regulado por las importinas α y β que reconocen la señal de

localización nuclear (NLS, del inglés *nuclear localization signal*) presente en el dominio D del VDR (Ortega-Domínguez *et al.*, 2015; Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017) (Figura 5).

En el núcleo, el complejo calcitriol-VDR a través del segundo dedo de zinc del dominio de unión al DNA (DBD, del inglés *DNA binding domain*) forma un heterodímero con el receptor X de retinoides (RXR, del inglés *retinoid X receptor*), lo que confiere una afinidad mayor al VDR para unirse al DNA. Por medio del primer dedo de zinc del DBD, el VDR se une a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE, del inglés *vitamin D response elements*) que se localizan cerca del promotor de los genes diana de la vitamina D, principalmente a los VDRE de tipo DR3 con la secuencia de nucleótidos AGGTCA caracterizados por 2 motivos de unión al núcleo hexamérico separados por 3 nucleótidos (Bover *et al.*, 2015; Ortega-Domínguez *et al.*, 2015; Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017; Dankers, *et al.*, 2017).

Posteriormente la unión del VDR al DNA puede mediar el reclutamiento de moléculas co-represoras (con actividad histona desacetilasa) o activadoras (con actividad histona acetilasa) que conllevan a la inhibición o activación de la transcripción de distintos genes diana de la vitamina D que varían en cada tipo celular, tejido y órgano, implicados dentro del metabolismo o procesos del sistema inmune, tales como *THEM4*, *SMAD7*, *IL-17A* y *FOXP3*, los cuales están relacionados con la polarización de los fenotipos de linfocitos cooperadores como los Treg y Th17 (Dankers, *et al.*, 2017; Larriba & Muñoz, 2019) (Figura 6).

El VDR también regula diversos genes a través de mecanismos post-transcripcionales o mecanismos indirectos mediante la inducción de microRNAs o de su interacción con algunas vías de señalización u otros factores de transcripción como NFAT (del inglés, *nuclear factor of activated T-cells*) NF-κB y la familia de factores SMAD (Coronado-Solari *et al.*, 2005; Larriba & Muñoz, 2019).

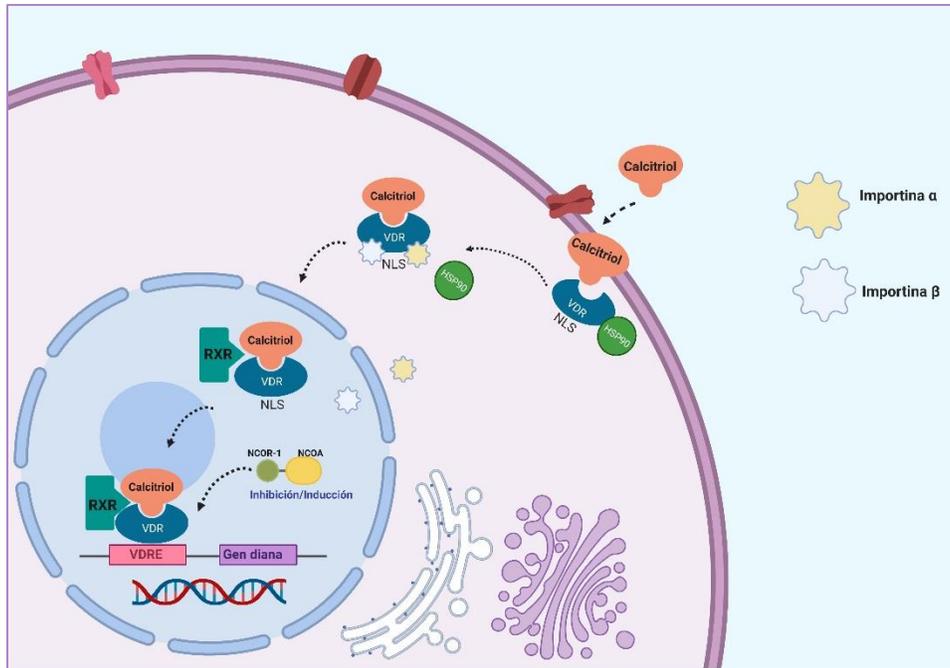


Figura 5. Acción de la vitamina D a través del VDR

(Modificado de Panizo-García, 2009; Pierrot-Deseilligny *et al.*, 2017). **VDR**: receptor de vitamina D, del inglés *vitamin D receptor*. **HSP90**: proteína de shock térmico de 90 kDa, del inglés *heat shock protein 90*. **NLS**: señal de localización nuclear, del inglés *nuclear localization signal*. **RXR**: receptor X de retinoides, del inglés *retinoid X receptor*. **VDRE**: elementos de respuesta a vitamina D, del inglés *vitamin D response elements*. **NCOR-1**: correceptor 1 de receptor nuclear, del inglés *nuclear receptor co-repressor 1*. **NCOA**: coactivador de receptor nuclear 1, del inglés *nuclear receptor coactivator 1*.

II.6.8 Receptor de vitamina D

El VDR es miembro de la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas esteroideas/tiroideas. Funcionalmente es un factor de transcripción regulado por unión de ligando y posiblemente por eventos de fosforilación. Se localiza principalmente en el núcleo y citoplasma celular, desde donde se transloca al núcleo a través del sistema de microtúbulos tras la interacción con el calcitriol. Se encuentra expresado en diversos órganos implicados en el metabolismo del calcio, en células del sistema inmune y sistema nervioso (Álvarez-Hernández *et al.*, 2007; Panizo-García, 2009; Bover *et al.*, 2015; Dankers *et al.*, 2017; Larriba & Muñoz, 2019).

II.6.8.1 Estructura del receptor de vitamina D

El VDR es una fosfoproteína de 427 aminoácidos y 48 kDa, formado por diferentes regiones o dominios funcionales (Aranda, 2006; Álvarez-Hernández *et al.*, 2007) (Figura 6).

El dominio A/B localizado en la porción amino terminal que contiene generalmente una función de activación transcripcional constitutivamente activa, denominada AF-1 (del inglés *activation function-1*) (Rodríguez, C. 2007). El dominio C donde se localiza el DBD conformado por 2 dedos de zinc para la unión con el DNA y el RXR (Rodríguez C., 2007; Panizo-García S., 2009; Dankers *et al.*, 2017). La región D o bisagra que confiere al LBD y al DBD flexibilidad para adoptar distintas conformaciones y contiene una NLS que contribuye a su translocación al núcleo (Rodríguez, C. 2007). El dominio E/F donde se encuentra el LBD con alta afinidad para calcitriol y el AF-2 el cual presenta un cambio estructural tras la unión del ligando y unión de proteínas motoras (Rodríguez, 2007; Panizo-García, 2009).

Se han descrito tres isoformas del VDR: la más frecuente es la VDRA de 427 aminoácidos y 48 kDa; la segunda isoforma VDRB1 de 477 aminoácidos y 54 kDa descrita en el riñón humano, líneas celulares epiteliales, intestinales y renales y la tercera isoforma es la más corta, con 424 aminoácidos y mayor actividad transcripcional, generada por la presencia del polimorfismo *FokI* (Zenata & Vrzal, 2017).

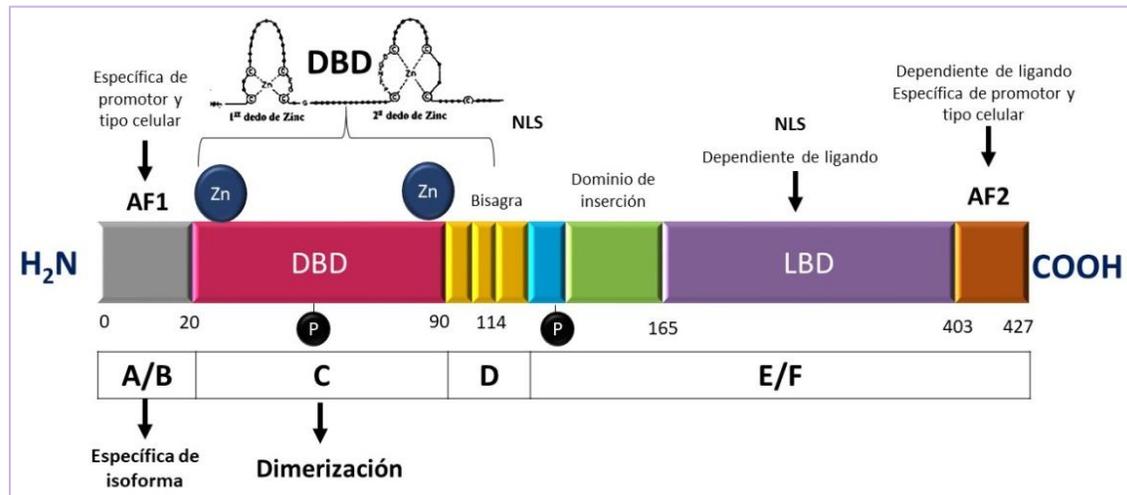


Figura 6. Organización estructural y funcional del receptor de vitamina D

(Modificado de: Rodríguez, C. 2007; Panizo-García, S. 2009). **AF1:** *activation function 1*. **DBD:** *DNA binding domain*. **NLS:** *nuclear localization signal*. **LBD:** *ligand-binding domain*. **AF2:** *ligand dependent activation function*. **Zn:** Zinc.

II.6.9 Funciones de la vitamina D

Dentro de las acciones clásicas del calcitriol en diferentes órganos diana se encuentra el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fósforo a través de la regulación de diversos genes de hormonas implicadas en su absorción intestinal (como las fosfatoninas FGF23 y Klotho, necesarias para evitar la retención de fósforo y la calcificación vascular), aumento de la resorción y formación ósea en huesos (modulando la expresión génica y la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos), así como la inhibición de la secreción y síntesis de la hormona PTH en la glándula paratiroides (Dusso, 2005; Álvarez-Hernández *et al.*, 2007; Larriba & Muñoz, 2019).

Así también el calcitriol ejerce acciones de carácter antiangiogénico, antihipertensivo, antimicrobiano y diversos efectos sobre distintas células del sistema inmune, como inhibición de la proliferación y diferenciación de células proinflamatorias y tumorales (Larriba & Muñoz, 2019) (Figura 7).

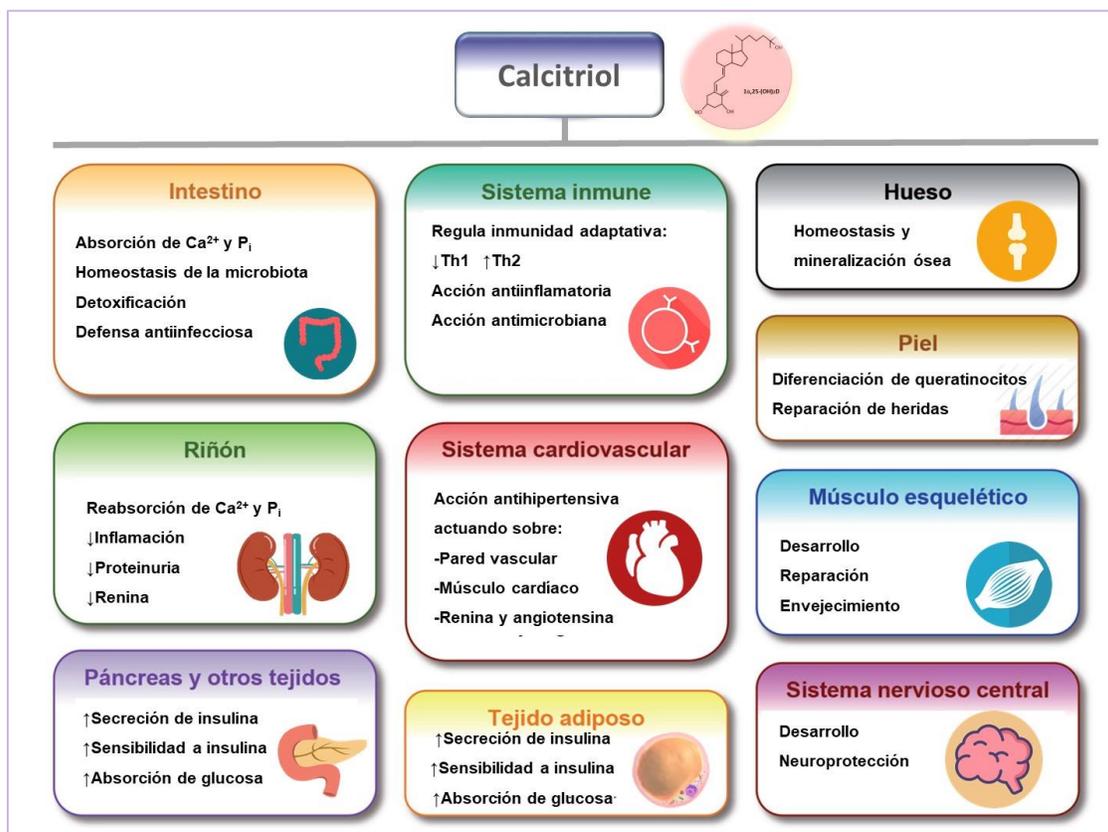


Figura 7. Efectos biológicos generales del calcitriol

(Modificado de: Larriba & Muñoz, 2019).

En el desarrollo de las enfermedades autoinmunes se encuentran involucrados la predisposición genética individual y diversos factores ambientales, dentro de los que se encuentra la alimentación. Diversos estudios respaldan un vínculo entre niveles solubles bajos de calcidiol con el desarrollo y curso de enfermedades autoinmunes (Azrielant y Shoenfeld, 2016; Yamamoto *et al.*, 2019).

II.6.10 Vitamina D y sistema inmune

El calcitriol se considera un nutriente inmunomodulador, ya que participa en el control de la auto-tolerancia, puede mediar la producción de varias citocinas e influir en la diferenciación de diversas células del sistema inmune que expresan el VDR, a través de diferentes mecanismos de acuerdo con el tipo celular (Yap *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2016; Dankers *et al.*, 2017; Mak, 2018). De manera adicional, células del sistema inmune como monocitos, células dendríticas, macrófagos, células B y células T pueden convertir el calcidiol en calcitriol dependiendo del estado de diferenciación en que se encuentren (Dankers *et al.*, 2017).

El calcitriol producido por monocitos y macrófagos estimula el reconocimiento eficiente de antígenos a través de receptores TLR (Holick 2007; Carlberg 2019) y promueve el cambio del fenotipo M1 a M2 mediante la vía VDRn-PPAR γ y la regulación positiva de la expresión de IL-10 (Zhang *et al.*, 2015).

Mediante la disminución de la expresión de genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) de clase II y de moléculas coestimuladoras de superficie celular como CD40, CD80 y CD86, el calcitriol favorece la inducción de células presentadoras de antígenos (CPAs) inmaduras y tolerogénicas. La generación de un fenotipo de células dendríticas tolerogénicas promueve la polarización de las células T reguladoras, lo que promueve una regulación negativa de la actividad de otras células del sistema inmune y la presentación de antígenos (Carlberg 2019; Charoenngam y Holick 2020) (Figura 8).

Posterior a la estimulación y activación de linfocitos T, éstos expresan la enzima 1 α -hidroxilasa (*CYP27B1*) para la conversión local de calcidiol a calcitriol y esto a su vez estimular la expresión y activación del VDR nuclear (Charoenngam y Holick 2020). El calcitriol modula la producción de citocinas y la diferenciación de diferentes

subgrupos de células Th: promueve la expresión de citocinas del perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) y la polarización hacia este mismo perfil celular Th2 al contribuir a la disminución de la expresión de citocinas del perfil Th1 (IL-2, TNF- α e IFN- γ) y citocinas del perfil Th17 (IL-17 e IL-21) (Shoenfeld *et al.*, 2018; Charoenngam y Holick 2020). De manera adicional, el calcitriol puede inducir la activación de las células Treg y de células natural killer (NK) (Shoenfeld *et al.*, 2018; Larriba y Muñoz, 2019) (Figura 8).

Se ha descrito que el calcitriol puede inhibir la activación de las células B mediada por citocinas al actuar sobre las células Th, inducir la apoptosis de células B activadas y células plasmáticas, suprimir la diferenciación de células B maduras a células plasmáticas y el cambio de clase en las células B de memoria (Shoenfeld *et al.*, 2018; Charoenngam y Holick 2020). Sin embargo, los efectos del calcitriol sobre las células B aún no están claros, ya que éstos dependen de la cantidad de calcitriol disponible, el microambiente de citocinas, así como del estado de activación y diferenciación de las células B (Dankers *et al.*, 2017).

De manera dosis-dependiente, cuando las células B se encuentran totalmente diferenciadas, concentraciones altas de calcitriol podrían estimular el desarrollo de células plasmáticas y una producción alta de IL-10, lo que influye en una hiperactividad de las células B y producción de auto-anticuerpos asociada a una actividad clínica de la enfermedad más alta en el LEG (Godsell *et al.*, 2016; Dankers *et al.*, 2017; Muhammad *et al.*, 2020).

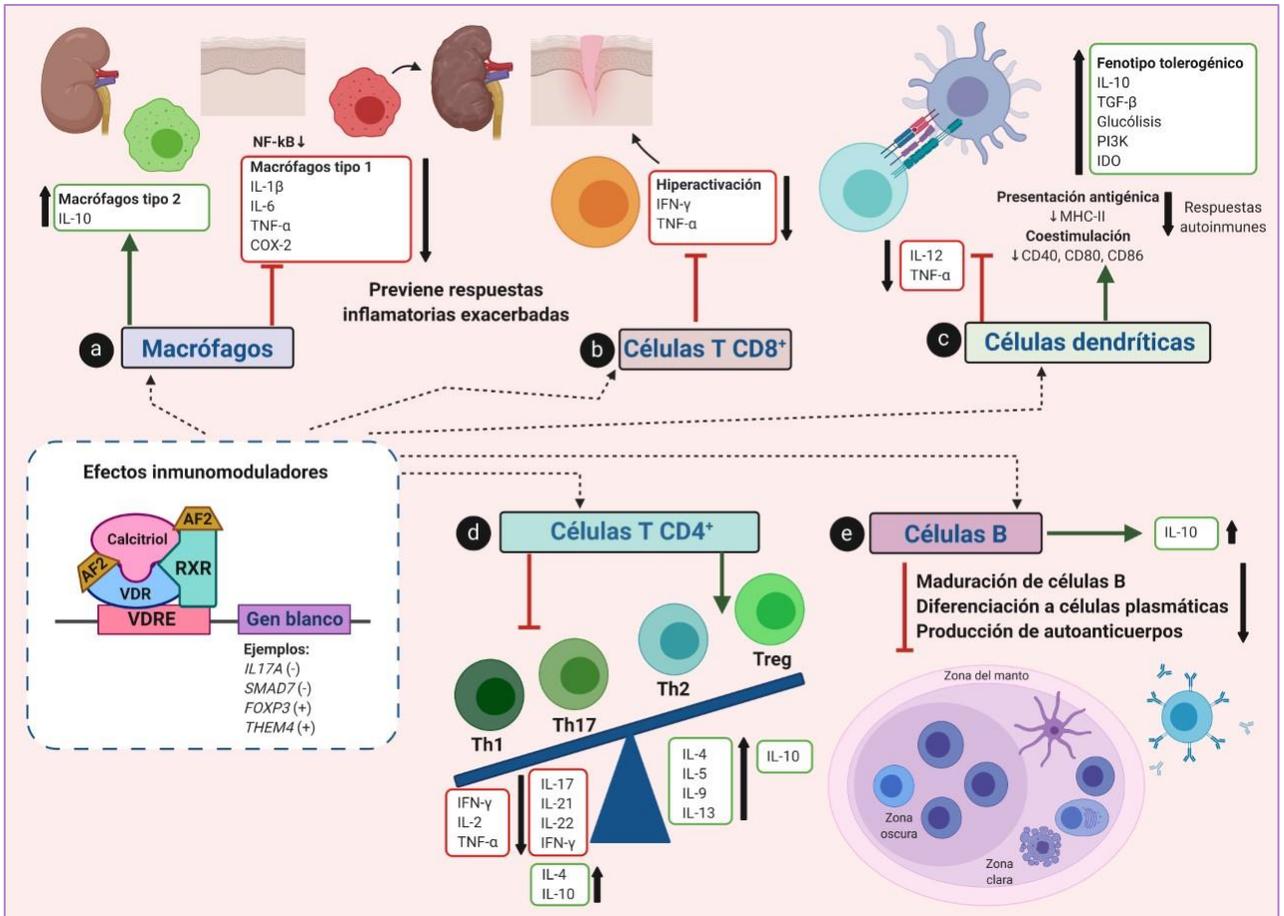


Figura 8. Acciones del calcitriol en células del sistema inmune

(Modificado de Dankers *et al.*, 2017 y Meza-Meza *et al.*, 2020) **Puntos rojos:** citocinas pro-inflamatorias. **Puntos verdes:** citocinas anti-inflamatorias. **Th:** célula T *helper*. **Treg:** célula T reguladora. **TNF-α:** factor de necrosis tumoral alfa. **TGFβ:** factor de crecimiento transformante beta. **PI3K:** fosfoinositol 3-cinasa. **IDO:** indolamina 2,3-dioxigenasa. **THEM4:** miembro de la superfamilia de tioesterasa 4. **COX-2:** ciclo-oxigenasa 2. **IFN-γ:** interferón gamma. **CHOP:** proteína homóloga a C/EBP.

II.6.11 Estudios de asociación de niveles séricos de vitamina D en LEG

A nivel mundial la deficiencia sérica de vitamina D, principalmente en su forma de calcidiol, se ha reportado con una frecuencia mayor en pacientes con LEG a comparación de la población general y esta deficiencia se ha relacionado con una actividad clínica mayor de la enfermedad, alteraciones renales y niveles más altos de citocinas inflamatorias y de autoanticuerpos (Emerah y Shal, 2013; Shoenfeld *et al.*, 2018; Dutta *et al.*, 2019) y con comorbilidades como enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, trastornos del sueño y fatiga (Borba *et al.*, 2009; Shoenfeld *et al.*, 2018; Dutta *et al.*, 2019).

En un estudio de pacientes con LEG de Egipto se observaron niveles más bajos de calcidiol (12 ng/mL vs. 21.13 ng/mL; $p < 0.01$) en comparación de los sujetos control y de manera adicional aquellos pacientes con deficiencia de calcidiol (< 10 ng/mL) presentaron niveles más altos de anti-dsDNA (90.2 UI/mL vs. 61.5 UI/mL) y puntajes más altos de los índices SLEDAI ($p = 0.01$) y SLICC-ACDR-DI ($p = 0.03$) en comparación de los pacientes con insuficiencia de calcidiol (10-30 ng/mL) (Gado *et al.*, 2017) (Cuadro 2).

En México, en un estudio en pacientes con LEG de Puebla se reportó una mediana de calcidiol de 19.7 ng/mL, con un 89% de insuficiencia y 3% de deficiencia de calcidiol, sin ninguna asociación significativa con el Mex-SLEDAI, sólo se observaron niveles ligeramente más bajos de calcidiol sin diferencias significativas en las pacientes con actividad clínica (19.3 ng/mL), en comparación de las pacientes sin actividad actividad clínica (19.7 ng/mL) ($p = 0.75$) (García-Carrasco *et al.*, 2017) (Cuadro 2).

Respecto a los niveles de calcitriol se han evaluado de manera poco frecuente en pacientes con LEG. De manera particular en un estudio en Dinamarca no se observaron diferencias significativas en los niveles de calcitriol entre pacientes con LEG (27 pg/mL), artritis reumatoide (28 pg/mL), osteoartritis (28 pg/mL) y SC (27 pg/mL) y al comparar los niveles de calcidiol se observaron niveles más bajo en pacientes con LEG con un SLEDAI mayor (Borba *et al.*, 2009) (Cuadro 2). La eficiencia de hidroxilación así como el consumo de vitamina D no han sido evaluados en pacientes con LEG en conjunto con los niveles de calcidiol y calcitriol.

De manera adicional de su estudio en enfermedades autoinmunes, se han analizado los niveles de calcidiol y calcitriol en estudios clínicos y murinos de otras enfermedades como el cáncer, esclerosis múltiple y en aquellas de carácter respiratorio, como alergias, asma, tuberculosis y enfermedad pulmonar obstructiva, en las cuales un exceso de vitamina D, ya sea calcidiol o calcitriol se ha asociado con una complicación mayor de la enfermedad estudiada (Barnes *et al.*, 1989; Anisiewicz *et al.*, 2018; Anisiewicz *et al.*, 2020; Jolliffe *et al.*, 2020).

Cuadro 2. Estudios sobre niveles séricos de vitamina D en pacientes con LEG

Lugar, autor y año	Población	Hallazgos
Dinamarca (Muller et al., 1995)	Pacientes: 21 LEG; 29 AR; 12 OA; 72 SC	<ul style="list-style-type: none"> •Niveles más bajos de calcidiol en LEG (13 ng/mL) vs. SC (27 ng/mL; $p<0.001$) y OA (32 ng/mL; $p=0.01$) •No diferencias en los niveles de calcitriol entre LEG (27 pg/mL), AR (28 pg/mL), OA (28 pg/mL) y SC (27 pg/mL) •No diferencias entre los niveles de calcidiol por actividad clínica ni correlación con calcitriol
Brasil (Borba et al., 2009)	36 LEG pre-menopáusicas 26 SC mujeres	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles más bajos de calcidiol (17.4 ng/mL) en pacientes con puntajes más altos del SLEDAI vs. pacientes con un SLEDAI menor (44.6 ng/mL) y SC (37.8 ng/mL) ($p<0.001$) •Valores más bajos de calcitriol en pacientes con un SLEDAI mayor (32.2 pg/mL) vs. pacientes con un SLEDAI menor (47.2 pg/mL) y SC (54.4 pg/mL) ($p=0.06$). •Correlación del calcidiol con el SLEDAI ($r= -0.58$), osteocalcina ($r=0.35$) y con la fosfatasa alcalina específica de hueso ($r= -0.17$).
Brasil (Souto et al., 2011)	159 pacientes con LEG	<ul style="list-style-type: none"> •Mediana de calcidiol: 35 ng/mL •Insuficiencia (<30 ng/ml) 38% y deficiencia (<20 ng/ml) 8% •No asociación de calcidiol con el puntaje SLEDAI-2K ($p=0.46$)
China (Mok et al., 2012)	290 pacientes con LEG	<ul style="list-style-type: none"> •Deficiencia de calcidiol (<15 ng/ml) 27% • Correlación negativa entre niveles de calcidiol con la actividad clínica ($Rho= -0.26$; $p< 0.001$), niveles de anti-dsDNA ($Rho=-0.13$; $p=0.02$) y anti-C1q ($Rho=-0.14$; $p= 0.02$)
Egipto (Emerah y Shal, 2013)	107 pacientes mujeres con LEG 129 SC mujeres	<ul style="list-style-type: none"> •Niveles más bajos de calcidiol en LEG (27.4 nmol/L) vs. SC (38.1 nmol/L) ($p<0.001$). •Niveles bajos de calcidiol asociados con linfopenia ($p=0.001$), úlcera oral ($p= 0.002$), trastornos renales ($p=0.027$), puntaje SLEDAI ($p=0.017$) y anti-dsDNA ($p=0.002$)
Egipto (Gado et al., 2017)	45 pacientes con LEG 40 SC	<ul style="list-style-type: none"> •Niveles más bajos de calcidiol en LEG (12 ng/mL) vs. SC (21.13 ng/mL) ($p<0.001$). •Deficiencia de calcidiol más frecuente en LEG (47%) vs. SC (0%) ($p<0.001$). •Correlación negativa de niveles de calcidiol con la duración de la enfermedad ($p=0.03$), SLEDAI ($p<0.001$), índice de daño ($p=0.005$), anti-dsDNA ($p<0.001$), tasa de sedimentación eritrocitaria ($p=0.01$), calcio total ($p=0.002$), C3 ($p<0.001$) y C4 ($p<0.001$).
México, Puebla (García-Carrasco et al., 2017)	137 pacientes mujeres con LEG	<ul style="list-style-type: none"> •Mediana de calcidiol 19.7 ng/mL. •Insuficiencia (<30 ng/mL) 89.0% y deficiencia (<10 ng/mL) 3%. •Mex-SLEDAI: 2 (0–8), 23% activas, 15% actividad leve, 8% actividad moderada y 77% inactivas. •Niveles ligeramente más bajos sin diferencias significativas entre pacientes con actividad (19.3 ng/mL) vs. pacientes sin actividad (19.7 ng/mL) ($p=0.75$).

II.6.12 Eficiencia de la hidroxilación de la vitamina D

De manera frecuente el estado sérico de vitamina D se evalúa predominantemente por los niveles de calcidiol y de manera menos frecuente por los niveles séricos de calcitriol (Pasquali *et al.*, 2015). Aunque se conoce que el calcitriol presenta una vida media muy corta en circulación (12 a 36 h), su concentración parece estar en un estado relativamente estable, por lo que una medición de su concentración sérica en un momento específico puede ser suficiente para estimar el rango de las concentraciones en circulación de calcitriol que se observarán durante varios meses (Zittermann *et al.*, 2009; Pasquali *et al.*, 2015).

Debido a la complejidad de la vía de síntesis de la vitamina D, la regulación eficiente de su hidroxilación podría ser un factor más crucial de considerar a evaluar que solamente la concentración de cualquier metabolito de la vitamina D de manera individual. La relación calcitriol/calcidiol, que teóricamente representa cuántos picogramos de calcitriol se producen por nanogramo de calcidiol en circulación, puede ser una variable que refleje la eficacia de la hidroxilación de la vitamina D (Pasquali *et al.*, 2015).

Se considera necesaria la implementación de la evaluación de ambos metabolitos, calcidiol y calcitriol, así como de la eficiencia de la hidroxilación de vitamina D para dilucidar de mejor manera, la compleja regulación biológica del estado sérico de vitamina D en la salud y en la enfermedad (Pasquali *et al.*, 2015; Meza-Meza *et al.*, 2020).

III. Planteamiento del problema

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida de la tolerancia inmune, producción de autoanticuerpos, daño a órganos y deficiencia de vitamina D. La vitamina D se considera un nutriente inmunomodulador debido a que su metabolito activo el calcitriol, puede influir en el control de la auto-tolerancia, diferenciación de células del sistema inmune y producción de citocinas.

La deficiencia sérica de calcidiol se ha reportado con una frecuencia mayor en pacientes con LEG en comparación de la población general y se ha relacionado con una actividad clínica alta y con alteraciones renales. Debido a la complejidad fisiológica de la vía de síntesis de la vitamina D, se considera importante evaluar al calcidiol de manera conjunta con el calcitriol y con la relación calcitriol/calcidiol que representa la eficiencia de hidroxilación de la vitamina D.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar la asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación con el estado nutricional, la actividad clínica y renal de la enfermedad en pacientes Mestizo-Mexicanas con LEG.

IV. Hipótesis

Los niveles bajos de calcidiol, calcitriol y de su relación de eficiencia de hidroxilación se asocian con un consumo bajo de vitamina D, presencia de obesidad y con una actividad clínica y renal mayor en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

OBJETIVOS

V. Objetivo general

Determinar la asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación con el estado nutricional, la actividad clínica y renal en pacientes con lupus eritematoso generalizado

VI. Objetivos particulares

1. Comparar la composición antropométrica, el consumo dietético general y de vitamina D en pacientes con LEG y SC
2. Comparar los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol en ambos grupos de estudio
3. Asociar los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol con el consumo de vitamina D y el estado nutricional en ambos grupos de estudio
4. Asociar los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol con la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con LEG
5. Asociar los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol con la actividad renal de la enfermedad en pacientes con LEG
6. Correlacionar los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol con las variables de actividad clínica y renal en pacientes con LEG

VII. Diseño metodológico

VII.1 Tipo de estudio

- Transversal analítico

VII.2 Sede del estudio

- Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara
- Servicio de Reumatología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

VII.3 Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por los Comités de investigación, ética en investigación y de bioseguridad del CUCS (CI-1929 2019, Anexo 4) y por el Comité de investigación del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (280/19, Anexo 5). Previo a la evaluación, las pacientes con LEG y sujetos control (SC) firmaron el consentimiento informado (Anexo 6 y 7). En ambos grupos de estudio se les asignó un folio de una secuencia numérica continua conforme es su ingreso al estudio, para su identificación en el análisis de datos y conservar la confidencialidad de su información.

Como retribución a su participación, a las pacientes con LEG y SC se les entregaron sus resultados de evaluación antropométrica, perfil lipídico, glucosa, niveles séricos de calcidol y calcitriol así como una asesoría nutricional que consiste en la entrega de un menú semanal con distribución macronutricional equilibrada de acuerdo a su requerimiento energético, acompañado de tablas de alimentos equivalentes para que ellas puedan realizar intercambio de alimentos y darle mayor variedad al menú de sugerencia.

VII.4 Consideraciones de bioseguridad

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) que se generaron en esta investigación fueron materiales punzocortantes y hemoderivados. Éstos se identificaron y se depositaron en bolsas, recipientes y/o contenedores recolectores, de acuerdo con lo señalado en la NOM-087- ECOL-SSA1- 2002.

VII.5 Universo de estudio

Pacientes con LEG clasificadas de acuerdo a los criterios del ACR 1997 que acuden al Servicio de Reumatología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco y SC mujeres del Occidente de México.

VII.6 Periodo de estudio

Febrero 2019 a enero del 2021

VII.7 Criterios de selección de los grupos de estudio

VII.7.1 Criterios inclusión

-Generales

- Mayores de 18 años
- Sexo mujer
- Mestizas Mexicanas: de preferencia con 3 generaciones con ascendencia del Occidente de México: Jalisco, Nayarit, Michoacán, Colima, Zacatecas, Aguascalientes y Guanajuato (Aguilar-Velázquez *et al.*, 2016)
- No genéticamente relacionadas
- No consumo excesivo de bebidas alcohólicas (3 días previos a la evaluación)
- IMC $>16 \text{ kg/m}^2$ y $<40 \text{ kg/m}^2$

-Grupo LEG

- Diagnóstico y clasificación de LEG de acuerdo con los criterios del ACR por Tan *et al.*, 1982 actualización 1997
- Con cualquier grado de actividad de la enfermedad
- Sin presencia de enfermedades autoinmunes sobrepuestas

-Grupo SC:

- Sin presencia de enfermedades autoinmunes o estados crónicos alérgicos
- Sin indicación de medicamentos anti-inflamatorios, hormonales, tratamiento anticonceptivo hormonal y suplementos de vitamina D
- No estar menstruando al momento de la captación
- No presencia de enfermedades crónicas-degenerativas
- Sin antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes

VII.7.2 Criterios de no inclusión

- Embarazo
- Procesos tumorales
- Diagnóstico de VIH o Hepatitis
- Presencia de infección reciente (<3 días)

VII.7.3 Criterios exclusión

- Muestra sanguínea insuficiente
- Evaluación incompleta del estado nutricio
- Infección reciente o actual

VII.8 Muestra y muestreo

Se incluyeron por conveniencia, 157 pacientes mujeres con diagnóstico de LEG de acuerdo con los criterios del ACR para LEG actualización 1997 (Hochberg, 1997) y 71 mujeres con un estado de salud saludable dentro del grupo de sujetos control (SC). El muestreo fue por inclusión continua.

VII.9 Criterios de interpretación

Dentro de los diferentes métodos de evaluación a utilizar se mencionan las referencias que se utilizan para la interpretación de las variables a analizar y se pueden consultar en su respectivo apartado.

VII.10 Variables

VII.10.1. Variables independientes

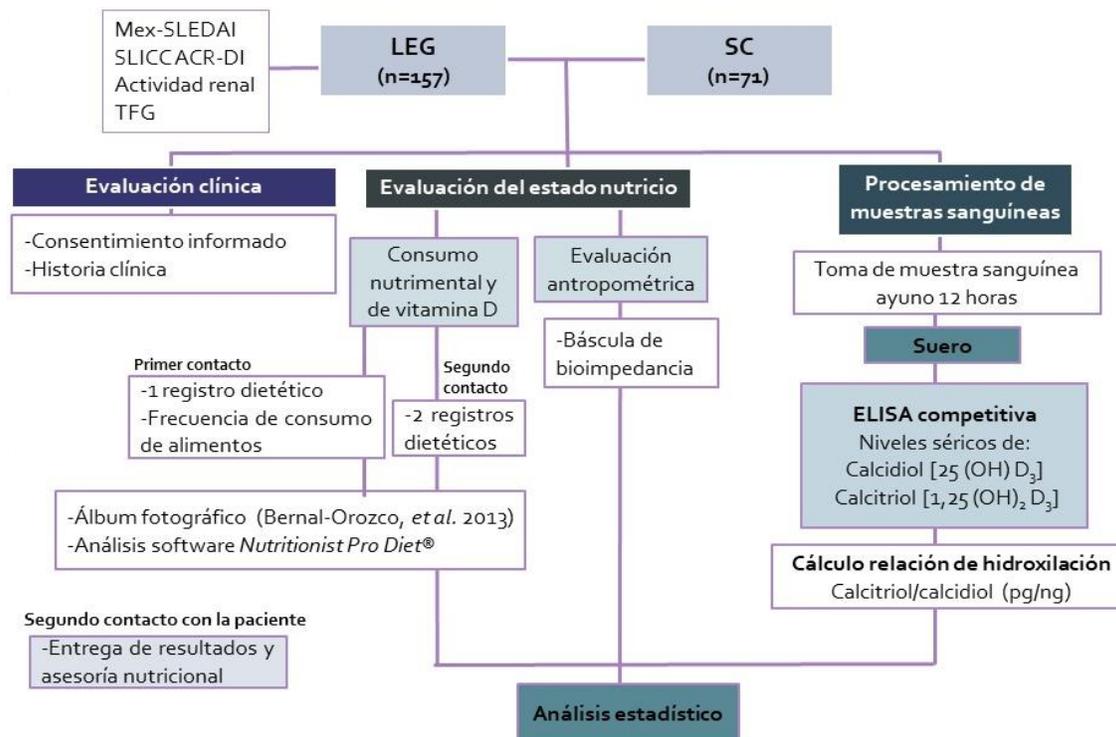
- LEG
- Consumo dietético general y de vitamina D
- Niveles séricos de calcidiol (ng/mL), calcitriol (pg/mL) y la relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)

VII.10.2 Variables dependientes

- **Variables de composición corporal:** peso (kg), estatura (m), cintura (cm), cadera (cm), circunferencia de brazo (cm), grasa corporal (%), masa muscular (kg), grasa visceral, masa ósea (kg), tasa metabólica basal (calorías), masa ósea (kg) y agua corporal (%)
- IMC (kg/m²)
- Variables de la química sanguínea y biometría hemática
- Actividad clínica de la enfermedad
- Daño de la enfermedad
- Actividad renal
- Deficiencia sérica de vitamina D

VII.11 Métodos

VII.11.1 Diagrama de trabajo



VII.11.2 Evaluación clínica

VII.11.2.1 Inclusión de participantes

Se realizó una revisión de expedientes de las pacientes con LEG que acudieron al servicio de reumatología, para identificar a las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente se les invitó a participar y se les explicó en qué consistía el estudio. Al firmar el consentimiento informado (Anexo 6) se inició el llenado de la historia clínica (Anexo 8). La inclusión de las SC se realizó mediante la invitación en diversos sitios de la ciudad y redes sociales; se incluyeron a aquellas mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión del cuestionario de filtrado (Anexo 9) y posteriormente se inició con el llenado de la historia clínica (Anexo 10).

VII.11.2.2 Índices de actividad y daño de la enfermedad

Con ayuda del médico reumatólogo se realizó la evaluación del índice de actividad clínica Mex-SLEDAI (Anexo 2) y el índice de cronicidad SLICC (Anexo 3) de acuerdo con los datos clínicos y bioquímicos de cada paciente con LEG al momento de la consulta médica.

Así también dentro de la evaluación de variables incluimos parámetros de la biometría hemática y niveles de complemento en pacientes que contaban con ese dato.

VII.11.2.3 Evaluación de la función renal

La tasa de filtración glomerular (TFG) expresada en mL/min/1.73 m² de superficie corporal se estimó con la ecuación CKD-EPI (del inglés, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) basada en los niveles de creatinina sérica (mg/dL) y se consideraron los parámetros de sexo, raza y edad (Levey *et al.*, 2009). De manera adicional se evaluaron variables de la química sanguínea como urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), BUN (mg/dL), minerales (calcio [mg/dL], cloro, potasio y sodio [mool/L]), proteínas totales (g/dL), albúmina (g/dL), globulinas (g/dL) y relación albúmina/globulina.

Así también se analizaron variables del examen general de orina y se crearon variables categóricas de proteinuria (≥ 50 mg/dL), hematuria, microalbuminuria y positividad a eritrocitos y leucocitos (medidos por campo observado al microscopio).

VII.11.2.4 Evaluación de exposición a la luz solar

Debido a que la exposición a la luz es un factor que puede influir en los niveles séricos de vitamina D, se realizó un cuestionario de evaluación a exposición a la luz solar, que se aplicó por llamada telefónica a algunas de las participantes que ya habían sido evaluadas y a las cuales no se les había aplicado el cuestionario, con lo que pudimos evaluar ese factor dentro de nuestras variables de estudio en el grupo de SC, el cual no ha sido considerado en diversos antecedentes (Anexo 11).

VII.11.3 Valoración del estado nutricional

VII.11.3.1 Evaluación del consumo dietético

La evaluación del consumo dietético macro y micronutricional se realizó mediante la recolección de tres registros de consumo de alimentos en 24 horas (2 de entre semana y 1 de fin de semana) (Anexo 12), los cuales fueron aplicados y verificados por un nutriólogo capacitado con apoyo del “álbum fotográfico de alimentos mexicanos” validado para población mexicana (Bernal-Orozco *et al.*, 2013) para la estimación

de la cantidad en gramos de los alimentos que las pacientes refirieron ingerir, acerca de los cuales se les preguntó el tipo o variedad y también sobre los aditivos utilizados en su preparación: un registro fue preguntado en el primer contacto con la participante del estudio. Los otros dos registros se les pidió que los llenaran 2 días cercanos a la fecha de la segunda visita para disminuir el sesgo de memoria, en la cual se corroboraron las cantidades señaladas para su conversión en gramos y la posible omisión de algunos alimentos consumidos o aditivos añadidos.

La evaluación del consumo de alimentos fuente de vitamina D, se realizó a partir de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semi-cuantitativo (dentro del Anexo 8 y 10) que se aplicó en la primera o segunda visita con el uso del “álbum fotográfico de alimentos mexicanos” (Bernal-Orozco *et al.*, 2013) para la estimación de cantidades en gramos. La frecuencia de consumo que se utilizó incluye 19 grupos de alimentos sobre los cuales el nutriólogo evaluador preguntó: los alimentos de ese grupo que consume de manera más frecuente, la frecuencia en días establecida con la que los consume tal como: a) Nunca, b) 1-3 veces al mes, c) 1 día a la semana, d) 2-4 días a la semana, e) 5-6 días a la semana y f) diario, así como la cantidad al día que consume de los alimentos que mencionó como mayormente consumidos en el respectivo grupo (considerando que no siempre consume todos en un mismo día, se preguntó cuáles llega a consumir en conjunto en un día para el cálculo del consumo promedio).

De los grupos de alimentos incluidos en la frecuencia de consumo se tomó la información referente a los grupos que contienen los principales alimentos fuentes de vitamina D tales como: “Lácteos” (leche, yogurt, queso y crema), “Huevo” (huevo de gallina) y “Pescados” (pescado fresco, atún, salmón). Para el cálculo del consumo promedio al día se tomó en cuenta la cantidad al día que la paciente refirió consumir y se dividió a su equivalente frecuencia de consumo en días mencionada.

El cálculo del contenido energético y nutrimental de los tres registros dietéticos se realizó con el software *Nutritionist Pro Diet* de *Axxya Systems* y con la información obtenida, se calculó el consumo promedio a partir de los tres registros dietéticos analizados. Previo a su captura en el software, los registros ya contenían las

cantidades de los alimentos especificados en gramos debido a que fueron aplicados con apoyo del álbum fotográfico; sin embargo, se realizó una segunda revisión para corroborar que las cantidades estuvieran en gramos; en caso de que se encontraran en una medida establecida (taza medidora, cucharada o cucharadita) o en pieza (como por ejemplo frutas, verduras, huevo y galletas) se tomó el peso estándar especificado en los cuadros de alimentos establecidos como el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (SMAE), así como las cantidades descritas en el álbum utilizado.

- ***Estimación de la adecuación del consumo nutrimental***

Dentro de la evaluación del consumo nutrimental, se evaluaron las frecuencias de pacientes con LEG y de SC que cumplían con el $\geq 100\%$ del VNR establecido para los distintos micronutrientes evaluados en población mexicana (NOM-051-SCFI/SSA1-2010 modificación 2020; Bourges *et al.*, 2008). En el caso de los macronutrientes, se evaluó que cumplieran con su requerimiento con base al rango de porcentaje de distribución recomendado para cada nutriente, que deben cubrir del total de su requerimiento energético (GET calculado con base a la tasa metabólica basal de cada paciente + 10% de efecto térmico de los alimentos + 10% de actividad física).

Las referencias de porcentajes de distribución considerados fueron: proteínas (15-20%), hidratos de carbono (55-63%), azúcares añadidos (<10%), grasa total (25-30%), grasa saturada (<7%), grasa monoinsaturada (<15%), grasa poliinsaturada (6-10%), grasas trans (<1%), ácidos grasos omega 3 (1-2%) y ácidos grasos omega 6 (5-8%). La referencia para colesterol fue <300 mg/día y para fibra dietética un consumo de 30 g/día (Fernández-Gaxiola *et al.*, 2015; Institute of Medicine; FAO, 2003).

VII.11.3.2 Evaluación antropométrica de los pacientes con LEG

Para la evaluación antropométrica y del metabolismo basal se utilizó una báscula digital de bio-impedancia modelo Tanita BC-549 Ironman, con capacidad de 150 kg e incremento de peso de 0.1 kg, con la cual obtuvimos diferentes parámetros que se tomaron en cuenta en la evaluación de las pacientes: 1) peso corporal, 2) porcentaje de grasa corporal, 3) masa muscular, 4) metabolismo basal, 5) edad metabólica y 6) grasa visceral.

Las pacientes fueron evaluadas con la menor ropa posible al momento de la evaluación: sin calzado, calcetines, ni objetos metálicos. La estatura se midió con un estadímetro fijo y las circunferencias de brazo, cintura y cadera con una cinta métrica metálica marca Lufkin; en las mediciones mencionadas se aplicaron los lineamientos de la Sociedad Internacional para el Avance de Cineantropometría (ISAK, del inglés *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*).

La circunferencia de la cintura se midió en el punto medio entre el margen costal y la cresta ilíaca en la línea axilar media en posición de pie al final de una espiración suave, y la circunferencia de la cadera se tomó alrededor de la porción más ancha de los glúteos (OMS, 2008).

La circunferencia de cintura se interpretó de acuerdo con los puntos de corte de la OMS para mujeres, como riesgo alto de anomalías metabólicas (≥ 80 cm) y riesgo bajo (< 80 cm). El índice cintura-cadera (IC-C: cintura cm /cadera cm) se calculó para estimar la distribución de grasa corporal en tipo androide (IC-C > 0.85) y ginecoide (IC-C < 0.85) (WHO, 2000a).

El índice de masa corporal (IMC) se interpretó de acuerdo con la NOM-043-A2-2012 basada en los criterios de la OMS (WHO, 2000) (Anexo 13). Para la interpretación del porcentaje de grasa corporal se utilizó como referencia los criterios establecidos para mujeres por rangos de edad (Gallagher *et al.*, 2000).

Las variables utilizadas dentro de la evaluación del exceso de peso y adiposidad tales como el IMC se consideraron dentro del análisis de niveles séricos de calcidiol y calcitriol debido a que el exceso de peso se ha descrito como un factor que puede influir en sus niveles séricos por el depósito que puede presentarse de vitamina D en tejido adiposo.

VII.11.4 Análisis de muestras sanguíneas

VII.11.4.1 Toma de muestra sanguínea

Con ayuno previo de 12 horas, se realizó la toma de muestra sanguínea venosa (20 mL) en la región antecubital de la participante, por personal capacitado en esta actividad, con material nuevo y estéril. La muestra se distribuyó en un tubo seco

para la obtención de suero y 3 tubos con anticoagulante EDTA (del inglés *ethylene diamine tetra acetate*) para obtención de DNA.

VII.11.4.2 Cuantificación de los niveles séricos de 25-(OH) D₃ y 1,25-(OH)₂ D₃

Se realizó mediante la técnica de ELISA (del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) de unión competitiva en fase sólida, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cuadro 3).

Cuadro 3. Especificaciones de los kits de ensayo ELISA

Metabolito y Kit	Rango de detección	Sensibilidad	Longitud de onda de detección
Human soluble 25-OH Vitamin D ELISA kit Eagle Biosciences	4 – 120 ng/mL	1.6 ng/mL	Medición fotométrica: 450 nm Longitud de onda de referencia: 620-650 nm
Human soluble 1,25-dihydroxyvitamin D ₃ ELISA kit Cusabio	1000 fmol/L-5000 fmol/L	<250 fmol/L	450 nm

- **Determinación de calcidiol (25 (OH) D₃) y calcitriol (1,25 (OH)₂ D₃)**

Fundamento de la técnica:

Se genera una reacción de unión competitiva entre los análogos del analito de interés que se encuentran marcados con biotina conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP, del inglés *horseradish peroxidase*) y el analito (ya sea calcidiol o calcitriol) sin marcar, presente en la muestra de suero, por los anticuerpos específicos para el metabolito de interés que recubren el fondo de los pocillos de la microplaca.

Como primer paso del análisis, los calibradores y las muestras de los pacientes se diluyen con el analito marcado con biotina y se agregan a los pocillos de la microplaca recubierta con anticuerpos monoclonales específicos para el analito de interés. Durante la incubación, una cantidad desconocida del analito presente en la muestra del paciente y una cantidad conocida del analito marcado con biotina, compiten por los sitios de unión de anticuerpos presentes en la microplaca. Posteriormente se realiza un lavado para eliminar los analitos que no se hayan unido. Para la detección del análogo del analito marcado con biotina que queda unido, se realiza una segunda incubación el conjugado enzimático conformado por

la enzima HRP y la estreptavidina, la cual presenta una alta afinidad por la biotina. En una tercera incubación se añade el sustrato cromogénico tetrametilbencidina (TMB), el cual es oxidado por la enzima HRP y se genera una reacción de color azul. La reacción se detiene con la adición de la solución de paro que contiene ácido sulfúrico (0.5 M), se produce un cambio de coloración a amarillo y la placa de microtitulación se lee a la longitud de onda apropiada (a 450 nm, con filtro de referencia de 630 o 650 nm). La intensidad del color es inversamente proporcional a la concentración de vitamina D (calcidiol o calcitriol) en la muestra.

- **Evaluación de la eficiencia de hidroxilación**

Para estimar la eficiencia en la conversión de calcidiol a calcitriol, se consideró evaluar la eficiencia de hidroxilación de la vitamina D, a partir de la relación de concentración sérica calcitriol/calcidiol (pg/ng) que puede representar la cantidad aproximada de picogramos de calcitriol que se producen por nanogramo de calcidiol (Pasquali *et al.*, 2015).

VII.11.5 Criterios de clasificación y definiciones

- **Interpretación de los índices de actividad clínica y daño de la enfermedad**

A partir del índice de actividad clínica Mex-SLEDAI, se categorizó a las pacientes con LEG en dos grupos: pacientes en remisión (Mex-SLEDAI <2) y pacientes con actividad clínica de la enfermedad (Mex-SLEDAI \geq 2).

Con base al índice de daño SLICC-ACR-DI se categorizó a las pacientes en dos grupos: pacientes sin daño (SLICC <1) y pacientes con daño (SLICC \geq 1).

- **Interpretación de la TFG**

La TFG (mL/min/1.73 m²) se clasificó de acuerdo con la estratificación de KDIGO (del inglés, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) del año 2012 también reportada en la guía de práctica clínica para el manejo de diabetes en enfermedad renal crónica del año 2020, en: G1 (normal o alta: \geq 90), G2 (disminución leve: 60-89), G3a (disminución leve a moderada: 45-59), G3b (disminución de moderada a severa: 30-44), G4 (disminución severa: 15-29) y G5 (insuficiencia renal: <15) ^(KDIGO, 2020).

- **Interpretación del consumo dietético de vitamina D**

El valor de referencia de la IDS de vitamina D se tomó de la Norma Oficial Mexicana 051 SCF1/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados, modificación 27/03/2020. De manera reciente se actualizó la IDS de vitamina D para población mexicana de 5 μ g/día a 10 μ g/día, debido a la deficiencia de niveles séricos de calcidiol que se han reportado en población Mexicana, dentro de la ENSANUT 2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) ^(Bourges et al., 2018), donde las mujeres en edad reproductiva evaluadas, presentaron una media de consumo de vitamina D de 2.56 μ g/día y de ellas el 36.8% presentó deficiencia sérica de calcidiol (8-20 ng/mL) y 49.8% insuficiencia (21-30 ng/mL). De manera adicional, la probabilidad de presentar esta deficiencia o insuficiencia de calcidiol fue mayor en mujeres con sobrepeso ^(Contreras-Manzano et al., 2017).

Dentro de los análisis estadísticos el consumo dietético de vitamina D se estratificó en terciles para cada grupo de estudio.

Los terciles del consumo total de vitamina D en pacientes con LEG considerando el aporte de la dieta y de suplementos en aquellas que refirieron su administración (calcitriol 0.25 µg/día o colecalciferol 400 UI/día equivalente a 10 µg/día) fueron: Rango de consumo bajo observado= T1 (0.28 µg/día a ≤2.412 µg/día), Rango de consumo intermedio observado= T2 (2.412 µg/día a ≤5.814 µg/día) y Rango de consumo alto observado= T3 (5.814 µg/día a 15.14 µg/día).

Los terciles del consumo dietético de vitamina D en SC fueron: Rango de consumo bajo observado= T1 (1.29 µg/día a ≤3.668 µg/día), Rango de consumo intermedio observado= T2 (3.668 µg/día a ≤5.488 µg/día) y Rango de consumo alto observado= T3 (5.488 µg/día a 17.88 µg/día).

- **Interpretación de los niveles séricos de calcidiol y calcitriol**

Los valores de corte para la interpretación de los niveles séricos de calcidiol fueron: Deficiencia (<20 ng/mL); Insuficiencia (≥20 a <30 ng/mL) y Suficiencia (≥30 ng/mL), de acuerdo a los puntos de corte reportados en la literatura (Holick, 2007; Celikbilek *et al.*, 2014).

Para el calcitriol, se utilizaron los valores de corte de referencia descritos de 15 a 60 pg/mL (Ovensen *et al.*, 2003; Euclides-Ávila *et al.*, 2007). Para los análisis estadísticos se estratificó a los niveles de calcitriol en terciles: Niveles séricos bajos de calcitriol= T1 (12.77 a ≤37.32 pg/mL); Niveles séricos promedio de calcitriol= T2 (>37.32 a ≤49.01 pg/mL) y Niveles séricos altos de calcitriol= T3 (> 49.01 a 156.2 pg/mL).

Cuadro 4. Valores de referencia para calcidiol y calcitriol

Metabolito	Valores de referencia
25-OH vitamina D (calcidiol) ^{a,b}	Suficiencia: ≥30 ng/mL Insuficiencia relativa: ≥20 to <30 ng/mL Deficiencia: <20 ng/mL
1,25-dihidroxitamina D ₃ (calcitriol) ^c	Normal: 15-60 pg/mL

^a Inseto kit EKISA Eagle Biosciences. ^bTorres del Pliego & Nogués-Solán, 2014. ^cÁvila *et al.*, 2007.

- **Puntos de corte de la relación de eficiencia de hidroxilación de la vitamina D**

La eficiencia de la hidroxilación de la vitamina D, evaluada de acuerdo con la relación calcitriol/calcidiol (pg/ng), para los análisis estadísticos se estratificó en terciles: Hidroxilación baja de calcidiol a calcitriol= T1 (0.54 a \leq 1.46 pg/ng); Hidroxilación promedio de calcidiol a calcitriol= T2 ($>$ 1.46 a \leq 2.36 pg/ng) y en Hidroxilación alta de calcidiol a calcitriol= T3 ($>$ 2.36 a 23.6 pg/ng).

VII.12 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los softwares STATA v15, y GraphPad Prism v8. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución no paramétrica y paramétrica de las variables continuas.

Las variables discontinuas nominales se expresaron como frecuencias y porcentajes; las variables continuas con distribución paramétrica se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y las variables no paramétricas se expresaron como medianas y percentiles 5-95.

Para el análisis inferencial, se utilizó la prueba de χ^2 para la comparación de frecuencias en variables discontinuas nominales. Para la comparación de variables cuantitativas paramétricas entre dos grupos se utilizó la prueba de *t* de *Student* y para más de dos grupos la prueba de ANOVA. Para la comparación de variables cuantitativas no paramétricas entre dos grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para más de dos grupos la prueba de Kruskal-Wallis.

Para evaluar la asociación y contribución de los niveles séricos de calcidiol y calcitriol, y la relación calcitriol/calcidiol a la actividad clínica y renal, se utilizaron modelos de regresión lineal y logística (coeficiente de regresión β , R^2 y OR). Para el análisis de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para variables continuas no paramétricas y el coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas paramétricas.

Las diferencias se consideraron como significativas con un valor de $p < 0.05$.

- **Análisis realizados**

Entre las pacientes con LEG y SC se realizó la comparación de: composición antropométrica, consumo macro y micronutricional, consumo cuantitativo de vitamina D y frecuencia de consumo semanal de alimentos fuentes de vitamina D.

Se realizó la comparación de los niveles séricos continuos de calcidiol y su estratificación en sus puntos de corte de referencia; los niveles séricos continuos de calcitriol y su estratificación en terciles; el valor continuo de la relación calcitriol/calcidiol y su estratificación en terciles acorde a: a) Grupo de estudio: pacientes con LEG vs. SC; b) Consumo dietético de vitamina D categorizado en terciles; c) IMC: con exceso de peso vs. sin exceso de peso; d) Mex-SLEDAI: actividad clínica de la enfermedad vs. remisión; e) SLICC: con daño vs. sin daño; f) Presencia de actividad renal; g) TFG clasificada en sus seis categorías; h) Administración de suplemento de vitamina D; i) Administración de antimaláricos y j) Administración de prednisona.

Así también se realizó la comparación de variables clínicas, de química sérica, biometría hemática y examen general de orina acorde a: a) Consumo dietético de vitamina D categorizado en terciles; b) Niveles de calcidiol categorizados en deficiencia, insuficiencia y suficiencia; c) Niveles de calcitriol categorizados en terciles; d) Relación calcitriol/calcidiol categorizada en terciles; e) Mex-SLEDAI: actividad clínica de la enfermedad vs. remisión; f) SLICC: con daño vs. sin daño; g) Presencia de actividad renal y h) TFG clasificada en sus seis categorías.

De manera adicional se realizó la comparación de los niveles séricos de calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol de acuerdo con el calcidiol estratificado por sus valores de referencia en deficiencia, insuficiencia y suficiencia considerando: a) Grupo de estudio: LEG vs. SC; b) Mex-SLEDAI: con actividad clínica vs. remisión y c) Presencia de actividad renal.

VIII. Resultados

En el presente estudio se evaluaron 228 mujeres de la misma área geográfica que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos: 157 pacientes diagnosticadas con LEG con una mediana de edad de 37 años y 71 mujeres saludables sin antecedentes de autoinmunidad en padres y abuelos consideradas dentro del grupo de sujetos control (SC) con una mediana de edad de 22 años.

Las pacientes con LEG evaluadas presentaron una mediana de tiempo de evolución de 6 años. De acuerdo con el puntaje del índice de actividad clínica Mex-SLEDAI, la mayoría presentó remisión clínica con una mediana de 0 y al estratificar el puntaje Mex-SLEDAI el 57% de las pacientes se encontró en remisión (Mex-SLEDAI <2) y el 43% con actividad clínica (Mex-SLEDAI >2). Respecto al perfil de anticuerpos 82% presentó positividad a anticuerpos antinucleares (ANAs) y 59% a anti-dsDNA (Cuadro 5).

Respecto al tratamiento administrado, el 51% refirió la administración de prednisona, con una mediana de dosis de 10 mg/día; el 45% cloroquina y el 31% hidroxicloroquina; seguido por fármacos con actividad inmunosupresora como la azatioprina en un 36% y el ácido micofenólico en un 25%. Con respecto a la administración de suplementos de vitamina D fue reportada en un 19%, con un 8% de administración de colecalciferol con una dosis de 400 UI/día y el 11% de calcitriol con una dosis de 0.25 µg/día (Cuadro 5).

Cuadro 5. Características clínicas de las pacientes con LEG

Variable	Valor (n=157)
Edad (años)^a	37 (20-59)
Tiempo de evolución (años)^a	6 (1-21)
< 5 años ^b	45 (66/147)
> 5 años ^b	55 (81/147)
SLICC^a	0 (0-4)
Mex-SLEDAI^a	0 (0-8)
Remisión (<2) ^b	57 (83/145)
Actividad (≥2) ^b	43 (62/145)
Actividad renal^b	31 (27/88)
Insuficiencia renal ^b	14 (12/83)
Tasa de filtrado glomerular (TFG)^a	103 (42.4-160)
G1: Normal o alta (≥90 mL/min) ^b	66 (74/111)
G2: Disminución leve (60-89 mL/min) ^b	26 (29/111)
G3a: Disminución leve a moderada (45-59 mL/min) ^b	1 (1/111)
G3b: Disminución moderada a severa (30-44 mL/min) ^b	2 (2/111)
G4: Severamente disminuido (15-29 mL/min) ^b	2 (2/111)
G5: Daño renal (<15 mL/min) ^b	3 (3/111)
ANAs ^b	82 (102/125)
Anti-dsDNA ^b	59 (38/64)
Calcio sérico (mg/dL) ^c	9.26±0.52
Urea sérica (mg/dL) ^a	29 (16-83)
Creatinina sérica (mg/dL) ^a	0.7 (0.46-1.83)
Ácido úrico (mg/dL) ^c	5.28±1.65
BUN (mg/dL) ^a	13.4 (7.53-38.6)
Albúmina sérica (g/dL) ^a	3.97 (3.02-4.67)
Prevalencia de tratamiento % (n)	
Prednisona ^b	51 (77/151)
Cloroquina ^b	45 (68/151)
Hidroxicloroquina ^b	31 (47/151)
Azatioprina ^b	36 (54/151)
Ácido micofenólico ^b	25 (37/149)
Suplementos de vitamina D^b	19 (17/91)
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	8 (7/91)
Calcitriol (0.25 µg/día) ^b	11 (10/91)

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5–p95). ^bDatos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), ^cDatos presentados en media ± desviación estándar.

Al realizar la evaluación de las características antropométricas de ambos grupos de estudio se observaron diferencias significativas en todas las variables analizadas. Las SC presentaron un estado nutricional saludable con valores de los parámetros evaluados dentro del rango de normalidad, en comparación del grupo de pacientes con LEG, en el cual el 54% presentó un valor de cintura por encima del recomendado (>80 cm), con una mediana de cintura de 82.5 cm, así como una distribución de grasa corporal tipo androide en el 66% de acuerdo con el índice cintura/cadera (ICC: ≥0.85), el cual se asocia con un riesgo cardiovascular mayor.

Al evaluar el índice de masa corporal (IMC) en las pacientes con LEG, se observó una mediana de 26.6 kg/m² clasificado como sobrepeso y al estratificarlas por este parámetro el 36% presentó sobrepeso y el 26% presentó obesidad (Cuadro 6).

Cuadro 6. Características antropométricas de las pacientes con LEG y SC

Variable	LEG n=157	SC n=71	Valor de p
Estado nutricional			
Estatura (cm) ^a	1.58±0.06	1.61±0.06	0.001
Peso (kg) ^b	66 (47.9-95.9)	55.1 (45.4-65.4)	<0.001
Masa muscular (kg) ^b	40.5 (35.8- 50.3)	39.1 (36.1- 43.7)	<0.01
Masa ósea (kg) ^b	2.2 (1.9-2.7)	2.1 (1.9-2.3)	<0.01
Grasa corporal (%) ^a	32.8±8.49	24.5±5.83	<0.001
Grasa visceral ^b	5 (1-11)	1 (1-3)	<0.001
Cintura (cm) ^b	82.5 (66.1-104)	69.1 (61-77.7)	<0.001
Saludable (<80 cm) ^c	46 (42/91)	100 (71/71)	<0.001
Alterada (≥80 cm) ^c	54 (49/91)	0 (0/71)	
Cadera (cm) ^b	100 (86.8- 119.8)	95 (85.5- 103)	<0.001
ICC ^b	0.82 (0.73-0.92)	0.73 (0.66-0.79)	<0.001
Distribución de grasa corporal % (n)			<0.001
Androide (ICC ≥0.85) ^c	66 (60/91)	0 (0/71)	
Ginecoide (ICC <0.85) ^c	34 (31/91)	100 (71/71)	
Circunferencia de brazo (cm) ^b	29.7 (22-40)	26 (22.5-29.7)	<0.001
IMC (kg/m ²) ^b	26.6 (19.3- 37.5)	21.3 (18.4- 24.2)	<0.001
Clasificación del IMC % (n)			<0.001
Peso bajo (<18.5) ^c	4 (6/147)	6 (4/71)	
Normopeso (18.5–24.9) ^c	33 (49/147)	93 (66/71)	
Sobrepeso (25–29.9) ^c	36 (53/147)	1 (1/71)	
Obesidad (>30) ^c	26 (39/147)	0 (0/71)	

^a Datos presentados en promedio ± desviación estándar, prueba t de Student. ^b Datos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann–Whitney. ^c Datos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 . Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas.

Dentro de la evaluación del estado nutricional, también se comparó el consumo energético y nutricional de 84 pacientes con LEG y de 68 SC. Se observó de manera significativa en las pacientes con LEG un consumo menor de energía, proteínas, grasa total, colesterol, grasa saturada, grasa monoinsaturada, grasa poliinsaturada, ácidos grasos omega 3 y omega 6, en comparación de las SC (Cuadro 7).

Así también, se observaron diferencias significativas en el porcentaje de distribución de hidratos de carbono y de azúcares añadidos, los cuales fueron mayores en las pacientes con LEG, así como en los porcentajes de distribución de grasa total, grasa saturada, grasa monoinsaturada y ácidos grasos omega 3 los cuales fueron más altos en las SC. En ambos grupos, el porcentaje de distribución de grasa total y

grasa saturada fue mayor al porcentaje recomendado, mientras que los de grasa poliinsaturada, ácidos grasos omega 3 y omega 6 fueron menores al porcentaje de referencia (Cuadro 7).

Cuadro 7. Consumo de energía y de macronutrientos en las pacientes con LEG y SC

Nutriente	Pacientes LEG (n=157) (U/día)	SC (n=71) (U/día)	Valor de p	Consumo recomendado (U/día)*
Energía (calorías) ^a	1586 ±435	1882±470	<0.001	LEG:1564 (1375-1992) SC: 1550 (1399-1726)
Proteínas (g) ^b	63.1 (38.1-107)	76.9 (50.7-130)	<0.001	
Distribución proteínas (%) ^b	16.4 (12.3-22.8)	17.1 (11.6-23.3)	0.38	15% a 20%
Hidratos de carbono (g) ^b	207 (127-334)	201 (117-305)	0.49	
Distribución hidratos de carbono (%) ^a	52.5±8.19	45.2±7.34	<0.001	55% a 63%
Azúcares añadidos (g) ^b	14.0 (0.83-67.4)	6.1 (0-29.9)	<0.001	
Distribución azúcares añadidos (%) ^b	3.68 (0.42-15.5)	1.49 (0-5.53)	<0.001	<10%
Grasa total (g) ^b	47.7 (30.7-94.4)	74.2 (39.8-118)	<0.001	
Distribución grasa total (%) ^a	30.5±5.89	35.8±5.38	<0.001	25% a 30%
Colesterol (mg) ^b	179 (60.9-414)	226 (107-441)	<0.001	<300 mg*
Grasa saturada (g) ^b	15.9 (7.62-28.1)	23.2 (13.5-38.4)	<0.001	
Distribución grasa saturada (%) ^a	9.61±2.56	11.8±2.64	<0.001	<7%
Grasa monoinsaturada (g) ^b	14.5 (8.25-31.1)	22.7 (10.5-36.2)	<0.001	
Distribución grasa monoinsaturada (%) ^b	8.89 (5.88-13.4)	11.6 (6.05-15.0)	<0.001	<15%
Grasa poliinsaturada (g) ^b	10.1 (5.02-23.1)	13.4 (5.45-28.4)	0.001	
Distribución grasa poliinsaturada (%) ^b	6.03 (3.22-10.6)	6.46 (2.80-11.4)	0.24	6% a 10%
Grasas trans (g) ^b	0.51 (0.03-1.52)	0.57 (0.1-1.51)	0.42	
Distribución grasas trans (%) ^b	0.26 (0.02-0.72)	0.28 (0.05-0.66)	0.53	<1%
Ácidos grasos omega 3 (g) ^b	0.57 (0.32-2.1)	0.97 (0.36-2.3)	<0.001	
Distribución omega 3 (%) ^b	0.34 (0.21-0.77)	0.45 (0.22-1.21)	<0.001	1% a 2%
Ácidos grasos omega 6 (g) ^b	7.44 (3.89-17.6)	9.4 (4.06-20.4)	0.01	
Distribución omega 6 (%) ^b	4.69 (2.49-8.85)	4.61 (2.14-9.19)	0.98	5% a 8%
Fibra dietética (g) ^b	20.1 (11.1-35.3)	19.3 (10.6-36.7)	0.90	30 g

^aDatos reportados en promedio ± desviación estándar, prueba t de student. ^bDatos reportados en mediana (p5-p95), prueba U de Mann-Whitney. U/día: consumo promedio al día de cada nutriente con base a 3 registros dietéticos. El consumo de energía recomendado se calculó con base al requerimiento calórico total (GET+10% actividad física+10% ETA) de cada grupo de estudio. **Referencias:** Fernández-Gaxiola *et al.*, 2015. Las referencias de porcentaje de distribución se tomaron con base al promedio del rango recomendado de la ingesta calórica total en una dieta equilibrada. *FAO, 2003.

Respecto al consumo micronutricional, en ambos grupos de estudio se observó un consumo menor al VNR de varios nutrientes, principalmente de vitamina E, ácido pantoténico (B5), biotina (B7), folato (B9), vitamina K, potasio, hierro y yodo, con un consumo menor de estos nutrientes de manera significativa en las pacientes con LEG (Cuadro 8).

Particularmente, las pacientes con LEG también presentaron un consumo menor al recomendado de calcio y zinc, de los cuales las SC si cumplieron o tuvieron un consumo cercano al valor de referencia. Respecto a otros nutrientes de los cuales

en ambos grupos se observó una mejor adecuación en su consumo, tales como riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), cobalamina (B12), fósforo, magnesio, zinc y selenio, las pacientes con LEG presentaron significativamente un consumo menor en comparación de las SC (Cuadro 8).

Al evaluar el consumo dietético de vitamina D, contemplando también la cantidad adquirida a partir de suplementos de vitamina D en forma de colecalciferol (400 UI/día equivalente a 10 µg/día) y de calcitriol (0.25 µg/día) en las pacientes con LEG, se observó una tendencia de un consumo menor en las pacientes con LEG (3.68 µg/día [0.42-11.7]) en comparación de las SC (4.24 µg/día [1.82-10.1]) ($p=0.05$) (Cuadro 8).

Cuadro 8. Consumo de vitaminas y minerales en las pacientes con LEG y SC

Nutriente	Consumo pacientes LEG (n=157) (U/día)	Consumo SC (n=71) (U/día)	Valor de p	Consumo recomendado (U/día)*
Vitaminas				
Vitamina A (µg RE) ^a	460 (115-1945)	540 (255-1433)	0.09	568
Vitamina C (mg) ^a	92.8 (14.1-324)	101 (35-299)	0.53	60
Vitamina D (µg) ^a	3.68 (0.42-11.7)	4.24 (1.82-10.1)	0.05	10
Vitamina E (mg) ^a	1.04 (0.05-4.59)	2.71 (0.14-9.75)	<0.001	11
Vitamina K (µg) ^a	30.6 (11.8-107)	44.5 (16.2-206)	<0.01	78
Tiamina/B1 (mg) ^b	1.12±0.41	1.26 ±0.41	<0.01	0.8
Riboflavina/B2 (mg) ^a	1.16 (0.52-2.33)	1.58 (0.95-2.24)	<0.001	0.84
Niacina/B3 (mg) ^a	13.7 (7.98-23.5)	15.7 (8.47-28.3)	<0.01	11
Ácido pantoténico/B5 (mg) ^a	2.83 (1.28-5.92)	3.7 (1.79-5.46)	<0.01	4
Piridoxina/B6 (mg) ^a	1.49 (0.67-2.43)	1.7 (1.0-3.0)	<0.01	0.93
Biotina/B7 (µg) ^a	11.2 (2.10-27.6)	15.7 (5.4-32.3)	<0.001	30**
Folato/B9 (µg) ^a	227 (104-416)	245 (126-482)	0.22	380
Cobalamina/B12 (µg) ^a	2.57 (1.03-6.90)	3.54 (1.68-6.82)	<0.001	2.1
Minerales				
Sodio (mg) ^a	1760 (901-3809)	2593 (1639-4441)	<0.001	≤1600**
Potasio (mg) ^a	2238 (1116-3898)	2718 (1404-4036)	<0.001	3500***
Calcio (mg) ^a	745 (344-1426)	963 (531-1732)	<0.001	900
Fósforo (mg) ^a	1153 (680-1945)	1354 (779-2063)	0.01	664
Hierro (mg) ^a	10.1 (6.12-19.4)	11.4 (7.4-19.1)	0.01	17
Magnesio (mg) ^a	270 (154-457)	315 (181-511)	0.05	248
Zinc (mg) ^a	8.17 (4.94-13)	10.1 (5.5-16.8)	<0.001	10
Selenio (µg) ^a	70.1 (31.4-130)	88.7 (43.7-161)	<0.001	41
Cobre (mg) ^a	1.12 (0.69-1.99)	1.24(0.72-1.8)	0.31	0.65
Yodo (µg) ^a	0.87 (0-60.3)	6.02 (0.1-67.3)	<0.001	150

^aDatos reportados en mediana (p5-p95), prueba U de Mann-Whitney. ^bDatos reportados en promedio ± desviación estándar, prueba t de student. U/día: consumo promedio al día de cada nutrimento con base a 3 registros dietéticos. Consumo de vitamina D en pacientes con LEG contemplando también la suplementación con colecalciferol (400 UI/día equivalente a 10 µg/día) y de calcitriol (0.25 µg/día). **Referencias:** *IDR/RDA/IDS NOM-051-SCFI/SSA1-2020-MEX/Bourges *et al.*, 2008; ** Fernández-Gaxiola *et al.*, 2015; ***IDR, *Institute of Medicine*.

Para complementar los análisis anteriores, se compararon las frecuencias de pacientes con LEG y SC que lograban cubrir el consumo de energía, fibra, macronutrientes, vitaminas y minerales con base a las recomendaciones de su consumo para población mexicana. De manera significativa hubo una frecuencia menor de pacientes con LEG que tuvieron un consumo suficiente de energía respecto a su requerimiento considerando su gasto energético total, en comparación de las SC (23% vs. 26%; $p < 0.001$) (Figura 9).

En las pacientes con LEG se observó de manera significativa una frecuencia menor de un consumo suficiente con base a los porcentajes de distribución de consumo recomendados, de proteínas ([15-20% del GET]= 28 vs. 38%; $p = 0.001$) y de grasa poliinsaturada ([6-10% del GET]= 30% vs. 22%; $p < 0.01$), así como una frecuencia mayor de consumo suficiente de grasa total ([25-30% del GET]=15% vs. 6%; $p < 0.001$) y una tendencia de una menor adecuación en el consumo de omega 3 ([1-2% del GET]= 4% vs. 12%; $p = 0.08$) en comparación de las SC (Figura 9).

Así también se observó una frecuencia más alta de pacientes con LEG que tuvieron un consumo de acuerdo con la recomendación de grasa monoinsaturada ([<15% del GET]= 84% vs. 62%; $p < 0.01$), grasa saturada ([<7% del GET]= 33% vs. 3%; $p < 0.001$) y de colesterol total ([<300 mg]= 84% vs. 68%; $p = 0.01$) en comparación de las SC. Respecto al consumo de azúcares añadidos se observó una frecuencia menor de pacientes con LEG que tuvieron un consumo con base al porcentaje de distribución recomendado ([<10% del GET]= 61% vs. 81%; $p < 0.01$) (Figura 9).

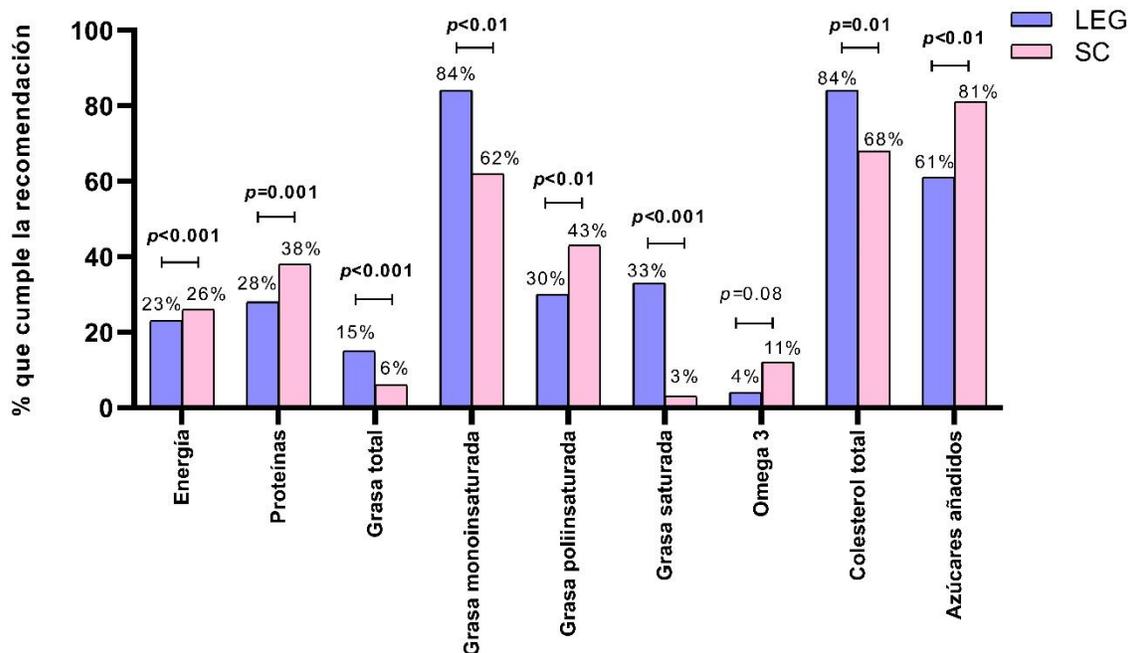


Figura 9. Frecuencia del cumplimiento de los requerimientos de energía y macronutrientos en pacientes con LEG vs. SC.

Datos proporcionados en porcentajes, prueba χ^2 . Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro. **SC**: sujetos control. **LEG**: pacientes con LEG. Referencias para la interpretación: Energía (GET=gasto energético basal + 10% efecto térmico de los alimentos+10% actividad física); Proteínas (15-20% del GET); Grasa total (25-30% del GET); Grasa monoinsaturada (<15% del GET); Grasa poliinsaturada (6-10% del GET); Grasa saturada (<7% del GET); Omega 3 (1-2% del GET); Colesterol total (<300 mg/día); Azúcares añadidos (<10% del GET).

Las pacientes con LEG presentaron una frecuencia menor de cumplimiento del VNR establecido de diversas vitaminas como la tiamina ([0.8 mg/día]= 74% vs. 91%; $p < 0.001$), riboflavina ([0.84 mg/día]= 82% vs. 97%; $p < 0.01$), niacina ([11 mg/día]= 72% vs. 87%; $p < 0.01$), piridoxina ([0.93 mg/día]= 81% vs. 97%; $p < 0.01$) y cobalamina ([2.1 μ g/día]= 65% vs. 88%; $p = 0.001$) y una tendencia en ácido pantoténico ([4 mg/día]= 25% vs. 39%; $p = 0.06$) en comparación de las SC. De manera particular sobre el consumo de vitamina D no se observó diferencia significativa, con una frecuencia mayor de pacientes con LEG que lograron la IDS de 10 μ g/día (12% vs. 7%; $p = 0.33$) (Figura 10).

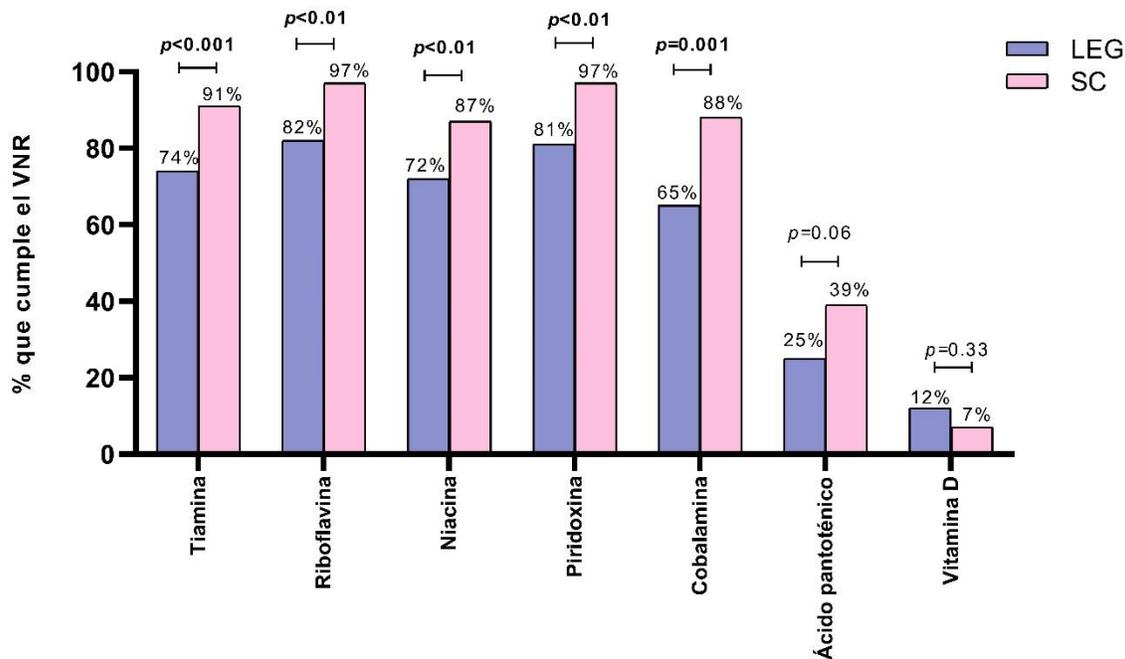


Figura 10. Frecuencia del cumplimiento de los VNR de vitaminas en pacientes con LEG vs. SC.

Datos proporcionados en porcentajes, prueba χ^2 . Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro. **SC**: sujetos control. **LEG**: pacientes con LEG. Referencias para la interpretación: Tiamina (0.8 mg/día); Riboflavina (0.84 mg/día); Niacina (11 mg/día); Piridoxina (0.93 mg/día); Cobalamina (2.1 μ g/día); Ácido pantoténico (4 mg/día); Vitamina D (10 μ g/día).

Respecto al consumo de minerales, se observó de manera significativa que una frecuencia mayor de pacientes con LEG tuvo un consumo de sodio de acuerdo con la ingesta recomendada ($[\leq 1600 \text{ mg/día}] = 44\% \text{ vs. } 34\%$; $p < 0.001$) en comparación de las SC. Sin embargo, se observó una frecuencia menor de pacientes con LEG que lograron cubrir la ingesta recomendada de calcio ($[900 \text{ mg/día}] = 34\% \text{ vs. } 64\%$; $p < 0.001$), zinc ($[10 \text{ mg/día}] = 30\% \text{ vs. } 49\%$; $p = 0.01$) y potasio ($[3500 \text{ mg/día}] = 8\% \text{ vs. } 16\%$; $p = 0.15$) (Figura 11).

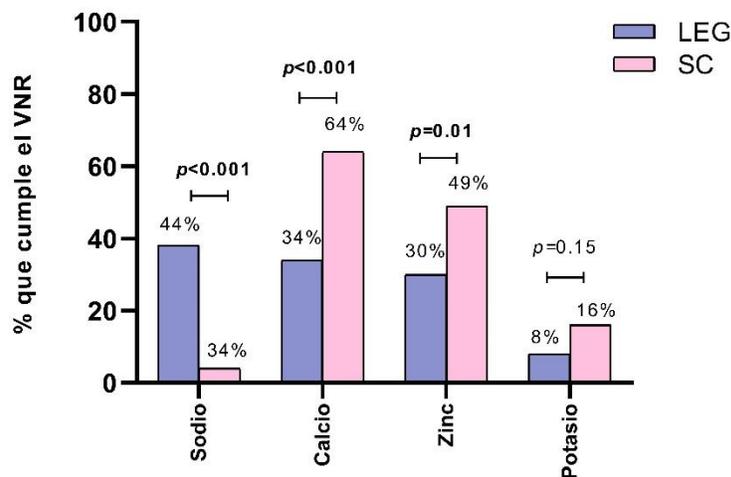


Figura 11. Frecuencia del cumplimiento de los VNR de minerales en pacientes con LEG vs. SC

Datos proporcionados en porcentajes, prueba χ^2 . Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro. **SC**: sujetos control. **LEG**: pacientes con LEG. Referencias para la interpretación: Sodio (≤ 1600 mg/día); Calcio (900 mg/día); Zinc (10 mg/día); Potasio (3500 mg/día).

De manera adicional en los pacientes con LEG y SC, se evaluó la frecuencia de consumo semanal de los principales grupos de alimentos fuente de vitamina D, tales como lácteos (leche, yogurt, crema y queso), huevo y pescados (pescado fresco, atún y salmón). Se observaron diferencias significativas en la frecuencia de consumo de lácteos, los cuales fueron consumidos principalmente con una frecuencia de ≥ 5 días a la semana por (LEG= 63% vs. SC= 62%), seguido de 2-4 veces por semana (LEG=30% vs. SC=34%). De manera adicional 4% de las SC refirió nunca consumir lácteos y un 7% de las pacientes con LEG refirió consumirlos <2 veces a la semana (Figura 12).

Respecto al consumo de huevo se observaron diferencias significativas, con un consumo más frecuente reportado de ≥ 5 veces a la semana en las SC (24%) en comparación de las pacientes con LEG (9%). Principalmente en ambos grupos se reportó una frecuencia de consumo de 2-4 veces a la semana (LEG=50% vs. SC=50%), seguido de <2 veces a la semana (LEG=34% vs. SC=22%) (Figura 12).

No se observaron diferencias respecto al consumo de pescados, del cual la frecuencia de consumo mayor reportada por ambos grupos de estudio fue <2 veces

a la semana (LEG= 71% vs. SC= 56%) y de 2-4 a veces por semana en un mayor porcentaje en las SC (30%) en comparación de las pacientes con LEG (15%) (Figura 12).

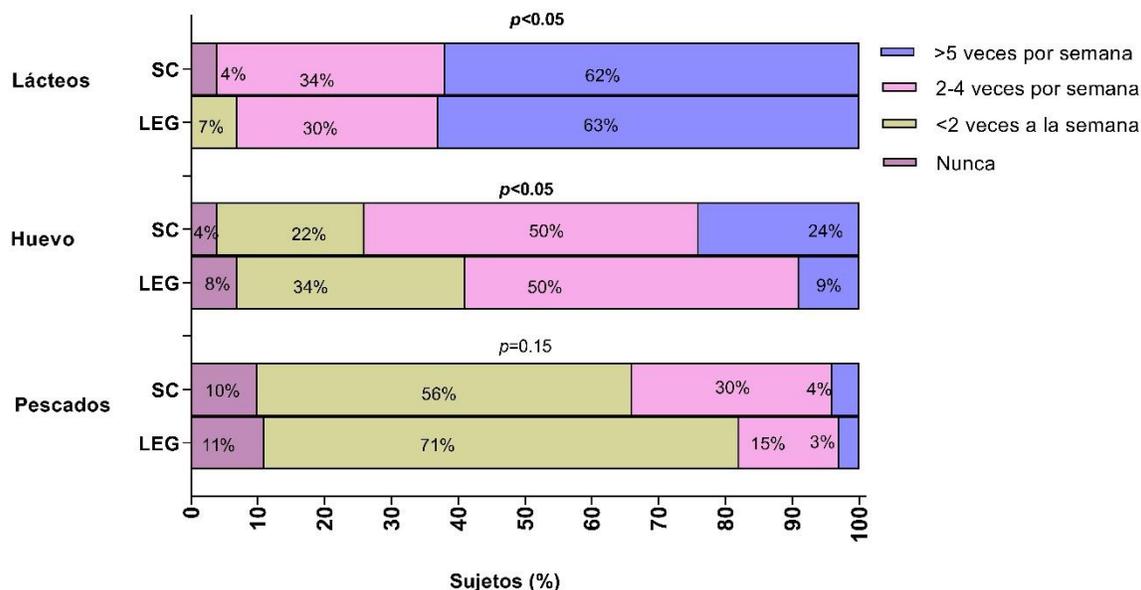


Figura 12. Frecuencia de consumo de alimentos fuentes de vitamina D en pacientes con LEG vs. SC

Datos proporcionados en porcentajes, prueba χ^2 . Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro. **SC:** sujetos control. **LEG:** pacientes con LEG. Alimentos contemplados dentro del análisis: **Lácteos:** leche, yogurt, crema y queso. **Huevo:** huevo. **Pescados:** pescado fresco, atún, salmón.

Se cuantificaron los niveles séricos de calcidiol y calcitriol en los pacientes con LEG y SC evaluados. Se observaron niveles de calcidiol significativamente más bajos en las pacientes con LEG (21.2 ng/mL) en comparación de las SC (24.5 ng/mL) ($p < 0.001$) clasificados como niveles insuficientes en ambos grupos (Cuadro 9; Figura 13a). Al estratificar el calcidiol por sus valores de referencia se observó de manera significativa una frecuencia mayor de deficiencia sérica (< 20 ng/mL) en las pacientes (LEG= 45% vs. SC= 18%) y una frecuencia mayor de suficiencia sérica (30-50 ng/mL) en SC (LEG= 17% vs SC= 23%) ($p < 0.01$) (Cuadro 9).

Respecto a los niveles séricos de calcitriol, se observaron niveles más altos en las pacientes con LEG (46.8 pg/mL) en comparación de las SC (38.1 pg/mL) $p < 0.001$, los cuales se encontraron en ambos grupos dentro del rango de normalidad (15-60 pg/mL) (Cuadro 9, Figura 13b). En la estratificación del calcitriol por terciles se

observó de manera significativa una frecuencia mayor de pacientes con LEG dentro del tercil con los valores más altos de calcitriol observados en la muestra (T3 [>49.01 a 156.2 pg/mL] LEG= 33.3% vs. SC: 4%), mientras que las SC presentaron una frecuencia mayor de niveles de calcitriol dentro del tercil con los valores más bajos (T1 [12.77 a ≤ 37.32 pg/mL] LEG= 33% vs. SC=52%) ($p < 0.001$) (Cuadro 9).

Para estimar la eficiencia en la conversión de calcidol a calcitriol, se consideró evaluar la relación de concentración sérica calcitriol/calcidol (pg/ng), parámetro del cual se observó de manera significativa un valor más alto en las pacientes con LEG (2.16 pg/ng) en comparación de las SC (1.46 pg/ng) ($p < 0.001$) (Cuadro 9, Figura 13c).

Al estratificar la relación calcitriol/calcidol en terciles, las pacientes con LEG presentaron una frecuencia mayor de valores dentro del tercil de una hidroxilación alta de calcidol a calcitriol (T3 [>2.36 to 23.6 pg/ng] LEG=45% vs. SC=7%) en comparación de las SC quienes presentaron una frecuencia mayor dentro del tercil de una hidroxilación baja (T1 [0.54 to ≤ 1.46 pg/ng] LEG=25% vs. 51%) ($p < 0.001$) (Cuadro 9).

Cuadro 9. Niveles séricos de calcidol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en pacientes con LEG y SC

Variable	LEG n=157	SC n=71	Valor de p
Calcidol (ng/mL) ^a	21.2 (5.09-40.4)	24.5 (15.5-43.6)	0.001
Calcidol categorizado % (n)			<0.01
Suficiencia (≥ 30 ng/mL) ^b	17 (27/156)	23 (16/71)	
Insuficiencia (≥ 20 a < 30 ng/mL) ^b	38 (59/156)	59 (42/71)	
Deficiencia (< 20 ng/mL) ^b	45 (70/156)	18 (13/71)	
Calcitriol (pg/mL) ^a	46.8 (22.1-103)	38.1 (21.8-51.5)	<0.001
Terciles del calcitriol % (n)			<0.001
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	33.3 (51/153)	4 (3/71)	
T2 (>37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) ^b	33.3 (51/153)	44 (31/71)	
T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) ^b	33.3 (51/153)	52 (37/71)	
Relación calcitriol/calcidol (pg/ng) ^a	2.16 (0.73-10.5)	1.46 (0.72-2.57)	<0.001
Terciles relación calcitriol/calcidol % (n)			<0.001
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	45 (69/152)	7 (5/71)	
T2 (>1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) ^b	30 (45/152)	42 (30/71)	
T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng) ^b	25 (38/152)	51 (36/71)	

^a Datos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann-Whitney. ^b Datos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 . Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas.

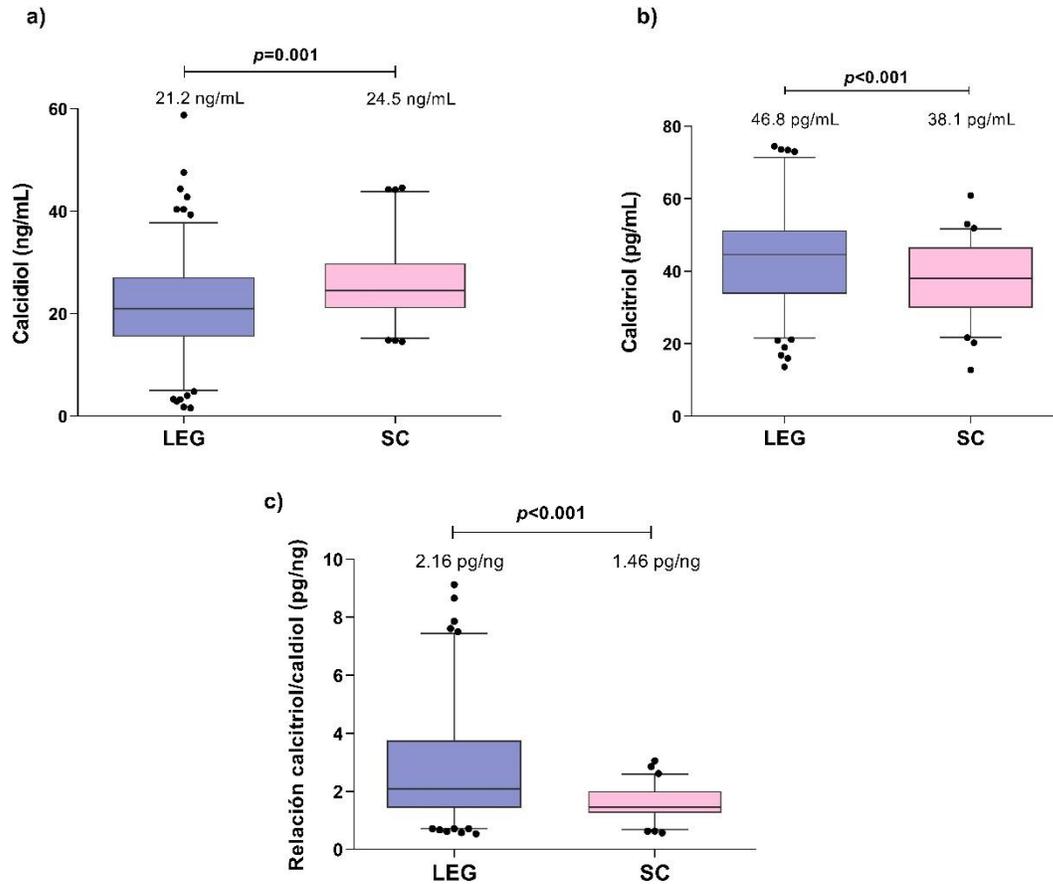


Figura 13. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en pacientes con LEG vs. SC

a) Niveles séricos de calcidiol (ng/mL) en pacientes con LEG y SC **b)** Niveles séricos de calcitriol (pg/mL) en pacientes con LEG y SC **c)** Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng). Prueba U de Mann-Whitney. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

Posteriormente, se realizó un subanálisis de los niveles séricos de calcitriol y la relación de hidroxilación calcitriol/calcidiol estratificados de acuerdo con los valores de referencia de calcidiol de deficiencia, insuficiencia y suficiencia.

En el grupo de pacientes con LEG con deficiencia sérica de calcidiol se observaron valores más altos de calcitriol (51.7 pg/mL, $p < 0.01$), una frecuencia mayor dentro del tercil 3 con los valores más altos de calcitriol (51%, $p < 0.01$), una conversión de calcidiol a calcitriol más alta (4.0 pg/ng, $p < 0.001$) y una frecuencia mayor dentro del tercil 3 de una hidroxilación alta (85%, $p < 0.001$), en comparación de las pacientes con LEG con insuficiencia y suficiencia de calcidiol. Al valorar los niveles séricos de Ca^+ se observaron niveles más altos en pacientes con LEG con suficiencia sérica

de calcidiol (9.6 mg/dL, $p < 0.01$) en comparación de las pacientes con insuficiencia y deficiencia (Cuadro 10).

Cuadro 10. Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG

Variable	Calcidiol categorizado pacientes LEG			Valor de p
	Deficiencia (<20 ng/mL) n=67	Insuficiencia (≥ 20 a <30 ng/mL) n=58	Suficiencia (≥ 30 ng/mL) n=27	
Calcitriol (pg/mL)^a	51.7 (32.6-109)	43.9 (21.1-97.5)	44.5 (22.1-73.6)	<0.01
Terciles del calcitriol % (n)				<0.01
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	51 (34/67)	22 (13/58)	15 (4/27)	
T2 (>37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) ^b	27 (18/67)	38 (22/58)	41 (11/27)	
T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) ^b	22 (15/67)	40 (23/58)	44 (12/27)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	4.0 (1.78-18)	1.79 (0.84-4.51)	1.14 (0.58-2.24)	<0.001
Terciles relación calcitriol/calcidiol % (n)				<0.001
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	85 (57/67)	19 (11/58)	4 (1/27)	
T2 (>1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) ^b	13 (9/67)	53 (31/58)	18 (5/27)	
T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng) ^b	2 (1/67)	28 (16/58)	78 (21/27)	
Calcio (mg/dL)^a	8 (7.7-9.3)	9.25 (8.6-9.9)	9.6 (9.2-10.1)	<0.01

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba Kruskal-Wallis. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n , prueba χ^2 .

Al realizar el análisis en el grupo de SC, de manera significativa se observó un valor más alto de la relación calcitriol/calcidiol (2.1 pg/ng, $p < 0.001$) y una frecuencia mayor dentro del tercil tres de hidroxilación alta (T3= 31%) en las SC con deficiencia sérica de calcidiol en comparación de las SC con insuficiencia y suficiencia (Cuadro 11).

Cuadro 11. Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificadas por los valores de referencia de calcidiol en SC

Variable	Calcidiol categorizado SC			Valor de p
	Deficiencia (<20 ng/mL) n=13	Insuficiencia (≥ 20 a <30 ng/mL) n=42	Suficiencia (≥ 30 ng/mL) n=16	
Calcitriol (pg/mL)^a	41.5 (21.7-51.9)	37.3 (23.3-51.5)	42.1 (22.8-50.3)	0.90
Terciles del calcitriol % (n)				0.65
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	8 (1/13)	5 (2/42)	0 (0/16)	
T2 (>37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) ^b	46 (6/13)	38 (16/42)	56 (9/16)	
T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) ^b	46 (6/13)	57 (24/42)	44 (7/16)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	2.1 (1.46-3.05)	1.52 (0.91-2.21)	1.14 (0.57-1.43)	<0.001
Terciles relación calcitriol/calcidiol % (n)				<0.001
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	31 (4/13)	2 (1/42)	0 (0/16)	
T2 (>1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) ^b	61 (8/13)	53 (22/42)	0 (0/16)	
T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng) ^b	8 (1/13)	45 (19/42)	100 (16/16)	

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba Kruskal-Wallis. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n , prueba χ^2 .

De manera complementaria a lo anterior, se realizó la comparación de los niveles de calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol estratificados de acuerdo con los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG vs. SC. De manera significativa, las pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol presentaron valores más altos de calcitriol en comparación de las SC que también presentaban deficiencia de calcidiol (51.7 [30.3-110] pg/mL vs. 41.5 [21.7-51.9] pg/mL; $p<0.01$) y lo mismo se observó en pacientes con LEG vs. SC que presentaron insuficiencia de calcidiol (43.9 [21.1-99.5] pg/mL vs. 37.3 [20.7-52.8] pg/mL; $p=0.01$). Sin embargo, en el rango de suficiencia de calcidiol se observaron valores similares de calcitriol entre ambos grupos (Figura 14a).

Relacionado a lo anterior también se observó valores más altos de la relación calcitriol/calcidiol en las pacientes con LEG vs. SC con deficiencia de calcidiol (4.02 [1.74-19.2] pg/ng vs. 2.08 [1.46-3.05] pg/ng; $p<0.001$) y también en quienes tuvieron insuficiencia de calcidiol (1.79 [0.83-4.54] pg/ng vs. 1.52 [0.80-2.24] pg/ng; $p=0.04$), sin diferencias significativas de la relación calcitriol/calcidiol entre pacientes con LEG y SC que presentaron suficiencia de calcidiol (Figura 14b).

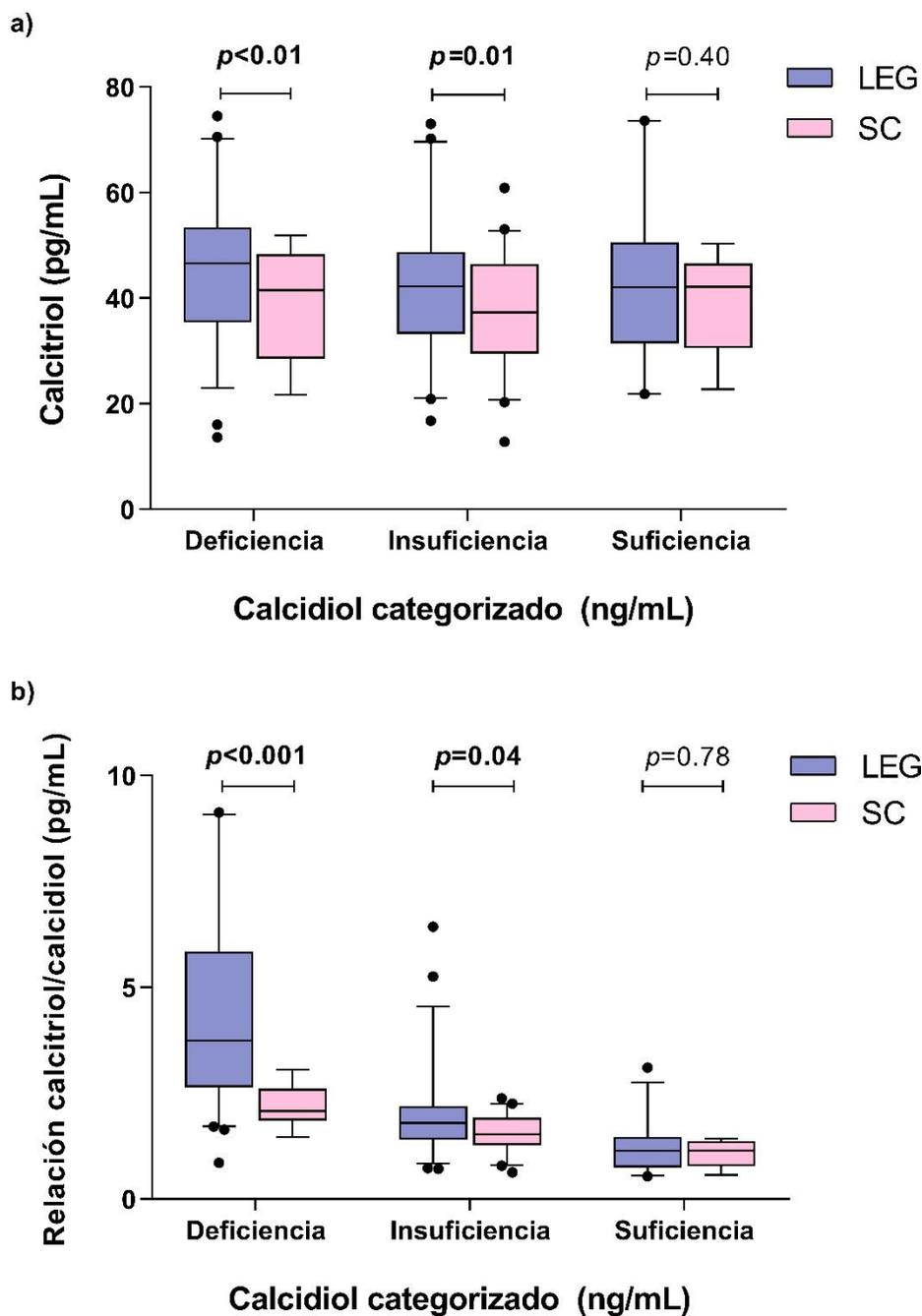


Figura 14. Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG vs. SC

a) Niveles séricos de calcitriol en pacientes con LEG vs. SC estratificados por los valores de referencia de calcidiol; **b)** Relación calcitriol/calcidiol en pacientes con LEG vs. SC estratificados por los valores de referencia de calcidiol. Prueba U de Mann-Whitney. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

Posteriormente se compararon los niveles séricos de calcidiol, de calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol, así como algunas variables clínicas y antropométricas, de acuerdo con los terciles de consumo de vitamina D de las pacientes con LEG (considerando la cantidad obtenida de la dieta y de suplementos) y de las SC, calculados de manera particular para cada grupo.

En las pacientes con LEG no se observaron diferencias significativas y ninguna tendencia en los niveles de calcidiol, calcitriol ni en la relación de eficiencia de hidroxilación de acuerdo a su consumo de vitamina D. Respecto a variables bioquímicas, se observó una tendencia de valores más altos de urea en las pacientes con un consumo más bajo de vitamina D (T1=34.2 mg/dL) en comparación de las pacientes con LEG que tuvieron un consumo más alto (T2= 25.2 mg/dL y T3= 27 mg/dL) ($p=0.05$) (Cuadro 12).

También se observó de manera significativa un valor más alto del BUN en las pacientes con LEG con un consumo más bajo de vitamina D (T1=15.9 mg/dL) en comparación de las pacientes de los terciles de un consumo mayor (T2=11.8 mg/dL y T3=12.6 mg/dL) ($p=0.02$). Respecto a las variables antropométricas no se observaron diferencias significativas (Cuadro 12).

Cuadro 12. Variables del metabolismo de la vitamina D, clínicas y del estado nutricional de acuerdo a los terciles del consumo total de vitamina D en pacientes con LEG

Variable	Terciles del consumo total de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$) en LEG			Valor de p
	T1 (0.280 a \leq 2.412) n=28	T2 (2.412 a \leq 5.814) n=28	T3 (5.814 a 15.14) n=28	
Calcidiol (ng/mL) ^a	26.1 (3.98-58.8)	22.5 (6.03-39.3)	24.7 (14.2-42.8)	0.52
Calcitriol (pg/mL)^a	45.8 (20.9-54.4)	45.1 (31.6-51.7)	42.8 (24.8-50.9)	0.32
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	1.62 (0.73-11.1)	1.91 (1.11-8.66)	1.61 (0.71-2.97)	0.28
Variables bioquímicas				
Urea (mg/dL) ^a	34.2 (22.9-125)	25.2 (17-83)	27 (13.3-35)	0.05
Creatinina sérica (mg/dL) ^a	0.69 (0.46-8.97)	0.7 (0.5-1.83)	0.65 (0.52-0.90)	0.72
Ácido úrico (mg/dL) ^b	5.35 \pm 1.68	6 \pm 1.89	4.51 \pm 1.32	0.79
BUN (mg/dL) ^a	15.9 (11.1-63.2)	11.8 (7.9-38.6)	12.6 (6.2-16.3)	0.02
Calcio sérico (mg/dL) ^b	9.3 \pm 0.48	9.08 \pm 0.81	9.4 \pm 0.32	0.05
Estado nutricional				
Estatura (cm) ^b	1.57 \pm 0.06	1.61 \pm 0.07	1.61 \pm 0.05	0.28
Peso (kg) ^a	62.9 (44.3-86.3)	67.4 (52.2-98)	64.6 (49.6-93.2)	0.50
Masa muscular (kg) ^a	40.2 (33.4-48.2)	41.2 (35.8-50.8)	40.3 (36.3-50.5)	0.45
Masa ósea (kg) ^a	2.2 (1.8-2.6)	2.2 (1.9-2.7)	2.1 (2-2.7)	0.44
Grasa corporal (%) ^b	31.9 \pm 8.66	34.2 \pm 7.07	33.7 \pm 9.06	0.41
Cintura (cm) ^a	83.6 (66.1-104)	83.3 (70.6-110)	84.4 (68.5-100)	0.67
Cadera (cm) ^a	99.5 (83-119)	100 (92-125)	102 (90-119)	0.57
IMC (kg/m ²) ^a	25 (17.7-34.8)	25.1 (19.1-39.8)	25.1 (19.3-32.9)	0.93

^a Datos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba Kruskal-Wallis. ^b Datos presentados en media \pm desviación estándar, prueba ANOVA de 1 vía. Datos resaltados indican diferencias significativas. Consumo de vitamina D considerando el obtenido de la dieta y de suplementación.

En el grupo de SC no se observó ninguna asociación entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y de la relación calcitriol/calcidiol con el consumo de vitamina D. Respecto a variables antropométricas, las SC que tuvieron un consumo de vitamina D al día de 3.66 a \leq 5.48 $\mu\text{g}/\text{día}$ (tercil 2), presentaron valores más altos de peso corporal (57 kg; $p=0.03$), de masa muscular (40.3 kg; $p=0.01$) y de cadera (96 cm; $p=0.01$), así como una tendencia de una masa ósea mayor (2.2 kg) en comparación de las pacientes con un consumo más bajo (T1) y más alto (T3) de vitamina D (Cuadro 13).

Cuadro 13. Variables del metabolismo de la vitamina D y del estado nutricional de acuerdo con los terciles del consumo total de vitamina D en pacientes con LEG

Variable	Terciles del consumo de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$) en SC			Valor de <i>p</i>
	T1 (1.290 a \leq 3.668) n=23	T2 (3.668 a \leq 5.488) n=23	T3 (5.488 a 17.88) n=23	
Calcidiol (ng/mL) ^a	23.9 (17.1-40.2)	24.6 (14.8-44.3)	24.5 (15.5-40.3)	0.95
Calcitriol (pg/mL) ^a	36.8 (20.3-49.9)	38.7 (25.9-51.5)	40.0 (22.8-51)	0.71
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng) ^a	1.45 (0.72-2.61)	1.46 (0.79-2.25)	1.48 (0.95-2.36)	0.84
Estado nutricional				
Estatura (cm) ^b	1.60 \pm 0.04	1.62 \pm 0.06	1.62 \pm 0.06	0.07
Peso (kg) ^a	52.4 (44.8-60.2)	57 (47-64.9)	55.1 (46.6-65)	0.03
Masa muscular (kg) ^a	37.8 (35.6-41.1)	40.3 (36.2-44.2)	39.5 (36.3-43.2)	0.01
Masa ósea (kg) ^a	2 (1.9-2.2)	2.2 (1.9-2.4)	2.1 (2-2.3)	0.05
Grasa corporal (%) ^b	22.5 \pm 5.13	25.3 \pm 6.68	25.3 \pm 5.20	0.37
Cintura (cm) ^a	65 (61-76)	71 (61.3-77.7)	69 (64.2-77.5)	0.08
Cadera (cm) ^a	92 (85.5-96.5)	96 (86.4-105)	96 (87.5-101)	0.01
IMC (kg/m ²) ^a	19.9 (18.1-22.9)	21.9 (18.6-24.1)	22 (18.4-24.2)	0.19

^a Datos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba Kruskal-Wallis. ^b Datos presentados en media \pm desviación estándar, prueba ANOVA de 1 vía. Datos resaltados indican diferencias significativas.

Debido a que la vitamina D puede ser depositada en tejido adiposo y por lo cual la presencia de obesidad es una variable que pudiera influir en sus niveles séricos, se analizaron los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la eficiencia de hidroxilación categorizando a las pacientes con LEG en: pacientes con exceso de peso (IMC \geq 25 kg/m²) y pacientes sin exceso de peso (IMC <25 kg/m²).

En la evaluación de los niveles séricos de calcidiol y de la relación calcitriol/calcidiol se observaron valores similares entre pacientes de acuerdo con su IMC sin diferencias significativas, sólo una tendencia de valores más altos de calcitriol en las pacientes con exceso de peso (48.1 pg/mL) en comparación de las pacientes sin exceso de peso (44.5 pg/mL) $p=0.05$ (Datos no mostrados). En las SC no se realizó este análisis debido a que todas se encontraban en normopeso.

En la literatura los niveles séricos de vitamina D se han encontrado asociados con la actividad clínica de la enfermedad, por lo cual se compararon las características clínicas, bioquímicas, hematológicas y de evaluación de la función renal estratificadas de acuerdo a los niveles de calcidiol categorizados por sus valores de referencia, por los terciles de los niveles de calcitriol así como por los terciles de la relación calcitriol/calcidiol.

Se observó en las pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol una frecuencia mayor de actividad renal (45%; $p=0.03$) en comparación de las pacientes con insuficiencia (16%) y suficiencia (35%) de calcidiol. De manera adicional, se observó que las pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol presentaron una frecuencia mayor de proteínas séricas <6 g/dL (20%; $p<0.01$) y de proteinuria (≥ 50 mg/dL de proteínas en orina) (40%; $p=0.01$) en comparación de las pacientes con insuficiencia y suficiencia de calcidiol (Cuadro 14).

Cuadro 14. Características clínicas, bioquímicas y renales estratificadas por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG

Variable	Calcidiol categorizado			Valor de p
	Deficiencia (<20 ng/mL) n=70	Insuficiencia (≥ 20 a <30 ng/mL) n=59	Suficiencia (≥ 30 ng/mL) n=27	
Edad (años) ^a	36.5 (19-55)	37.5 (20-62)	35 (27-62)	0.82
SLICC ACR-DI ^a	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)	0.51
Con daño (SLICC ≥ 1) ^b	41 (25/61)	48 (23/48)	33 (7/21)	0.51
Mex-SLEDAI ^a	1 (0-10)	1 (0-8)	0 (0-8)	0.21
Actividad clínica (≥ 2) ^b	48 (30/63)	44 (24/55)	31 (8/26)	0.34
Actividad renal ^b	45 (13/29)	16 (6/38)	35 (7/20)	0.03
Insuficiencia renal ^b	18 (5/27)	9 (3/35)	15 (3/20)	0.50
Variables bioquímicas				
ANAs (+) ^b	83 (48/58)	78 (35/45)	86 (18/21)	0.69
Anti-dsDNA (+) ^b	67 (16/24)	44 (11/25)	71 (10/14)	0.15
C3 (mg/dL) ^a	106 (65.7-150)	117 (1.17-143)	91 (70.8-156)	0.24
C4 (mg/dL) ^c	19.9 \pm 6.82	14.6 \pm 7.52	14.7 \pm 10.3	0.70
Prevalencia de tratamiento % (n)				
Prednisona ^b	58 (38/66)	47 (27/57)	41 (11/27)	0.27
Cloroquina ^b	45 (30/66)	47 (27/57)	41 (11/27)	0.85
Hidroxicloroquina ^b	24 (16/66)	32 (18/57)	44 (12/27)	0.15
Suplementos de vitamina D^b	17 (5/30)	16 (6/38)	27 (6/22)	0.51
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	3 (1/30)	5 (2/38)	18 (4/22)	0.10
Calcitriol (0.25 μ g/día) ^b	13 (4/30)	11 (4/38)	9 (2/22)	0.88
IMC (kg/m²)^a	26.7 (19.7-36.9)	26.8 (18.2-38.9)	25.0 (19.1-37.5)	0.35
Variables bioquímicas				
Proteínas totales <6 g/dL ^b	20 (4/20)	0 (0/30)	0 (0/14)	<0.01
Creatinina (mg/dL) ^a	57.0 (0-111)	112 (46.7-178)	0 (0-0)	0.15
Variables de función renal				
Proteinuria (≥ 50 mg/dL) ^b	40 (8/20)	8 (2/26)	8 (1/12)	0.01

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5–p95), prueba Kruskal-Wallis. ^b Datos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), prueba χ^2 . ^c Datos presentados en media \pm desviación estándar, prueba ANOVA de 1 vía. Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. **SLICC**, del inglés *Systemic lupus international collaborating clinics*, *American College of Rheumatology Damage Index*; **Mex-SLEDAI**, del inglés *Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index*; **ANAs**, del inglés *antinuclear antibodies*; **Anti-dsDNA**, del inglés *anti-double stranded DNA antibodies*; **C3 y C4**: complemento. **IMC**: índice de masa corporal.

De manera significativa las pacientes con niveles de calcitriol dentro del tercil 3 con los valores más altos observados en nuestra muestra (T3: >49.01 a 156.2 pg/mL) presentaron una mediana de edad más alta (43 años; $p<0.01$), un puntaje más alto del Mex-SLEDAI (2; $p=0.01$), una frecuencia mayor de actividad clínica (Mex-SLEDAI $\geq 2 = 53\%$; $p=0.01$), una positividad menor para ANAs (65%; $p<0.001$) y una frecuencia mayor de administración de prednisona (77%; $p<0.001$) en comparación de las pacientes con LEG dentro de los terciles 1 y 2 con los niveles más bajos e intermedios de calcitriol. Así también se observó en las pacientes dentro del tercil con los valores más bajos de calcitriol (T1: 12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) una frecuencia mayor de administración de hidroxycloroquina (43%; $p=0.001$) en comparación de los terciles 2 y 3 (Cuadro 15).

Dentro de las variables hematológicas, las pacientes con niveles más altos de calcitriol presentaron de manera significativa un conteo sanguíneo más alto de linfocitos (T3= $2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$) en comparación de las pacientes dentro del tercil 2 ($1.53 \times 10^3/\mu\text{L}$) y del tercil 1 ($1.44 \times 10^3/\mu\text{L}$) ($p<0.001$) (Cuadro 15).

Respecto al análisis de variables de la función renal, las pacientes con los niveles más altos de calcitriol presentaron de manera significativa una TFG más baja (105 mL/min/1.73 m²) en comparación de las pacientes con valores de calcitriol dentro de los terciles 2 (103 mL/min/1.73 m²) y 1 (113 mL/min/1.73 m²) ($p<0.01$) (Cuadro 15).

Cuadro 15. Características clínicas estratificadas por los terciles de calcitriol en pacientes con LEG

Variable	Terciles de calcitriol (pg/mL)			Valor de p
	T1: 12.77 a ≤37.32 n=51	T2: >37.32 a ≤49.01 n=51	T3: >49.01 a 156.2 n=51	
Edad (años)^a	33 (19-56)	36.5 (20-62)	43 (24-58)	<0.01
SLICC ACR-DI^a	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)	0.54
Con daño (SLICC ≥1) ^b	36 (17/47)	44 (16/36)	49 (22/45)	0.45
Mex-SLEDAI^a	1 (0-8)	0 (0-7)	2 (0-13)	0.01
Actividad clínica (≥2) ^b	48 (23/48)	25 (12/47)	53 (25/47)	0.01
Actividad renal^b	24 (9/38)	31 (13/42)	62 (5/8)	0.09
Insuficiencia renal ^b	11 (4/36)	13 (5/39)	37 (3/8)	0.14
Variables bioquímicas				
ANAs (+) ^b	92 (35/38)	97 (37/38)	65 (30/46)	<0.001
Anti-dsDNA (+) ^b	48 (10/21)	67 (24/36)	57 (4/7)	0.36
C3 (mg/dL) ^a	113 (1.17-150)	117 (65.7-156)	-	0.81
C4 (mg/dL) ^c	16.1±9.25	14.7±6.25	-	0.23
Prevalencia de tratamiento % (n)				
Prednisona ^b	45 (23/51)	30 (15/50)	77 (36/47)	<0.001
Cloroquina ^b	43 (22/51)	46 (23/50)	47 (22/47)	0.92
Hidroxiclороquina ^b	43 (22/51)	40 (20/50)	11 (5/47)	0.001
Suplementos de vitamina D^b	18 (7/38)	20 (9/45)	12 (1/8)	0.88
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	8 (3/38)	9 (4/45)	0 (0/8)	0.68
Calcitriol (0.25 µg/día) ^b	11 (4/38)	11 (5/45)	12 (1/8)	0.98
IMC (kg/m²)^a	25.5 (19.1-37.5)	25.1 (17.6-36.9)	28.2 (19.9-36.5)	0.07
Variables hematológicas				
Linfocitos (x10 ³ /µL) ^a	1.44 (0.86-3.32)	1.53 (0.45-3.2)	2.2 (1.23-4.4)	<0.001
Variables de función renal				
TFG (mL/min/1.73 m ²) ^a	113 (52-142)	103 (28.3-133)	105 (53-126)	<0.01

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5-p95), prueba Kruskal-Wallis. ^bDatos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), prueba χ^2 . ^cDatos presentados en media \pm desviación estándar, prueba ANOVA de 1 vía. Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. **SLICC**, del inglés *Systemic lupus international collaborating clinics*, *American College of Rheumatology Damage Index*; **Mex-SLEDAI**, del inglés *Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index*; **ANAs**, del inglés *antinuclear antibodies*; **Anti-dsDNA**, del inglés *anti-double stranded DNA antibodies*; **C3 y C4**: complemento. **IMC**: índice de masa corporal.

Al evaluar las variables clínicas por los terciles de la relación calcitriol/calcidiol, se observó en las pacientes con una hidroxilación más alta dentro del tercil 3 (T3: >2.36 to 23.6 pg/ng) una positividad menor para ANAs (75%; $p=0.03$), una frecuencia mayor de administración de prednisona (62%; $p=0.03$), una frecuencia menor de administración de hidroxicloroquina (18%; $p<0.01$), una frecuencia mayor de proteínas totales en circulación <6 g/dL (19%; $p=0.04$) y una tendencia de una frecuencia mayor de proteinuria (38%; $p=0.05$) en comparación de las pacientes con una relación calcitriol/calcidiol más baja (Datos no mostrados).

Así también las pacientes con una eficiencia de hidroxilación más alta dentro del tercil 3 presentaron un conteo sanguíneo de basófilos más bajo ($0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$) en comparación de las pacientes con una relación de hidroxilación dentro de los terciles 2 ($0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$) y 1 ($0.04 \times 10^3/\mu\text{L}$) ($p=0.04$) (Datos no mostrados).

Dentro del análisis de asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D con la actividad clínica, se realizó un análisis de variables clínicas y de los niveles séricos de vitamina D, categorizando a las pacientes con LEG en 2 grupos: pacientes con actividad clínica (Mex-SLEDAI ≥ 2) y pacientes en remisión (Mex-SLEDAI <2).

Las pacientes con actividad clínica presentaron de manera significativa un puntaje más alto del SLICC (1 vs. 0; $p<0.001$), una frecuencia mayor de daño (64% vs. 26%; $p<0.001$), de actividad renal (45% vs. 20%; $p=0.01$) y de administración de prednisona (67% vs. 41%; $p<0.01$) en comparación de las pacientes en remisión (Cuadro 16).

Así también, las pacientes con actividad clínica presentaron de manera significativa un conteo sanguíneo más bajo de eosinófilos ($0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$) en comparación de las pacientes en remisión ($0.10 \times 10^3/\mu\text{L}$) ($p<0.01$), sin diferencias significativas en las demás variables de la biometría hemática (Cuadro 16).

Respecto a las características bioquímicas y de función renal, las pacientes con actividad clínica presentaron de manera significativa valores más bajos de calcio sérico (8.94 mg/dL vs. 9.44 mg/dL; $p=0.01$), de albúmina sérica (3.86 g/dL vs. 4.11

g/dL; $p < 0.01$) y de la relación albúmina/globulina (1.24 vs. 1.46; $p = 0.01$), así como una tendencia de una frecuencia mayor de proteinuria (32% vs. 11%; $p = 0.05$) en comparación del grupo en remisión (Cuadro 16).

Cuadro 16. Características clínicas, hematológicas y bioquímicas estratificadas por actividad clínica en pacientes con LEG

Variable	Actividad clínica (Mex-SLEDAI ≥ 2) n=63	Remisión (Mex-SLEDAI < 2) n=83	Valor de p
Edad (años) ^a	36 (21-56)	37 (20-60)	0.65
SLICC ACR-DI ^a	1 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
Con daño (SLICC ≥ 1) ^b	64 (36/56)	26 (19/74)	<0.001
Actividad renal ^b	45 (15/33)	20 (11/54)	0.01
Insuficiencia renal ^b	21 (7/34)	10 (5/49)	0.18
Variables bioquímicas			
ANAs (+) ^b	81 (44/54)	81 (56/69)	0.96
Anti-dsDNA (+) ^b	70 (16/23)	53 (20/38)	0.19
C3 (mg/dL) ^a	101 (1.17-123)	115 (55.3-156)	0.20
C4 (mg/dL) ^c	12.7 \pm 7.47	17.2 \pm 8.09	0.19
Prevalencia de tratamiento % (n)			
Prednisona ^b	67 (42/63)	41 (34/83)	<0.01
Cloroquina ^b	49 (31/63)	45 (37/83)	0.57
Hidroxicloroquina ^b	29 (18/63)	31 (26/83)	0.71
Suplementos de vitamina D ^b			
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	3 (1/33)	9 (5/54)	0.26
Calcitriol (0.25 μ g/día) ^b	15 (5/33)	7 (4/54)	0.25
IMC (kg/m²) ^a	26.8 (20.5-37.5)	26.1 (19.1-35.1)	0.38
Variables hematológicas			
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu$ L) ^a	0.05 (0-0.38)	0.10 (0.02-0.31)	<0.01
Variables bioquímicas			
Calcio sérico (mg/dL) ^c	8.94 \pm 0.61	9.44 \pm 0.35	0.01
Albúmina (g/dL) ^a	3.86 (2.7-4.65)	4.11 (3.29-4.66)	<0.01
Relación albúmina/globulina ^c	1.24 \pm 0.38	1.46 \pm 0.28	0.01
Variables de función renal			
Proteinuria (>50 mg/dL) ^c	32 (7/22)	11 (4/36)	0.05

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5–p95), prueba U de Mann-Whitney. ^bDatos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), prueba χ^2 . ^cDatos presentados en media \pm desviación estándar, prueba *t* de Student. Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. **SLICC**, del inglés *Systemic lupus international collaborating clinics*; **American College of Rheumatology Damage Index**; **Mex-SLEDAI**, del inglés *Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index*; **ANAs**, del inglés *antinuclear antibodies*; **Anti-dsDNA**, del inglés *anti-double stranded DNA antibodies*; **C3 y C4**: complemento. **IMC**: índice de masa corporal.

Se observó una tendencia de niveles séricos de calcidiol más bajos (21.2 ng/mL) y una frecuencia mayor de deficiencia de calcidiol (48%) en pacientes con LEG con actividad clínica, en comparación de pacientes en remisión con una mediana de calcidiol de 22.4 ng/mL ($p=0.14$) y una frecuencia de deficiencia de calcidiol del 40% ($p=0.34$) (Cuadro 17).

Respecto a los niveles séricos de calcitriol entre pacientes con actividad clínica (48.5 pg/mL) y pacientes en remisión (46.2 pg/mL) no se observaron diferencias significativas ($p=0.32$). Sin embargo, las pacientes con actividad clínica presentaron una frecuencia mayor dentro del tercil con los niveles más altos de calcitriol (T3=42%) en comparación de las pacientes en remisión (T3=27%) quienes presentaron una frecuencia mayor en el tercil con los valores intermedios de calcitriol (T2=43%) ($p=0.01$). En cuanto a la relación calcitriol/calcidiol, en el grupo con actividad clínica se observó una tasa de conversión más alta (2.78 pg/ng) en comparación del grupo en remisión (1.92 pg/ng) ($p=0.02$) (Cuadro 17).

De manera complementaria se evaluó el consumo de vitamina D y se observó una tendencia de un consumo total de vitamina D adquirida de la dieta y de suplementación, más bajo en pacientes con actividad clínica (2.69 $\mu\text{g}/\text{día}$) en comparación de las pacientes en remisión (4.36 $\mu\text{g}/\text{día}$) ($p=0.06$) (Cuadro 17).

Cuadro 17. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificadas por actividad clínica en pacientes con LEG

Variable	Con actividad (Mex-SLEDAI \geq 2) n=62	Remisión (Mex-SLEDAI <2) n=82	Valor de p
Calcidiol (ng/mL) ^a	21.2 (3.26–36.6)	22.4 (12.0–40.4)	0.14
Calcidiol categorizado % (n)			0.34
Suficiencia (\geq 30 ng/mL) ^b	13 (8/62)	22 (18/82)	
Insuficiencia (\geq 20 a <30 ng/mL) ^b	39 (24/62)	38 (31/82)	
Deficiencia (<20 ng/mL) ^b	48 (30/62)	40 (33/82)	
Calcitriol (pg/mL) ^a	48.5 (21.7–117)	46.2 (22.1–95.2)	0.32
Terciles del calcitriol % (n)			0.01
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	42 (25/60)	27 (22/82)	
T2 (>37.32 a \leq 49.01 pg/mL) ^b	20 (12/60)	43 (35/82)	
T1 (12.77 a \leq 37.32 pg/mL) ^b	38 (23/60)	31 (25/82)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	2.78 (0.84–18)	1.92 (0.71–6.43)	0.02
Terciles relación calcitriol/calcidiol % (n)			0.21
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	52 (31/60)	39 (32/81)	
T2 (>1.46 a \leq 2.36 pg/ng) ^b	21 (13/60)	34 (28/81)	
T1 (0.54 a \leq 1.46 pg/ng) ^b	27 (16/60)	26 (21/81)	
Consumo de vitamina D (μg/día)			
Consumo dietético y suplementado (μ g/día) ^a	2.69 (0.41-11.4)	4.36 (0.42-11.7)	0.06

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann-Whitney. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 . Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. Suplemento de vitamina D en forma de calciferol (400 UI/día equivalentes a 10 μ g/día) o calcitriol (0.25 μ g/día) referido sólo por algunas pacientes con LEG.

De manera adicional se evaluaron los niveles séricos de calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG con actividad clínica vs. pacientes en remisión.

Se observaron niveles séricos de calcitriol más altos en pacientes con LEG con actividad clínica con deficiencia de calcidiol en comparación de las pacientes en remisión que también tuvieron deficiencia de calcidiol (Actividad clínica= 54.9 pg/mL [23.7-131] vs. Remisión= 46.5 pg/mL [23.4-98.4]; $p=0.04$), sin diferencias en la comparación de pacientes con insuficiencia de calcidiol (Actividad clínica = 38.1 pg/mL [20.9-141] vs. Remisión= 45.4 pg/mL [21.6-112]; $p=0.54$) y suficiencia de calcidiol (Actividad clínica= 36.2 pg/mL [26.9-67.3] vs. Remisión= 46.2 pg/mL [21.8-97.5]; $p=0.52$) (Figura 15a). De acuerdo con lo anterior, se pudo observar un patrón de aumento más alto de los niveles séricos de calcitriol en un rango de deficiencia de calcidiol junto con la presencia de actividad clínica.

Respecto a la relación calcitriol/calcidiol estratificada de acuerdo a los valores de referencia de calcidiol, las pacientes con LEG con actividad clínica presentaron un valor más alto en comparación de las pacientes en remisión dentro del rango de deficiencia de calcidiol (Actividad clínica= 5.56 pg/ng [1.90-22.5] vs. Remisión = 3.20 pg/ng [1.40-1.43]; $p=0.001$), con un orden descendente en los valores, sin diferencias significativas en los rangos de insuficiencia de calcidiol (Actividad clínica= 1.56 pg/ng [0.75-4.93] vs. Remisión = 1.80 pg/ng [0.86-5.28]; $p=0.36$) y suficiencia de calcidiol (Actividad clínica= 0.87 pg/ng [0.58-2.01] vs. Remisión= 1.22 pg/ng [0.54-3.10]; $p= 0.39$) (Figura 15b). Este patrón observado destaca que cuando existe deficiencia de calcidiol sérico en presencia de actividad clínica, el aumento de la tasa de conversión de calcidiol a calcitriol es mayor en comparación de cuando las pacientes se encuentran en remisión, sin diferencias cuando se presentan niveles séricos de calcidiol de insuficiencia y suficiencia.

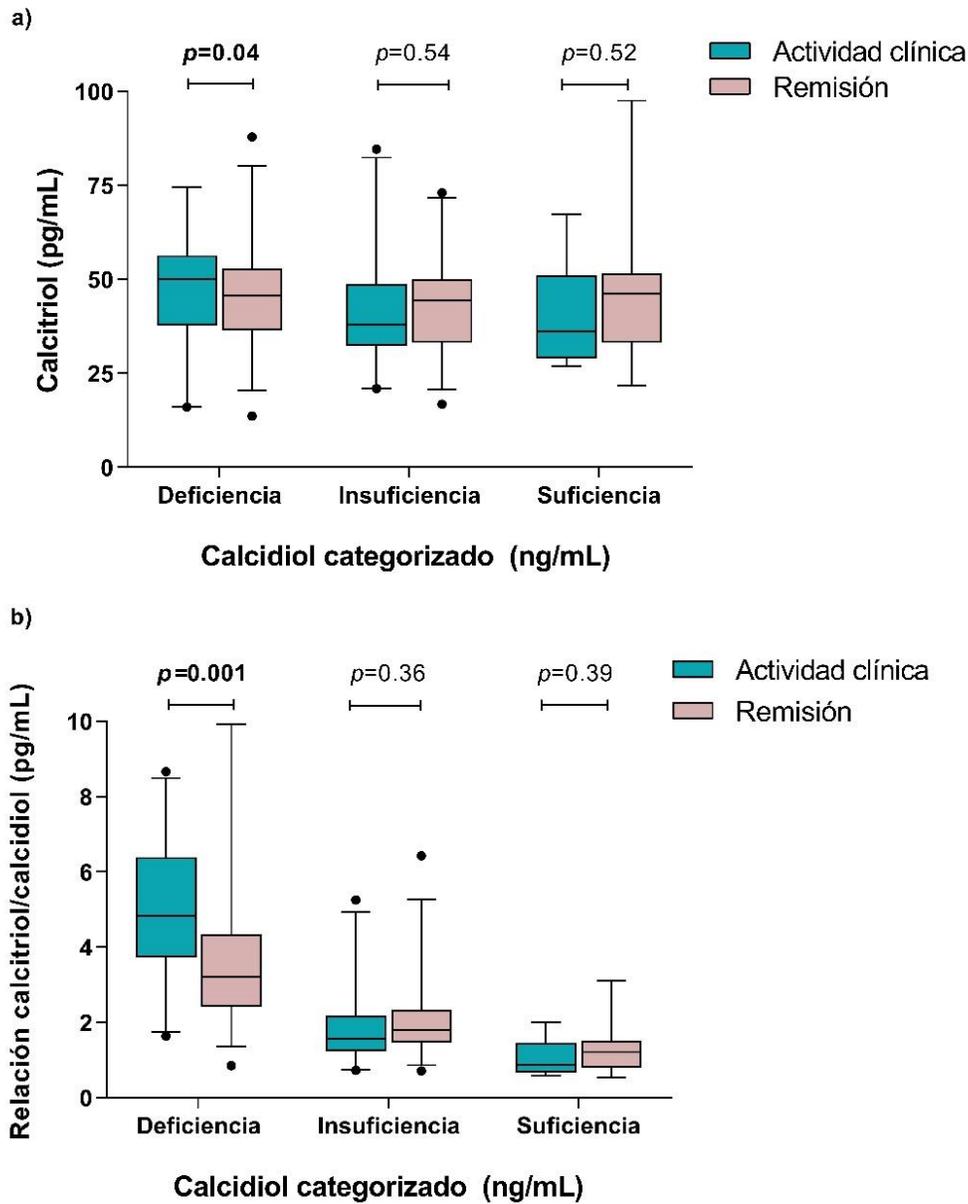


Figura 15. Niveles séricos de calcitriol y la relación de eficiencia de hidroxilación de vitamina D estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG por actividad clínica

a) Niveles séricos de calcitriol estratificados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG con actividad clínica vs. pacientes con LEG en remisión; **b)** Relación calcitriol/calcidiol estratificada por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG con actividad clínica vs. pacientes con LEG en remisión. Prueba U de Mann-Whitney. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

Posteriormente se realizó el análisis de variables clínicas y de niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol en pacientes con LEG estratificadas de acuerdo con su puntaje del índice de daño SLICC en 2 grupos: pacientes con daño (SLICC ≥ 1) y pacientes sin daño (SLICC < 1).

Las pacientes con daño presentaron de manera significativa un puntaje más alto del Mex-SLEDAI (4 vs. 0; $p < 0.001$), una frecuencia mayor de actividad clínica (65% vs. 27%; $p < 0.001$), de actividad renal 45% vs. 22%; $p = 0.04$) y de insuficiencia renal (31% vs. 5%; $p < 0.01$), así como niveles más bajos del complemento C4 (9.75 mg/dL vs. 19.4 mg/dL; $p = 0.01$) en comparación de las pacientes sin daño. Así también, las pacientes con daño presentaron un conteo sanguíneo más bajo de eosinófilos ($0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$) en comparación de las pacientes sin daño ($0.08 \times 10^3/\mu\text{L}$) ($p = 0.04$) (Cuadro 18).

Respecto a variables bioquímicas y de la función renal, las pacientes con daño presentaron de manera significativa niveles séricos más altos de urea (32.6 mg/dL vs. 26 mg/dL; $p < 0.01$), de creatinina (0.7 mg/dL vs. 0.66 mg/dL; $p < 0.01$), de ácido úrico (6.36 mg/dL vs. 4.47 mg/dL; $p = 0.04$) y de nitrógeno ureico (BUN 15.9 mg/dL vs. 12.2 mg/dL; $p < 0.01$), además de una TFG más baja (103 mL/min/1.73 m² vs. 110 mL/min/1.73 m²; $p = 0.01$) en comparación de las pacientes sin daño (Cuadro 18).

Cuadro 18. Características clínicas, hematológicas, bioquímicas y de la función renal estratificadas por la daño de la enfermedad en pacientes con LEG

Variable	Daño (SLICC ≥1) n=56	Sin daño (SLICC <1) n=75	Valor de p
Edad (años)^a	38 (21-60)	36 (20-59)	0.19
Mex-SLEDAI^a	4 (0-13)	0 (0-6)	<0.001
Actividad clínica (≥2) ^b	65 (36/55)	27 (20/75)	<0.001
Actividad renal^b	45 (13/29)	22 (10/45)	0.04
Insuficiencia renal ^b	31 (9/29)	5 (2/43)	<0.01
Variables bioquímicas			
ANAs (+) ^b	77 (37/48)	85 (57/67)	0.27
Anti-dsDNA (+) ^b	60 (12/20)	58 (17/29)	0.92
C3 (mg/dL) ^a	120 (1.17-143)	114 (70.8-156)	0.65
C4 (mg/dL) ^c	9.75±6.50	19.4±7.67	0.01
Prevalencia de tratamiento % (n)			
Prednisona ^b	64 (36/56)	47 (35/75)	0.04
Cloroquina ^b	36 (20/56)	53 (40/75)	0.04
Hidroxicloroquina ^b	30 (17/56)	28 (21/75)	0.76
Suplementos de vitamina D^b	25 (7/28)	16 (7/45)	0.31
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	7 (2/28)	4 (2/45)	0.62
Calcitriol (0.25 µg/día) ^b	18 (5/28)	11 (5/45)	0.41
IMC (kg/m²)^a	26.6 (17.6-37.5)	26.8 (19.9-36.9)	0.72
Variables hematológicas			
Eosinófilos (x10 ³ /µL) ^a	0.05 (0.01-0.15)	0.08 (0.01-0.36)	0.04
Variables bioquímicas			
Urea (mg/dL) ^a	32.6 (19.3-125)	26 (14-37)	<0.01
Creatinina sérica (mg/dL) ^a	0.7 (0.5-1.89)	0.66 (0.46-0.9)	<0.01
Ácido úrico (mg/dL) ^c	6.36±1.75	4.47±0.59	0.04
BUN (mg/dL) ^a	15.9 (10.8-58.2)	12.2 (6.5-17.1)	<0.01
Variables de función renal			
TFG (mL/min/1.73 m ²) ^a	103 (28.3-131)	110 (74.6-141)	0.01

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5–p95), prueba U de Mann-Whitney. ^bDatos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), prueba χ^2 . ^cDatos presentados en media ± desviación estándar, prueba *t* de Student. Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. **SLICC**, del inglés *Systemic lupus international collaborating clinics, American College of Rheumatology Damage Index*; **Mex-SLEDAI**, del inglés *Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index*; **ANAs**, del inglés *antinuclear antibodies*; **Anti-dsDNA**, del inglés *anti-double stranded DNA antibodies*; **C3** y **C4**: complemento. **IMC**: índice de masa corporal.

Al comparar los niveles séricos de calcidiol y calcitriol por daño de la enfermedad no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, las pacientes con daño presentaron una relación calcitriol/calcidiol más alta (2.83 pg/ng) en comparación de las pacientes sin daño (2.0 pg/ng) ($p=0.02$) (Cuadro 19).

Cuadro 19. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificadas por el índice de daño SLICC en pacientes con LEG

Variable	Daño (SLICC <1) (n=55)	Sin daño (SLICC ≥1) (n=75)	Valor de p
Calcidiol (ng/mL)^a	21.1 (3.26-36.6)	20.9 (11.7-47.6)	0.50
Calcidiol categorizado % (n)			0.50
Suficiencia (≥30 ng/mL) ^b	13 (7/55)	19 (14/75)	
Insuficiencia (≥20 a <30 ng/mL) ^b	42 (23/55)	33 (25/75)	
Deficiencia (<20 ng/mL) ^b	45 (25/55)	48 (36/75)	
Calcitriol (pg/mL)^a	49 (20.9-135)	44.7 (22.1-95.5)	0.18
Terciles del calcitriol % (n)			0.45
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	40 (22/55)	32 (23/73)	
T2 (>37.32 a ≤49.01 pg/mL) ^b	29 (16/55)	27 (20/73)	
T1 (12.77 a ≤37.32 pg/mL) ^b	31 (17/55)	41 (30/73)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	2.83 (0.76-18)	2.0 (0.71-7.5)	0.02
Terciles relación calcitriol/calcidiol % (n)			
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	56 (30/54)	41 (30/73)	0.23
T2 (>1.46 a ≤2.36 pg/ng) ^b	26 (14/54)	30 (22/73)	
T1 (0.54 a ≤1.46 pg/ng) ^b	18 (10/54)	29 (21/73)	
Calcio sérico (mg/dL)^a	9.1 (7.7-9.9)	9.2 (8-9.9)	0.59
Consumo de vitamina D (µg/día)			
Consumo dietético y suplementado (µg/día) ^a	3.51 (0.33-11.6)	3.93 (0.67-11.3)	0.59

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann-Whitney. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 . Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. Suplemento de vitamina D en forma de colecalciferol (400 UI/día equivalentes a 10 µg/día) o calcitriol (0.25 µg/día) referido sólo por algunas pacientes con LEG.

Debido a que el calcitriol se sintetiza en el riñón y que la actividad renal es una de las co-variables de la actividad clínica y también se ha visto asociada con deficiencia de vitamina D, se evaluaron las características clínicas y los niveles séricos de los metabolitos de la vitamina D en un subgrupo de pacientes con LEG de acuerdo a la presencia de actividad renal.

Las pacientes con LEG con actividad renal presentaron un puntaje de daño más alto (SLICC=1 vs. 0; $p=0.02$), una frecuencia mayor de daño (SLICC ≥ 1 : 56% vs. 31%; $p=0.04$), un puntaje de actividad clínica más alto (Mex-SLEDAI= 2 vs. 0; $p<0.01$) y una frecuencia mayor de actividad clínica (Mex-SLEDAI ≥ 2 : 58% vs. 30%; $p=0.01$), en comparación de las pacientes sin actividad renal (Cuadro 20).

Además, en este mismo grupo de pacientes con actividad renal se presentó una frecuencia mayor de insuficiencia renal (37% vs. 4%; $p<0.001$), de positividad a anti-dsDNA (82% vs. 46%; $p<0.01$), de niveles séricos de C3 más bajos (75 mg/dL vs. 115 mg/dL; $p=0.03$), una frecuencia mayor de administración de prednisona (56% vs. 20%; $p=0.001$) y de ácido micofenólico (56% vs. 8%; $p<0.001$) en comparación del grupo sin actividad renal (Cuadro 20).

Al evaluar las variables hematológicas, se observó una frecuencia mayor de valores de hemoglobina <13 g/dL (67% vs. 41%; $p=0.04$) y un porcentaje de eosinófilos en sangre más bajo (0.93% vs. 2%; $p=0.03$) en las pacientes con actividad renal en comparación de las pacientes sin actividad renal (Cuadro 20).

Respecto a las variables del examen general de orina, las pacientes con actividad renal presentaron una frecuencia mayor de proteinuria (48% vs. 3%; $p<0.001$), microalbuminuria (79% vs. 21%; $p=0.001$), hematuria (80% vs. 22%; $p<0.001$), piuria (90% vs. 61%; $p=0.02$) así como una tendencia de una frecuencia mayor de TFG indicativa de insuficiencia renal (G5 <15 mL/min) (9% vs. 0%; $p=0.05$) en comparación de pacientes con LEG sin actividad renal (Cuadro 20).

Cuadro 20. Características clínicas estratificadas por actividad renal en pacientes con LEG

Variable	Actividad renal n=27	Sin actividad renal n=61	Valor de p
Edad (años)^a	32 (19-58)	33 (20-59)	0.44
SLICC ACR-DI^a	1 (0-5)	0 (0-3)	0.02
Con daño (SLICC ≥1) ^b	56 (13/23)	31 (16/51)	0.04
Mex-SLEDAI^a	2 (0-8)	0 (0-7)	<0.01
Actividad clínica (≥2) ^b	58 (15/26)	30 (18/61)	0.01
Insuficiencia renal ^b	37 (10/27)	4 (2/56)	<0.001
Variables bioquímicas			
ANAs (+) ^b	96 (24/25)	93 (39/42)	0.60
Anti-dsDNA (+) ^b	82 (18/22)	46 (18/39)	<0.01
C3 (mg/dL) ^a	75 (55.3-120)	115 (1.17-156)	0.03
C4 (mg/dL) ^c	13.4±9.37	16.3±7.53	0.43
Prevalencia de tratamiento % (n)			
Prednisona ^b	56 (15/27)	20 (12/61)	0.001
Azatioprina ^b	19 (5/27)	39 (24/61)	0.05
Ácido micofenólico ^b	56 (15/27)	8 (5/59)	<0.001
Suplementos de vitamina D^b	22 (6/27)	17 (10/59)	0.56
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	4 (1/27)	8 (5/59)	0.42
Calcitriol (0.25 µg/día) ^b	18 (5/27)	8 (5/59)	0.17
IMC (kg/m²)^a	23.9 (16.6-36.9)	25.1 (19.0-33.7)	0.16
Variables hematológicas			
Hemoglobina <13 g/dL ^b	67 (16/24)	41 (22/53)	0.04
Eosinófilos (%) ^a	0.93 (0.17-4.49)	2 (0-5.31)	0.03
Variables bioquímicas			
Urea (mg/dL) ^a	35.6 (21-125)	26.5 (14-37)	<0.001
Ácido úrico (mg/dL) ^c	6.78±1.52	4.54±1.07	<0.01
BUN (mg/dL) ^a	16.5 (9.9-58.2)	12.6 (6.5-17.1)	<0.001
Proteínas totales (g/dL) ^a	6.78 (4.86-8.32)	7.31 (6.65-8.2)	<0.01
Albumina (g/dL) ^a	3.85 (2.31-4.6)	4.04 (3.29-4.68)	0.04
Variables de función renal			
Hematuria (% positividad) ^b	80 (12/15)	22 (7/31)	<0.001
Microalbuminuria ^b	79 (11/14)	21 (5/24)	0.001
Leucocitos/campo (positividad) ^b	90 (18/20)	61 (22/36)	0.02
Proteinuria			0.001
Negativo: (<10 mg/dL) ^b	43 (9/21)	89 (33/37)	
Trazas: (10-20 mg/dL) ^b	5 (1/21)	3 (1/37)	
Leve: 1+ (30-99 mg/dL) ^b	5 (1/21)	5 (2/37)	
Leve-moderada: 2+ (100-299 mg/dL) ^b	28 (6/21)	3 (1/37)	
Clasificación TFG % (n)			
G1: (≥90 mL/min/1.73 m ²) ^b	61 (14/23)	88 (42/48)	0.05
G2: (60-89 mL/min/1.73 m ²) ^b	18 (4/23)	10 (5/48)	
G3a: (45-59 mL/min/1.73 m ²) ^b	4 (1/23)	2 (1/48)	
G3b: (30-44 mL/min/1.73 m ²) ^b	4 (1/23)	0 (0/48)	
G4: (15-29 mL/min/1.73 m ²) ^b	4 (1/23)	0 (0/48)	
G5: (<15 mL/min/1.73 m ²) ^b	9 (2/23)	0 (0/48)	

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5–p95), prueba U de Mann-Whitney. ^b Datos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), prueba χ^2 . ^c Datos presentados en media \pm desviación estándar, prueba *t* de Student. Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. **SLICC**, del inglés *Systemic lupus international collaborating clinics, American College of Rheumatology Damage Index*; **Mex-SLEDAI**, del inglés *Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index*; **ANAs**, del inglés *antinuclear antibodies*; **Anti-dsDNA**, del inglés *anti-double stranded DNA antibodies*; **C3 y C4**: complemento. **IMC**: índice de masa corporal.

Dentro de la evaluación de los metabolitos de la vitamina D, las pacientes con actividad renal presentaron niveles séricos de calcidiol más bajos (19.5 ng/mL) clasificados como deficiencia, en comparación de las pacientes con LEG sin actividad renal (25.3 ng/mL) con niveles clasificados como insuficiencia ($p<0.04$) (Figura 16a), con una frecuencia mayor de deficiencia de calcidiol (52%) en comparación de las pacientes sin actividad renal (25%) ($p=0.03$) (Cuadro 21).

Por el contrario, los niveles de calcitriol fueron más altos en las pacientes con LEG con actividad renal (47 pg/mL) en comparación de las pacientes sin actividad renal (41.5 pg/mL) ($p= 0.02$) (Figura 16b) y se observó una tendencia de una frecuencia más alta de niveles de calcitriol dentro del tercil tres (T3: 19%) en comparación de las pacientes con LEG sin actividad renal quienes tuvieron una frecuencia mayor dentro del tercil uno (T1: 47%) ($p= 0.09$) (Cuadro 21). Además, las pacientes con actividad renal presentaron una tasa de conversión más alta (2.13 pg/ng) en comparación de las pacientes sin actividad renal (1.54 pg/ng) ($p<0.02$) (Figura 16c).

Al evaluar el consumo de vitamina D, se observó una tendencia de un consumo menor en las pacientes con actividad renal (2.72 $\mu\text{g}/\text{día}$) en comparación de las pacientes sin actividad renal (4.06 $\mu\text{g}/\text{día}$) ($p=0.08$) (Cuadro 21).

Cuadro 21. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su de eficiencia de hidroxilación estratificadas por actividad renal en pacientes con LEG

Variable	Con actividad renal (n=27)	Sin actividad renal (n=61)	Valor de p
Calcidiol (ng/mL) ^a	19.4 (3.26-36.6)	25.3 (12.7-40.4)	0.04
Calcidiol categorizado % (n)			0.03
Suficiencia (≥ 30 ng/mL) ^b	27 (7/26)	21 (13/61)	
Insuficiencia (≥ 20 a <30 ng/mL) ^b	23 (6/26)	52 (32/61)	
Deficiencia (<20 ng/mL) ^b	50 (13/26)	26 (16/61)	
Calcitriol (pg/mL) ^a	47.0 (19.0-53.2)	41.5 (21.8-51.2)	0.02
Terciles del calcitriol % (n)			0.09
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	19 (5/27)	5 (3/61)	
T2 (>37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) ^b	48 (13/27)	47 (29/61)	
T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) ^b	33 (9/27)	47 (29/61)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	2.13 (0.76-15.3)	1.54 (0.71-3.21)	0.02
Terciles relación calcitriol/calcidiol % (n)			0.13
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	38 (10/26)	21 (13/61)	
T2 (>1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) ^b	38 (10/26)	36 (22/61)	
T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng) ^b	24 (6/26)	43 (26/61)	
Calcio sérico (mg/dL)^a	8.7 (7.7-9.9)	9.2 (8.8-9.9)	0.43
Consumo de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$)			
Consumo dietético y suplementado ($\mu\text{g}/\text{día}$) ^a	2.72 (0.79-10.9)	4.06 (0.42-12.9)	0.08

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann-Whitney. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 . Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas.

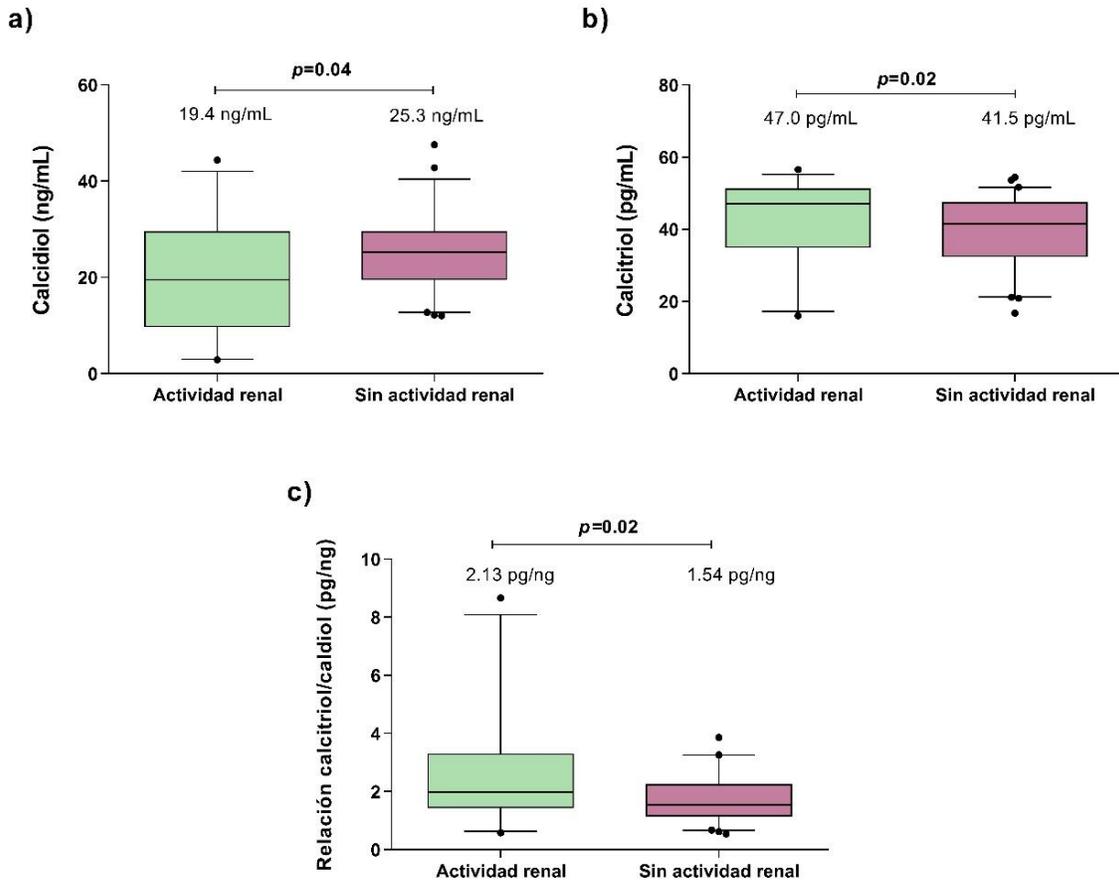


Figura 16. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificadas por actividad renal en pacientes con LEG

a) Niveles de calcidiol estratificados por actividad renal en pacientes con LEG, **b)** Niveles de calcitriol estratificados por actividad renal en pacientes con LEG, **c)** Relación calcitriol/calcidiol estratificada por actividad renal en pacientes con LEG. Datos presentados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann-Whitney. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

De manera adicional, realizamos la comparación de los niveles séricos de calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol categorizados de acuerdo con los valores de referencia de calcidiol, entre pacientes con LEG con actividad renal vs. pacientes con LEG sin actividad renal.

Las pacientes con LEG con actividad renal con niveles de deficiencia de calcidiol presentaron niveles séricos más altos de calcitriol (Actividad renal= 48.7 pg/mL [33.3-53.2] vs. Sin actividad renal= 44.7 pg/mL [28.7-51.7]; $p=0.03$); así también, aquellas con niveles de insuficiencia de calcidiol (Actividad renal= 47.5 pg/mL [39.3-56.5] vs. Sin actividad renal= 38.1 pg/mL [19.5-52.1]; $p=0.02$) en comparación de las pacientes sin actividad renal con suficiencia e insuficiencia de calcidiol.

En las pacientes con niveles de suficiencia de calcidiol se observaron medianas similares de calcitriol en ambos grupos (Actividad renal= 38.5 pg/mL [31.2-51.5] vs. Sin actividad renal= 39.6 pg/mL [21.8-50.2]; $p= 0.42$) (Figura 17a).

El patrón de aumento de los niveles séricos de calcitriol, al tener niveles de calcidiol dentro de los rangos de deficiencia e insuficiencia fue mayor en presencia de actividad renal, mientras que los niveles de calcitriol fueron más bajos a medida que se logró la suficiencia de calcidiol en ambas condiciones.

Respecto a la relación calcitriol/calcidiol estratificada por los valores de referencia de calcidiol, las pacientes con LEG con actividad renal presentaron una conversión de calcidiol a calcitriol superior que las pacientes sin actividad renal al tener niveles de calcidiol dentro de los rangos de deficiencia (Actividad renal= 3.73 pg/ng [1.78-17.1] vs. Sin actividad renal= 2.73 pg/ng [1.71-11.1]; $p= 0.03$) y de insuficiencia (Actividad renal= 2.0 pg/ng [1.69-2.17] vs. Sin actividad renal= 1.51 pg/ng [0.72-2.38]; $p=0.01$), sin diferencias significativas en el rango de suficiencia de calcidiol (Actividad renal= 1.14 pg/ng [0.58-1.63] vs. Sin actividad renal = 0.98 [0.54-1.51]; $p= 0.93$) (Figura 17b).

Este patrón destaca que en un rango de deficiencia e insuficiencia de calcidiol junto con la presencia de actividad renal, el aumento de la tasa de conversión de calcidiol a calcitriol es mayor en comparación de cuando no hay actividad renal.

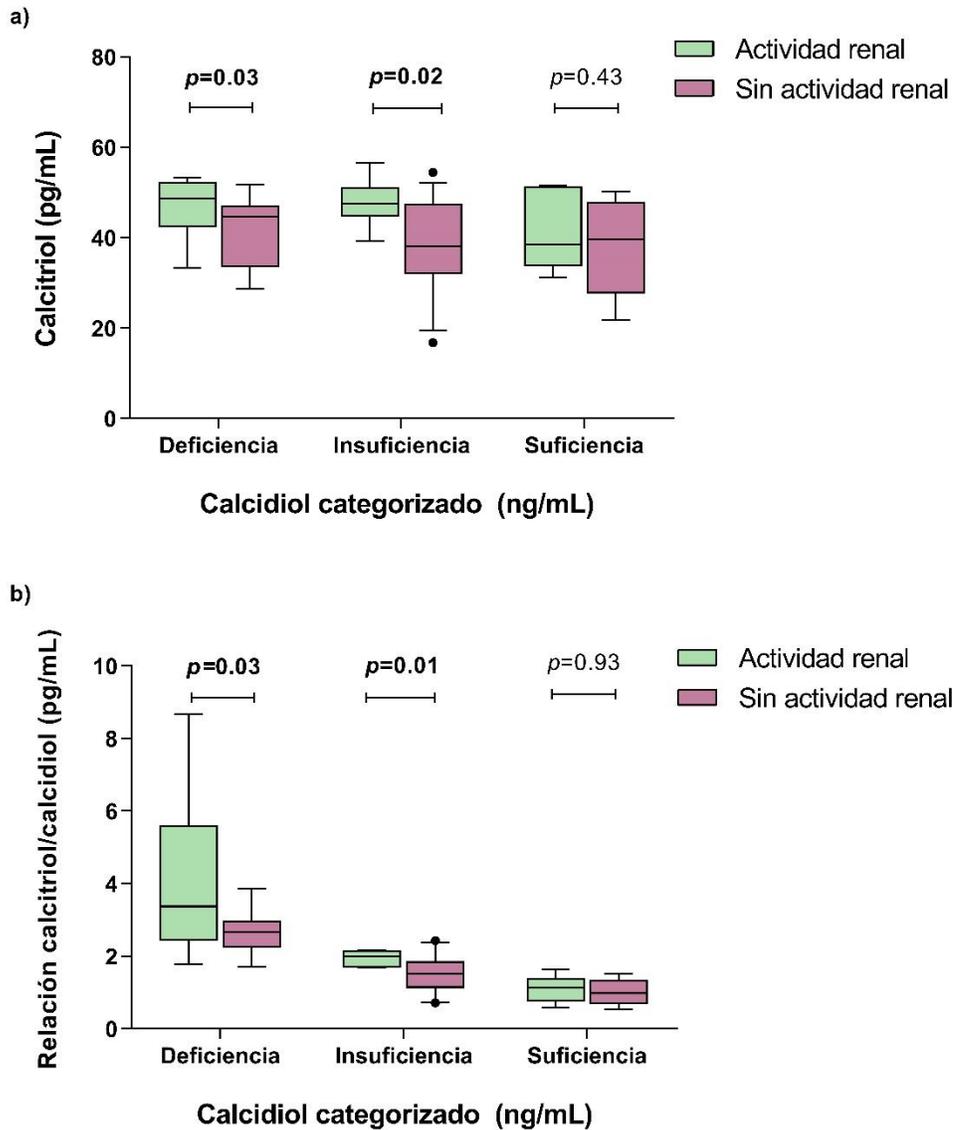


Figura 17. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol categorizados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG por actividad renal

a) Niveles de calcitriol categorizados por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG por actividad renal, **b)** Relación calcitriol/calcidiol categorizada por los valores de referencia de calcidiol en pacientes con LEG por actividad renal. Datos presentados en medianas (p05-p95), prueba U de Mann-Whitney. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

A partir de las diferencias observadas en la TFG al estratificar a las pacientes por actividad renal, se realizó un sub-análisis de variables clínicas y de las variables relacionadas con la vitamina D, considerando la categorización de diferentes grados de la TFG. Las pacientes con una TFG normal o alta (G1 \geq 90 mL/min/1.73 m²) presentaron una edad menor (34 años; $p < 0.01$), una puntuación de SLICC más baja (0; $p < 0.01$) y prevalencia menor de daño (SLICC \geq 1= 34%; $p = 0.03$) en comparación de las pacientes con una TFG más baja (Grados G2-G5).

Además, las pacientes con LEG con una TFG normal de G1 y de disminución leve o G2 (60-89 mL/min/1.73 m²) presentaron niveles en circulación más altos de eritrocitos (G1= 4.63 millón/ μ L y G2= 5.2 millón/ μ L; $p = 0.01$) y de hemoglobina sérica (G1= 13.5 g/dL y G2=13.9 g/dL; $p = 0.01$), en comparación de las pacientes con una TFG más baja (Grados G3-G5) (Cuadro 22).

De manera particular las pacientes con una TFG grado 5 indicativo de daño renal presentaron valores más altos de urea (G5=135 mg/dL; $p = 0.01$), de creatinina (G5= 9.74 mg/dL; $p < 0.001$), así como una tendencia de una frecuencia mayor de proteinuria moderada (G5= 100%) en comparación de las pacientes con una TFG mejor conservada (TFG grado 1 a 4), sin diferencias significativas respecto a los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol (Cuadro 22).

Cuadro 22. Características clínicas, bioquímicas, renales y niveles séricos de vitamina D estratificadas por la TFG en pacientes con LEG

Variable	Clasificación tasa de filtrado glomerular mL/min (TFG) K-DIGO						Valor de p
	G1 n=97	G2 n=23	G3a n=3	G3b n=2	G4 n=1	G5 n=3	
Edad (años)^a	34 (19-55)	45 (29-66)	42 (34-58)	51 (33-69)	60 (60-60)	38 (25-49)	<0.01
SLICC ACR-DI^a	0 (0-3)	1 (0-4)	2 (2-7)	0.5 (0-1)	1 (1-1)	2 (0-4)	<0.01
Con daño (SLICC ≥1) ^b	34 (29/86)	63 (12/19)	100 (3/3)	50 (1/2)	100 (1/1)	67 (2/3)	0.03
Mex-SLEDAI^a	0 (0-9)	1.5 (0-13)	7 (0-8)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-7)	0.45
Actividad clínica (≥2) ^b	41 (39/95)	50 (11/22)	67 (2/3)	0 (0/2)	0 (0/1)	33 (1/3)	0.60
Variabiles bioquímicas							
ANAs (+) ^b	80 (66/82)	73 (16/22)	100 (3/3)	100 (2/2)	100 (2/2)	67 (2/3)	0.51
Anti-dsDNA (+) ^b	58 (22/38)	67 (6/9)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	0.72
Prevalencia de tratamiento %(n)							
Prednisona ^b	59 (57/97)	35 (8/23)	33 (1/3)	100 (2/2)	0 (0/1)	67 (2/3)	0.16
Cloroquina ^b	47 (46/97)	65 (15/23)	0 (0/3)	0 (0/2)	0 (0/1)	0 (0/3)	0.05
Hidroxicloroquina ^b	28 (27/97)	9 (2/23)	67 (2/3)	50 (1/2)	0 (0/1)	67 (2/3)	0.08
Suplementos de vitamina D^b							
Colecalciferol (400 UI/día) ^b	16 (9/56)	22 (2/9)	0 (0/1)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/2)	0.32
Calcitriol (0.25 µg/día) ^b	4 (2/56)	11 (1/9)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/2)	0.93
Calcitriol (0.25 µg/día) ^b	13 (7/56)	11 (1/9)	0 (0/1)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/2)	0.19
IMC (kg/m²)^a	25.7 (18.2-38.3)	28.1 (19.9-37.5)	29.8 (29.8-29.8)	22.8 (22.8-22.8)	32.0 (32.0-32.0)	20.8 (20.5-31.0)	0.39
Variabiles hematológicas							
Eritrocitos (millón/µL) ^a	4.63 (3.14-5.24)	5.2 (4.32-5.65)	4.09 (4.05-4.13)	2.18 (2.18-2.18)	-	3.33 (3.3-3.37)	0.01
Hemoglobina (g/dL) ^a	13.5 (9.87-15.5)	13.9 (11.8-16.1)	11.9 (11.1-12.2)	10.5 (8.31-12.8)	11.6 (11.6-11.6)	10.9 (10.5-12.8)	0.01
Variabiles bioquímicas							
Urea (mg/dL) ^a	27 (14-39)	34.3 (18.8-48)	33.2 (29-37.4)	83 (83-83)	92 (92-92)	135 (125-146)	0.01
Creatinina sérica (mg/dL) ^a	0.66 (0.46-0.77)	0.9 (0.8-1.0)	1.27 (1.1-1.31)	1.61 (1.4-1.83)	1.89 (1.89-1.89)	9.74 (8.97-52.3)	<0.001
Proteinuria							0.06
Negativo: (<10 mg/dL) ^b	79 (32/41)	58 (4/7)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	0 (0/2)	
Trazas: (10-20 mg/dL) ^b	5 (2/41)	0 (0/7)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/2)	
Leve (30-99 mg/dL) ^b	2 (1/41)	14 (1/7)	0 (0/1)	0 (1/1)	0 (0/1)	0 (0/2)	
Leve-moderada (100-299 mg/dL) ^b	12 (5/41)	14 (1/7)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/2)	
Moderada (300-999 mg/dL) ^b	2 (1/40)	14 (1/7)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	100 (2/2)	
Metabolitos de la vitamina D							
Calcidiol (ng/mL) ^a	21.1 (5.1-40.4)	21.4 (3.25-31.4)	17.7 (6.03-28.8)	37.2 (37.2-37.2)	31.5 (31.5-31.5)	19.5 (15.6-44.3)	0.46
Calcitriol (pg/mL) ^a	45.4 (24.8-101)	50.1 (32.6-126)	52.2 (21.1-63.3)	46.3 (19.0-73.6)	51.5 (51.5-51.5)	41.3 (33.8-58.4)	0.60
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng) ^a	2.21 (0.71-9.13)	2.43 (1.22-18)	3.58 (0.73-8.66)	1.98 (1.98-1.98)	1.63 (1.63-1.63)	2.12 (0.76-3.74)	0.74

^a Datos presentados en medianas (percentiles: p5–p95), prueba de Kruskal-Wallis. ^bDatos presentados en porcentajes (n/total de pacientes evaluados), prueba χ^2 . Los datos resaltados indican las variables con diferencias significativas. **SLICC**, del inglés *Systemic lupus international collaborating clinics*, *American College of Rheumatology Damage Index*; **Mex-SLEDAI**, del inglés *Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index*; **ANAs**, del inglés *antinuclear antibodies*; **Anti-dsDNA**, del inglés *anti-double stranded DNA antibodies*; **G3 y G4**: complemento. **IMC**: índice de masa corporal. **Clasificación TFG**: **G1** (normal o alta ≥90 mL/min), **G2** (disminución leve 60-89 mL/min), **G3a** (disminución leve a moderada 45-59 mL/min), **G3b** (disminución moderada a severa 30-44 mL/min), **G4** (severamente disminuida 15-29 mL/min), **G5** (daño renal <15 mL/min).

Debido a que algunos fármacos pueden influir en el estado sérico de la vitamina D, se realizó un análisis de los metabolitos de la vitamina D de acuerdo con la administración de suplementos en forma de colecalciferol 400 (UI/día) y calcitriol (0.25 µg/día), de antimaláricos y glucocorticoides (prednisona).

De acuerdo con el uso de suplementos de vitamina D, no se observaron diferencias significativas en los niveles de calcitriol y en la eficiencia de hidroxilación, sólo una tendencia de valores más altos calcidiol en aquellas pacientes con administración de alguno de los dos suplementos (26.9 ng/mL) en comparación de quienes no contaban con la administración de suplementos de vitamina D (23.5 ng/mL) ($p=0.21$). De manera adicional se hizo un sub-análisis evaluando por separado de acuerdo a la administración de calcitriol o calciferol y tampoco se observaron diferencias significativas (Datos no mostrados).

Las pacientes con administración de hidroxiclороquina presentaron niveles más altos de calcidiol (23.3 ng/mL) en comparación de las pacientes sin administración de antimaláricos (17.6 ng/mL) o que presentaban la administración de cloroquina (21.9 ng/mL) ($p=0.02$) (Cuadro 23).

En el mismo grupo de pacientes con administración de hidroxiclороquina se observó de manera significativa valores más bajos de calcitriol (41.3 pg/mL, $p<0.001$), una frecuencia mayor de pacientes dentro del tercil con los valores más bajos de calcitriol (T1:12.77 a <37.32 pg/mL, 47%, $p<0.001$), una relación calcitriol/caldiol más baja (1.68 pg/ng; $p<0.001$) y una frecuencia mayor dentro del tercil de una conversión baja de calcidiol a calcitriol (T1:39%; $p<0.001$) en comparación de los otros 2 grupos (Cuadro 23).

Cuadro 23. Niveles séricos de calcidiol y calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificados por la administración de antimaláricos en pacientes con LEG

Variable	Cloroquina (n=69)	Hidroxi- cloroquina (n=47)	Sin antimaláricos (n=35)	Valor de p
Calcidiol (ng/mL) ^a	21.9 (3.98-33.4)	23.3 (9.7-44.3)	17.6 (4.78-32.8)	0.02
Calcidiol categorizado % (n)				0.24
Suficiencia (≥ 30 ng/mL) ^b	16 (11/69)	26 (12/46)	11 (4/35)	
Insuficiencia (≥ 20 a <30 ng/mL) ^b	41 (28/69)	39 (18/46)	32 (11/35)	
Deficiencia (<20 ng/mL) ^b	43 (30/69)	35 (16/46)	57 (20/35)	
Calcitriol (pg/mL) ^a	47.7 (22.3-109)	41.3 (20.9-53.1)	58.4 (26.9-101)	<0.001
Terciles del calcitriol % (n)				<0.001
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	34 (23/68)	11 (5/47)	58 (19/33)	
T2 (>37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) ^b	34 (23/68)	42 (20/47)	21 (7/33)	
T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) ^b	32 (22/68)	47 (22/47)	21 (7/33)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng)^a	2.1 (0.84-11.1)	1.68 (0.67-4.9)	3.21 (0.97-20.0)	<0.001
Terciles relación calcitriol/calcidiol %(n)				<0.001
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	44 (30/68)	26 (12/46)	70 (23/33)	
T2 (>1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) ^b	30 (20/68)	35 (16/46)	24 (8/33)	
T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng) ^b	26 (18/68)	39 (18/46)	6 (2/33)	

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba Kruskal-Wallis. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 .

En las pacientes con LEG que contaban con la administración de prednisona se observó una tendencia de valores más bajos de calcidiol (20.2 ng/mL vs. 23.3 ng/mL; $p=0.06$) y de manera significativa niveles más altos de calcitriol (50.7 pg/mL vs. 44.4 pg/mL; $p<0.001$) y una frecuencia mayor dentro del tercil con los valores más altos de calcitriol (T3=49%) en comparación de las pacientes sin administración de prednisona quienes tuvieron una frecuencia mayor dentro del tercil con los valores intermedios de calcitriol (T2= 47%) ($p<0.001$). Así también las pacientes con administración de prednisona presentaron un valor más alto de la relación calcitriol/calcidiol (2.86 pg/ng vs. 1.82 pg/ng; $p<0.001$), con una frecuencia mayor dentro del tercil de una hidroxilación de vitamina D alta (T3= 55% vs. 34%; $p=0.03$) en comparación del grupo sin prednisona (Cuadro 24).

De forma complementaria, se hizo la comparación por dosis de administración de prednisona al día y se observó una tendencia no significativa de valores más bajos de calcidiol en las pacientes con LEG con una dosis de prednisona alta (>30 mg/día) con una mediana de 12.1 ng/mL, en comparación de las pacientes con dosis media (10-30 mg/día) con una mediana de calcidiol de 21.93 ng/mL y aquellas con dosis baja (<10 mg/día) con 18.7 ng/mL ($p=0.06$) (Datos no mostrados).

Cuadro 24. Niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación estratificados por la administración de prednisona en pacientes con LEG

Variable	Con prednisona (n=76)	Sin prednisona (n=74)	Valor de p
Calcidiol (ng/mL) ^a	20.2 (3.26-37.2)	23.3 (8.16-42.8)	0.06
Calcidiol categorizado % (n)			0.27
Suficiencia (≥ 30 ng/mL) ^b	14 (11/76)	21 (16/74)	
Insuficiencia (≥ 20 a <30 ng/mL) ^b	36 (27/76)	41 (30/74)	
Deficiencia (<20 ng/mL) ^b	50 (38/76)	38 (28/74)	
Calcitriol (pg/mL) ^a	50.7 (22.1-109)	44.4 (21.8-63.4)	<0.001
Terciles del calcitriol % (n)			<0.001
T3 (>49.01 a 156.2 pg/mL) ^b	49 (36/74)	15 (11/74)	
T2 (>37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) ^b	20 (15/74)	47 (35/74)	
T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL) ^b	31 (23/74)	38 (28/74)	
Relación calcitriol/calcidiol (pg/ng) ^a	2.86 (0.84-17.1)	1.82 (0.71-6.43)	<0.001
Terciles relación calcitriol/calcidiol % (n)			0.03
T3 (>2.36 a 23.6 pg/ng) ^b	55 (40/73)	34 (25/74)	
T2 (>1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) ^b	26 (19/73)	34 (25/74)	
T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng) ^b	19 (14/73)	32 (24/74)	

^aDatos proporcionados en medianas (p05-p95), prueba de Mann-Whitney. ^bDatos proporcionados en porcentajes y n, prueba χ^2 .

Debido a que una deficiencia sérica de vitamina D se ha asociado con una presencia mayor de anti-dsDNA, se realizó un análisis en una submuestra de 64 pacientes con LEG que contaban con el dato de esa variable clínica, respecto a lo cual no se observó diferencia significativa en los niveles de calcidiol, de calcitriol, ni en la relación calcitriol/calcidiol por positividad o negatividad a anti-dsDNA (Datos no mostrados).

Con base a los resultados obtenidos en los diferentes análisis realizados por grupos de estudio, estratificación por actividad clínica, daño, actividad renal y administración de fármacos, se procedió a realizar diferentes análisis de asociación en aquellas variables con diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a los metabolitos de la vitamina D, observamos que los niveles séricos de calcidiol en la pacientes con LEG se correlacionaron negativamente con los niveles séricos de calcitriol ($r = -0,26$; $p = 0.001$; Figura 18a), hallazgo que no se observó en el grupo de SC (Figura 18b). De forma adicional los niveles séricos de calcidiol correlacionaron de forma negativa con la relación calcitriol/caldiol tanto en pacientes con LEG ($r = -0.80$; $p < 0.001$; Figura 18c) y en SC ($r = -0.63$; $p < 0.001$; Figura 18d). También se observó una correlación positiva entre la relación calcitriol/calcidiol con los niveles séricos de calcitriol en pacientes con LEG ($r = 0.72$; $p < 0.001$; Figura 18e) y en SC ($r = 0.68$; $p < 0.001$; Figura 18f).

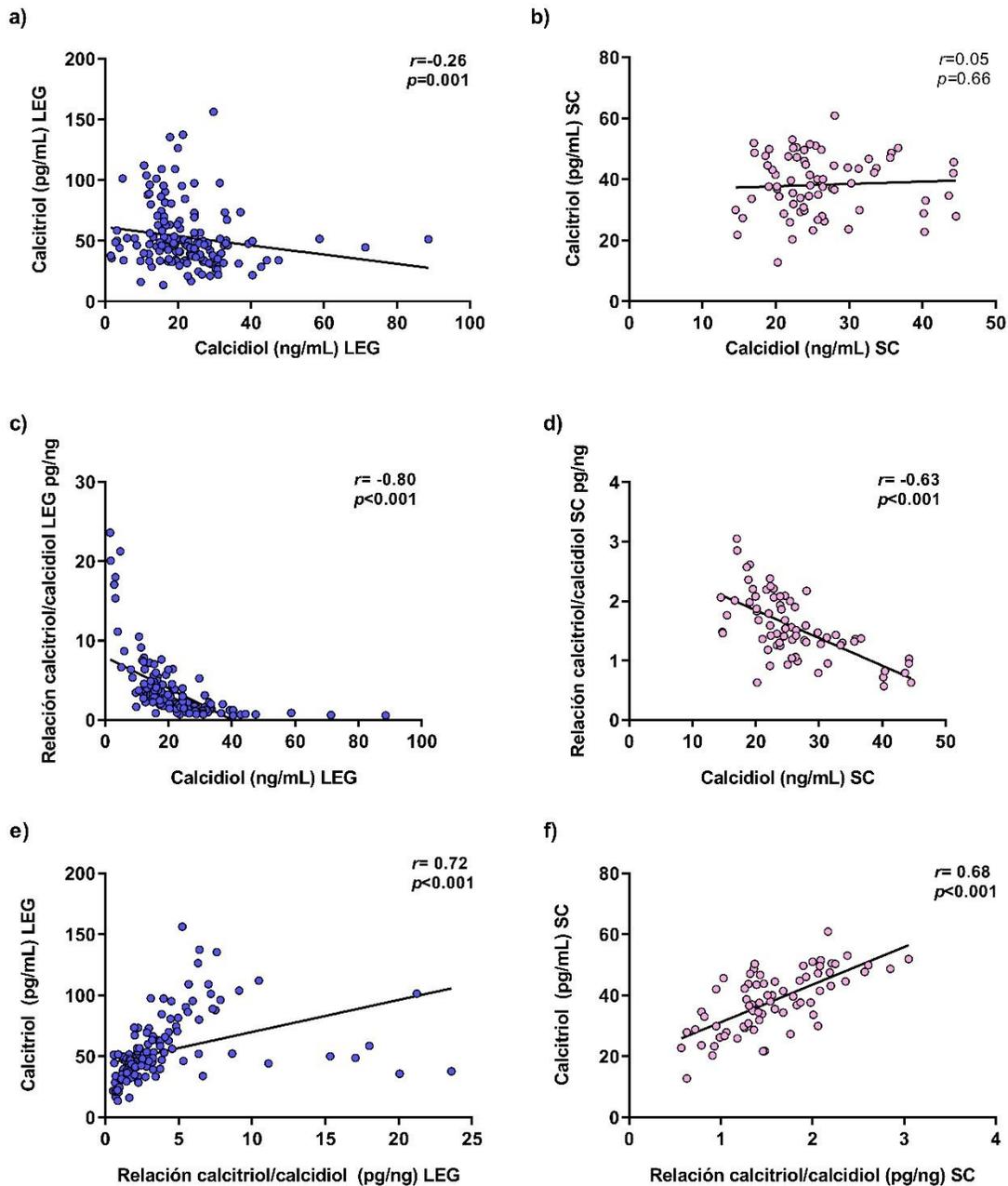


Figura 18. Correlaciones entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en pacientes con LEG y SC

a) Correlación entre los niveles séricos de calcidiol y calcitriol en pacientes con LEG; **b)** Correlación entre los niveles séricos de calcidiol y calcitriol en SC; **c)** Correlación entre con los niveles séricos de calcidiol y la relación calcitriol/calcidiol en pacientes con LEG; **d)** Correlación entre los niveles séricos de calcidiol y la relación calcitriol/calcidiol en SC; **e)** Correlación entre la relación calcitriol/calcidiol y los niveles séricos de calcitriol en pacientes con LEG; **f)** Correlación entre la relación calcitriol/calcidiol y los niveles séricos de calcitriol en SC. Coeficiente de correlación de Spearman. LEG: pacientes con LEG. SC: sujeto control. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

Con base a las diferencias significativas que encontramos en los valores de urea sérica y el BUN en pacientes con LEG de acuerdo con los terciles de su consumo de vitamina D se realizaron los análisis de correlación correspondientes y se observó una correlación negativa entre los niveles séricos de urea ($r = -0.29$; $p = 0.01$) y del BUN ($r = -0.34$; $p < 0.01$) con el consumo total de vitamina D en pacientes con LEG (Datos no mostrados).

De manera adicional, los niveles séricos de calcidiol correlacionaron de forma positiva con el calcio sérico ($r = 0.44$; $p = 0.01$; Figura 19a) y de forma negativa con las proteínas en orina ($r = -0.39$; $p < 0.01$; Figura 19b). Los niveles séricos de calcitriol se correlacionaron positivamente con el recuento de linfocitos en sangre ($r = 0.30$; $p < 0.001$; Figura 19c) y negativamente con la TFG ($r = -0.28$; $p = 0.001$; Figura 19d). Además, la relación calcitriol/calcidiol se correlacionó positivamente con la cantidad de proteínas en orina ($r = 0.38$; $p < 0.01$; Figura 19e).

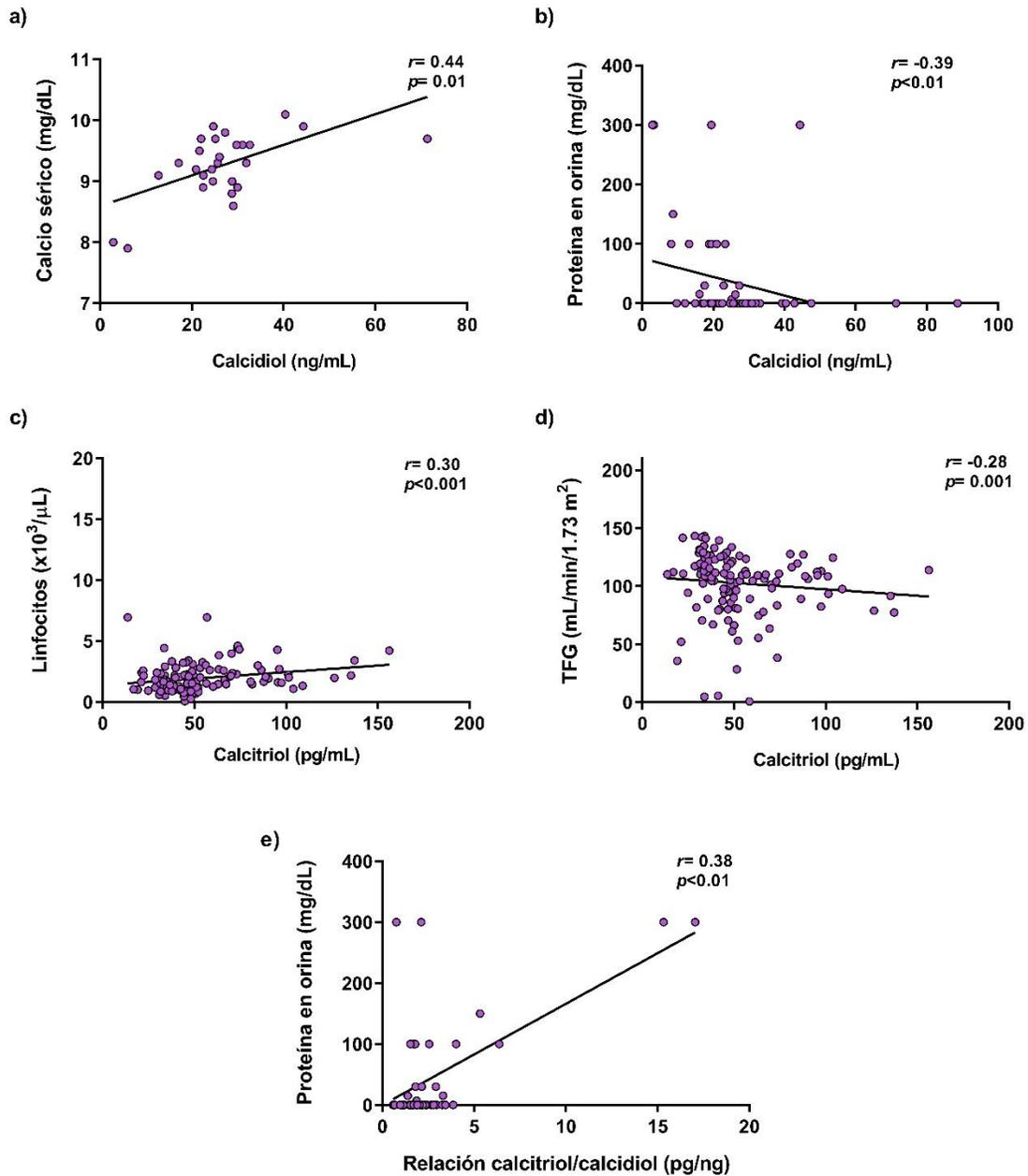


Figura 19. Correlaciones entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación con características clínicas y renales en pacientes con LEG

a) Correlación entre los niveles de calcidiol y los niveles séricos de calcio en pacientes con LEG; **b)** Correlación entre los niveles de calcidiol y proteínas en orina en pacientes con LEG; **c)** Correlación entre los niveles séricos de calcitriol y el conteo sanguíneo de linfocitos en pacientes con LEG; **d)** Correlación entre los niveles séricos de calcitriol y la TFG en pacientes con LEG; **e)** Correlación entre la relación calcitriol/calcidiol y proteínas en orina en pacientes con LEG. Coeficiente de correlación de Spearman. TFG: tasa de filtrado glomerular. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

También se pudo observar una tendencia de correlación negativa entre los niveles séricos de calcidiol con el índice de actividad clínica Mex-SLEDAI ($r = -0.15$; $p = 0.06$; Figura 20a) y de correlación positiva entre la relación calcitriol/caldiol con el Mex-SLEDAI ($r = 0.15$; $p = 0.07$; Figura 20c).

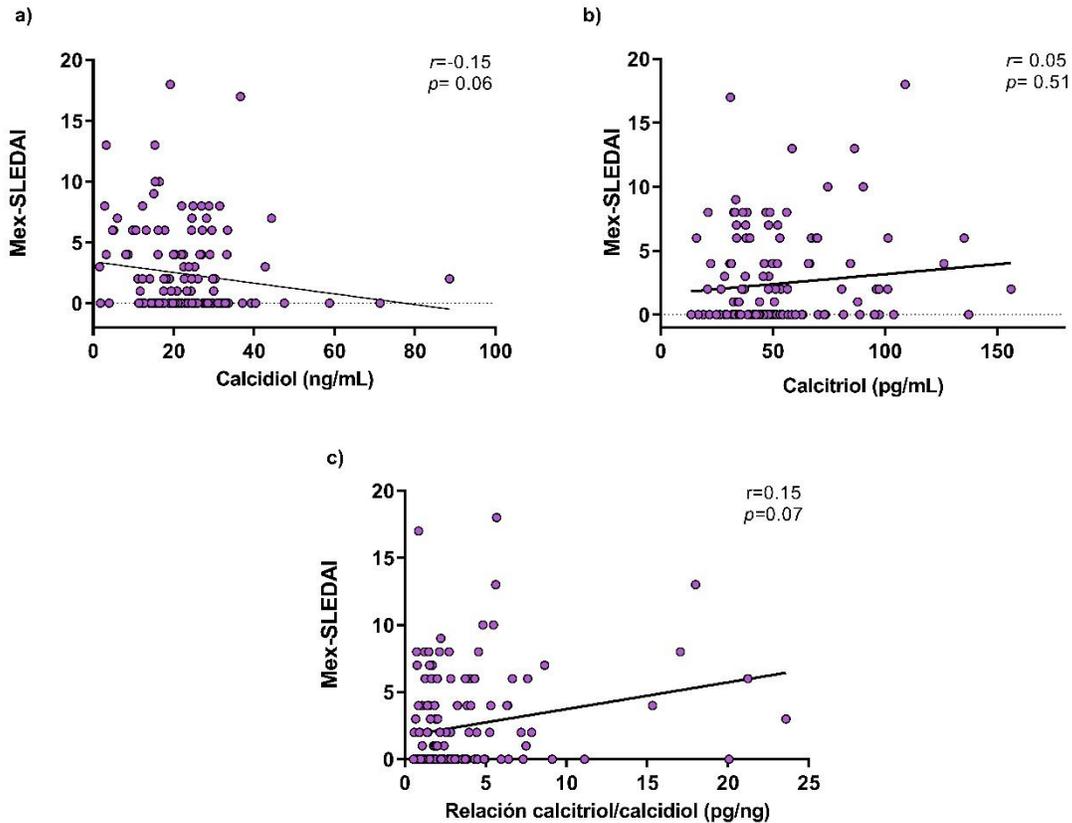


Figura 20. Correlaciones entre los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y de la relación calcitriol/calcidiol con el índice de actividad clínica Mex-SLEDAI en pacientes con LEG

a) Correlación entre los niveles de calcidiol y el Mex-SLEDAI; **b)** Correlación entre los niveles de calcitriol y el Mex-SLEDAI; **c)** Correlación entre la relación calcitriol/calcidiol y el Mex-SLEDAI. Coeficientes de correlación de Spearman. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

De manera significativa el calcio sérico se correlacionó negativamente con el índice de Mex-SLEDAI ($r= -0.45$; $p= 0.01$; Figura 21a) y respecto a variables clínicas, la TFG se correlacionó negativamente con el índice de daño SLICC ACR ($r= -0,23$; $p= 0.01$; Figura 21b).

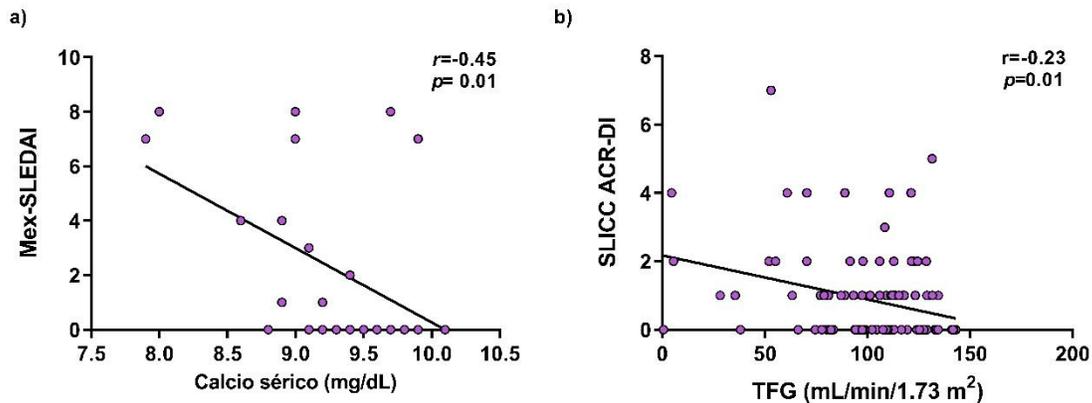


Figura 21. Correlación entre el calcio sérico con el índice de actividad clínica Mex-SLEDAI y la tasa de filtrado glomerular con el índice de daño SLICC en pacientes con LEG.

a) Correlación entre el calcio sérico y el Mex-SLEDAI; **b)** Correlación entre la tasa de filtrado glomerular (TFG) y el SLICC ACR-DI. Coeficiente de correlación de Spearman. Diferencias estadísticamente significativas resaltadas en negro.

A partir de las asociaciones encontradas, para estimar la contribución de los metabolitos de la vitamina D y la relación calcitriol/calcidiol al riesgo para presentar LEG, actividad clínica y actividad renal, se utilizaron modelos de regresión lineal y logística múltiple.

En el comparativo de pacientes con LEG vs. SC, respecto a los niveles séricos de calcidiol se observó que las pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol presentaron un riesgo 3.19 veces mayor para el LEG (OR= 3.19; IC 95%= 1.24-8.22; $p<0.01$), mientras que las pacientes con LEG con niveles séricos de calcidiol dentro de los valores de suficiencia presentaron un riesgo 3.22 veces menor para el LEG (OR= 0.31; IC del 95%: 0.12-0.81; $p<0.01$) (Figura 22a).

Las pacientes con LEG dentro del tercil con los valores más bajos de calcitriol observados (tercil 1) presentaron un riesgo 12.5 veces menor para el LEG (T1, OR= 0.08; IC del 95%= 0.01-0.28; $p<0.001$) y las pacientes con LEG dentro del tercil de niveles intermedios de calcitriol (tercil 2) tuvieron un riesgo 11.1 veces menor para el LEG (T2, OR= 0.09, IC del 95%= 0.01-0.34; $p<0.001$) (Figura 22a).

En particular, las pacientes con LEG dentro del tercil con los valores más altos de calcitriol (tercil 3) presentaron un riesgo 3.31 veces mayor para presentar actividad clínica de la enfermedad (T3, OR= 3.31; IC del 95%= 1.27-8.73; $p<0.01$), mientras que las pacientes con LEG con valores séricos de calcitriol dentro del tercil 2, presentaron un riesgo 3.33 veces menor para actividad clínica de la enfermedad (T2, OR= 0.30; IC del 95%= 0.11-0.78; $p<0.01$) (Figura 22b).

Con respecto a la eficiencia de la hidroxilación de la vitamina D evaluada por la relación calcitriol/calcidiol, las pacientes con LEG con una eficiencia de hidroxilación de vitamina D baja (localizadas dentro del tercil 1) tuvieron un riesgo 14.2 veces menor para el LEG (T1, OR= 0.07; IC del 95%= 0.02- 0.22; $p<0.001$), seguido de las pacientes con LEG con una eficiencia de hidroxilación de vitamina D media (tercil 2) quienes tuvieron un riesgo 10 veces menor para el LEG (T2, OR= 0.10; IC del 95%= 0.03-0.31; $p<0.001$) (Figura 22a).

Además, el LEG contribuyó a la presencia de valores más bajos de calcidiol sérico (Coeficiente $\beta = -3.6$; $R^2= 0.02$; $p= 0.01$), de valores más altos de calcitriol sérico (Coeficiente $\beta= 14.4$; $R^2= 0.08$; $p<0.001$) y de una conversión alta de calcidiol a calcitriol (Coeficiente $\beta = 1.93$; $R^2 = 0.07$; $p<0.001$) (Datos no mostrados).

Finalmente, observamos que la actividad clínica (Mex-SLEDAI ≥ 2) contribuyó a la presencia de una conversión alta de calcidiol a calcitriol (Coeficiente $\beta= 1.67$; $R^2= 0.04$; $p= 0.01$) y la actividad renal también contribuyó a la presencia de una hidroxilación alta de calcidiol a calcitriol (Coeficiente $\beta = 1.76$; $R^2 = 0.09$; $p<0.01$) (Datos no mostrados).

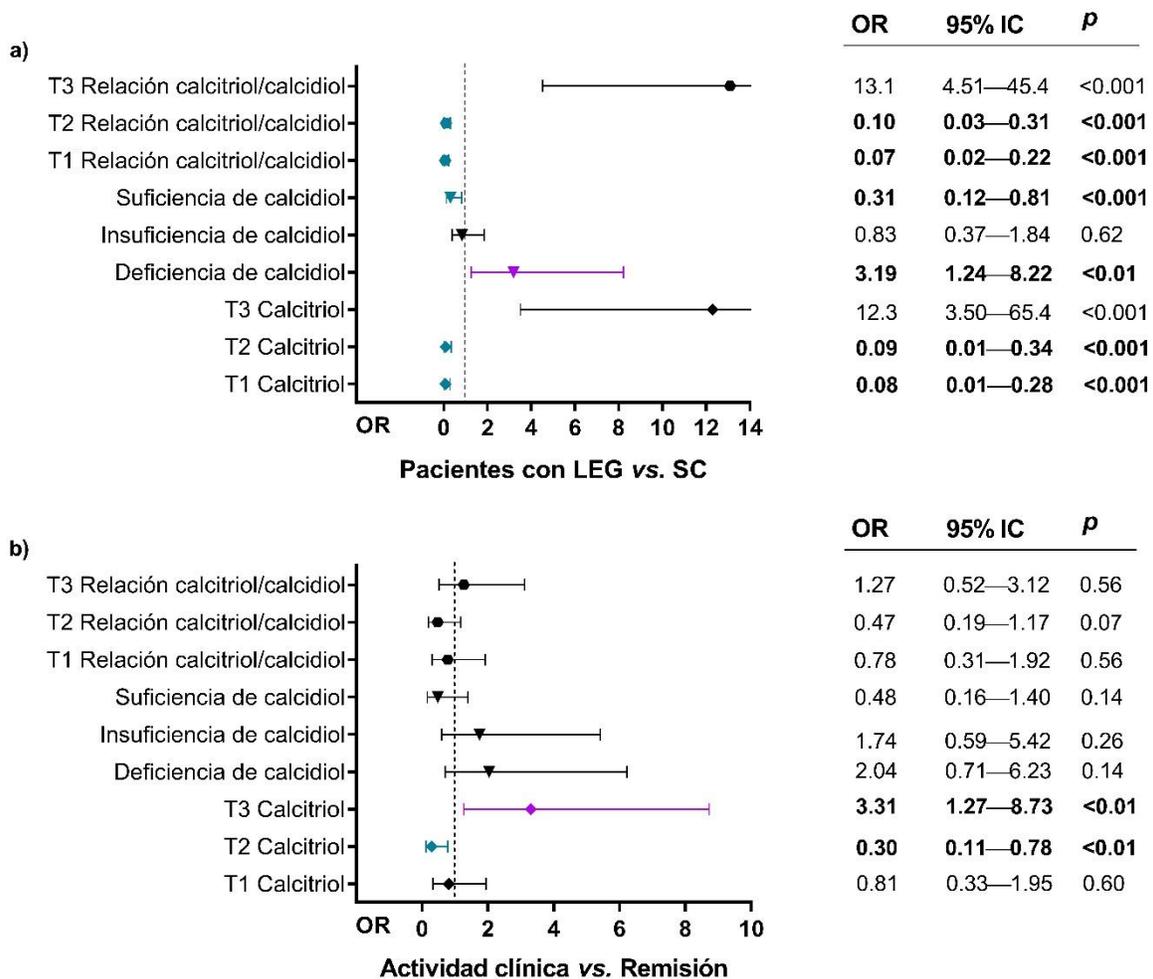


Figura 22. Asociación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación categorizados con la presencia del LEG y la actividad clínica

a) Asociación de los metabolitos séricos de vitamina D y la relación calcitriol/calcidiol categorizados por sus valores de referencia o en terciles con el LEG (pacientes LEG vs. SC), **b)** Asociación de los metabolitos séricos de vitamina D y la relación calcitriol/calcidiol categorizados por sus valores de referencia o en terciles con la presencia de actividad clínica (Actividad clínica [Mex-SLEDAI ≥ 2] vs. Remisión [Mex-SLEDAI < 2]). SC: sujetos control. OR: odds ratio, prueba exacta de Fisher. Gráficos color azul (menor riesgo; OR < 1), color morado (mayor riesgo; OR ≥ 1), negros (no diferencias significativas $p > 0.05$ o intervalos de confianza altos). **Terciles de la relación calcitriol/calcidiol:** T3 (> 2.36 to 23.6 pg/ng), T2 (> 1.46 a ≤ 2.36 pg/ng) y T1 (0.54 a ≤ 1.46 pg/ng). **Valores de referencia de calcidiol:** Suficiencia (> 30 ng/mL), Insuficiencia (> 20 a < 30 ng/mL) y Deficiencia (< 20 ng/mL). Terciles del calcitriol: T3 (> 49.01 a 156.2 pg/mL), T2 (> 37.32 a ≤ 49.01 pg/mL) y T1 (12.77 a ≤ 37.32 pg/mL).

De manera adicional en el grupo de SC se pudo evaluar la influencia de factores relacionados con exposición a la luz solar con base a un cuestionario que consideraba minutos al día de exposición al sol, horario de mayor exposición, uso de objetos para protección solar, así como uso de algún protector solar tópico.

De acuerdo a la categorización en terciles de los minutos de exposición solar al día (T1 [15 a \leq 48 minutos=33%], T2 [$>$ 48 minutos a \leq 120 minutos=47%] y T3 [$>$ 120 minutos=20%]) no se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de calcidiol (T1= 24.6 ng/mL vs. T2=25.7 ng/mL vs. T3= 22.8 ng/mL; $p=0.09$), en los niveles de calcitriol (T1= 39.6 pg/mL vs. T2= 41.6 pg/mL vs. T3= 40.1 pg/mL; $p=0.65$) ni en la relación calcitriol/caldiol (T1= 1.42 pg/ng vs. T2= 1.41 pg/ng vs. T3= 1.93 pg/ng; $p=0.11$) en el grupo de las SC. En la comparación por horario de mayor exposición al sol (Matutino [07:00-11:00 hrs.=12%], Medio día [11:00-16:00 hrs.=61%] y Vespertino [16:00-20:00 hrs.=27%]) no se observaron diferencias significativas en los niveles de caldiol (Matutino= 30.7 ng/mL vs. Medio día= 23.8 ng/mL vs. Vespertino= 25.7 ng/mL; $p=0.27$), de calcitriol (Matutino= 42.4 pg/mL vs. Medio día= 38.7 pg/mL vs. Vespertino= 43.5 pg/mL; $p=0.72$) ni en la relación calcitriol/calcidiol (Matutino= 1.34 pg/ng vs. Medio día= 1.51 pg/ng vs. Vespertino= 1.59 pg/ng; $p=0.47$).

Tampoco se observaron diferencias en la comparación de los niveles séricos de calcidiol, calcitriol ni en la relación calcitriol/calcidiol de acuerdo con el uso de algún objeto para protección solar (sombrero, gorra, ropa de manga larga, sombrilla) o el uso de protector solar tópico (Datos no mostrados).

IX. Discusión

La patogenia del LEG es compleja y multifactorial, con una interacción de factores genéticos y ambientales implicados en su fisiopatología. Varios factores ambientales, tales como la ingesta dietética, la deficiencia sérica de vitamina D y la presencia de obesidad se han descrito que pueden influir en las manifestaciones clínicas y curso de las enfermedades autoinmunes (Dos-Santos *et al.*, 2010; Katz *et al.*, 2011; De Miranda Moura dos Santos *et al.*, 2013; Aparicio-Soto *et al.*, 2017; Meza-Meza *et al.*, 2019).

En diversas poblaciones el exceso de peso se ha descrito de manera frecuente en pacientes con LEG (Curado-Borges *et al.*, 2012; Moura dos Santos *et al.*, 2013). En el presente estudio las pacientes con LEG de acuerdo con su IMC presentaron una frecuencia alta de sobrepeso del 36% y de obesidad del 26%. Estas cifras son similares a las reportadas previamente en estudios en pacientes con LEG de diversos países donde los rangos de prevalencia descritos de sobrepeso han sido del 31% al 38% y el de obesidad del 27% al 31% (Urowitz *et al.*, 2007; De Miranda Moura-dos Santos *et al.*, 2010; Borges *et al.*, 2012; Batún-Garrido *et al.*, 2016; Pocovi-Gerardino *et al.*, 2018; Meza-Meza *et al.*, 2019).

Dentro de la evaluación del consumo nutrimental, de manera significativa las pacientes con LEG presentaron un consumo menor de energía y de la mayoría de macro y micronutrientes evaluados, en comparación de las SC. En ambos grupos de estudio se observó un consumo menor de la ingesta recomendada de grasa poliinsaturada, ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos omega 6, vitamina E, ácido pantoténico (B5), biotina (B7), folato (B9), vitamina K, potasio, hierro, yodo y vitamina D. Además de las deficiencias de consumo, se observó un consumo excesivo respecto a la ingesta recomendada de sodio, fósforo, grasa saturada y en las pacientes con LEG se observó un menor cumplimiento del porcentaje de distribución recomendado de azúcares.

Similar a lo que observamos, un estudio en pacientes caucásicas con LEG de España, se observó un consumo más bajo de energía, así como de varios micronutrientes en las pacientes con LEG en comparación de su grupo control y también observaron en ambos grupos un consumo menor de calcio, hierro, yodo,

potasio, ácido fólico y vitamina E así como un consumo excesivo de sodio y fósforo respecto a las recomendaciones diarias para su población (Pocovi-Gerardino *et al.*, 2018).

Estas diferencias observadas, con un consumo nutrimental más deficiente en pacientes con LEG en comparación de las SC, pueden estar influenciadas por diversos factores como el estatus socioeconómico y el nivel educativo, debido a que las pacientes con LEG fueron reclutadas de un hospital público en donde la población que acude tiende a tener un ingreso económico y un estatus educativo menor, así como una disponibilidad de alimentos menor que las SC que en su mayoría tienen acceso a educación universitaria. De manera adicional, algunos medicamentos que se indican a las pacientes con LEG, como los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) que fueron de los mayor referidos, se ha descrito que pueden influir en la percepción gustativa y de esta manera afectar su apetito y consumo dietético (Huang, 2019).

Respecto al consumo de vitamina D observamos una tendencia de un consumo más bajo de vitamina D en las pacientes con LEG, en comparación de las SC, con un consumo por debajo de la IDS recomendada para población mexicana de 10 µg/día en ambos grupos, por lo que sólo un mínimo porcentaje menor al 15% en cada grupo logró cubrir la IDS de la vitamina D, lo que destaca la deficiencia en su consumo en nuestra población evaluada.

Los nutrimentos presentan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento adecuado del sistema inmune, por lo que un desequilibrio nutrimental podría afectar a su funcionamiento (Seguro-Gurrutxaga *et al.*, 2016) por ello es importante asegurar el adecuado aporte a través de la alimentación de grasas polinsaturadas, minerales y vitaminas, tales como la vitamina D la cual se ha reportado en deficiencia sérica de manera más frecuente en pacientes con LEG.

También es importante resaltar los efectos adversos del consumo excesivo de sodio, fósforo, grasa saturada y azúcares simples observado en nuestra población de estudio. Se ha descrito que una alta ingesta de sodio contribuye a la disfunción de la vasculatura, el corazón, los riñones, la piel, el cerebro y los huesos, a través de un incremento de la inflamación y estrés oxidativo (Robinson *et al.*, 2019). De manera

adicional, un consumo excesivo de fósforo ejerce efectos perjudiciales sobre el metabolismo óseo y mineral, además de que se recomienda una moderación en su consumo en presencia de enfermedad renal para el control de los niveles séricos de fosfato (Vorland *et al.*, 2017). Respecto al consumo de excesivo de grasa saturada y azúcares simples, éste se ha asociado con un incremento del riesgo cardiovascular, exceso de peso y dislipidemia aterogénica caracterizada por niveles elevados de triglicéridos, colesterol total y LDL, así como niveles bajos de HDL (Siri-Tarino *et al.*, 2010).

Aunque no se presentó una asociación entre el consumo de vitamina D y los niveles séricos de calcidiol, calcitriol y su relación de eficiencia de hidroxilación en ambos grupos de estudio, se observó que las pacientes con LEG con un consumo más bajo de vitamina D presentaron niveles más altos dentro del rango normal, de urea y el nitrógeno uréico en sangre (BUN), productos finales del metabolismo proteico que son excretados en orina y se evalúan dentro de la función renal. De manera adicional se observó que las SC con un consumo de vitamina D más bajo presentaron de manera significativa valores de peso corporal y masa muscular menores que los observados en las pacientes con un consumo intermedio de vitamina D, quienes presentaron valores más altos.

Este hallazgo destaca la importancia del aporte de vitamina D obtenido a través de la dieta. Un consumo más bajo de vitamina D está influenciado por un consumo menor de energía y se ha descrito que un consumo energético deficiente puede generar un incremento del catabolismo de proteínas como fuente energética (Sanlier *et al.*, 2009). Además, dentro de las etiologías descritas para la deficiencia de calcidiol en la enfermedad renal crónica, se encuentran un consumo bajo de vitamina D (Chau and Kumar, 2012) y a su vez una deficiencia de calcidiol se han asociado con la presencia de alteraciones renales en pacientes con LEG (Robinson *et al.*, 2012; Bogaczewicz *et al.*, 2012).

Las pacientes con actividad clínica y con actividad renal presentaron significativamente niveles más bajos de albúmina sérica. Hallazgos similares se han reportado en pacientes con LEG con NL de otras poblaciones (Yip *et al.*, 2010; Kwon *et al.*, 2018). Algunos factores que pueden influir en los niveles bajos de albúmina, son la proteinuria (Yip *et al.*, 2010) y un estado inflamatorio crónico (Don *et al.*, 2004) donde se

presenta un incremento de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α , que disminuyen la síntesis de albúmina (Nicholson *et al.*, 2000; Yap *et al.*, 2013).

En pacientes con actividad clínica, daño y actividad renal de la enfermedad se observó un conteo sanguíneo más bajo de eosinófilos, así como niveles séricos más altos de urea, ácido úrico y BUN. La eosinopenia suele ser frecuente en pacientes con enfermedades autoinmunes con tratamiento de glucocorticoides (Zini *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2017; Diny *et al.*, 2017) y en presencia de un ambiente inflamatorio los eosinófilos son reclutados hacia tejidos y órganos involucrados dentro de la sintomatología del LEG como la piel, mucosas, tracto gastrointestinal y pulmones (Yang *et al.*, 2017). Además, en dos estudios en China se reportó que las pacientes con NL presentaron niveles más altos de ácido úrico (Yang *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2017), BUN y creatinina en comparación de los pacientes sin NL (Liu *et al.*, 2017). Lo anterior destaca la importancia de evaluar marcadores de actividad renal dentro de la evaluación del daño y actividad clínica.

En pacientes con LEG se ha reportado una susceptibilidad mayor a presentar deficiencia sérica de vitamina D en comparación de la población general. Con respecto a nuestros hallazgos, observamos una frecuencia mayor de deficiencia de calcidiol en pacientes con LEG vs. SC, en concordancia con otros estudios transversales que han descrito niveles más bajos de calcidiol en pacientes con LEG en comparación de SC (Gao *et al.*, 2016; Abaza *et al.*, 2016). Sin embargo, la prevalencia de la deficiencia de calcidiol varía del 3% al 67% en estudios realizados en poblaciones de LEG con diferentes antecedentes genéticos y factores ambientales de exposición (Miskovic *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2016; Abaza *et al.*, 2016; García-Carrasco *et al.*, 2017). Este rango amplio de diferencias en la prevalencia de deficiencia de calcidiol observadas entre poblaciones, podría estar influenciado por la latitud geográfica, farmacoterapia, comorbilidades, polimorfismos genéticos y el estado de actividad clínica de la enfermedad de los pacientes con LEG incluidos en cada estudio.

Respecto a la no asociación observada entre los niveles séricos de calcidiol y calcitriol y la exposición a la luz solar evaluada en SC, pudiera deberse a una distribución homogénea entre los grupos de tiempo de exposición al sol, uso de

objetos y crema tópica de protección solar. Así también, en general las SC presentaron una exposición mayor a 15 minutos la cual se encuentra dentro de la recomendación para promover la síntesis endógena de vitamina D (Holick, 2007). Una exposición incrementada al sol no precisamente se refleja en niveles más altos de vitamina D, debido a los mecanismos de regulación presentes en la epidermis, donde la melanina puede absorber la radiación UVB limitando una producción excesiva de colecalfiferol, además de la síntesis de otros productos inertes para controlar la producción de previtamina D₃ y colecalfiferol de acuerdo a los niveles en circulación presentes (Meza-Meza *et al.*, 2020). El completar la evaluación de la exposición a la luz solar en las pacientes con LEG, dentro de la continuación del estudio, permitirá identificar si este factor pudiera estar influyendo las diferencias observadas entre grupos, en caso de que observe una menor exposición solar en las pacientes con LEG debido su condición de salud.

La deficiencia de calcidiol en pacientes con LEG se ha asociado con la actividad clínica y el daño de la enfermedad, con hallazgos controversiales (Borba *et al.*, 2009; Yeap *et al.*, 2012; Abaza *et al.*, 2016). En nuestro estudio, no se observó asociación entre los niveles de calcidiol y la actividad clínica de la enfermedad; sin embargo, se presentó una tendencia de valores séricos de calcidiol más bajos en pacientes con LEG con una puntuación del Mex-SLEDAI más alta y los niveles séricos de calcidiol se correlacionaron negativamente con los niveles de calcitriol y de proteínas en orina.

Cuando estratificamos los niveles séricos de calcitriol de acuerdo con los valores de referencia del calcidiol, se observó un patrón de niveles séricos de calcitriol más altos y una conversión elevada de calcidiol a calcitriol en pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol que presentaban actividad clínica y renal de la enfermedad, así como una conversión de calcidiol a calcitriol menor conforme se alcanzaba la suficiencia de calcidiol. Este patrón también se observó en las SC con deficiencia de calcidiol, lo que destaca un posible mecanismo de regulación compensatorio en el metabolismo de la vitamina D en presencia de deficiencia de calcidiol.

En nuestro estudio, los niveles séricos de calcitriol fueron más altos en las pacientes con LEG en comparación de las SC. Así también, en pacientes con LEG el calcitriol se correlacionó positivamente con el conteo sanguíneo de linfocitos y correlacionó negativamente con la TFG; y la presencia de niveles séricos de calcitriol bajos e intermedios se asociaron con un riesgo menor para el LEG, mientras que los niveles séricos altos de calcitriol se asociaron con el riesgo de la actividad clínica de la enfermedad.

De manera reciente, muy pocos estudios en la literatura han evaluado los niveles séricos de calcitriol en el LEG, a pesar de ser el metabolito biológicamente activo de la vitamina D. En un estudio en pacientes con LEG, con artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA) de Dinamarca, no se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de calcitriol por grupo de estudio (Müller *et al.*, 1995). En estudios previos, se ha reportado que en un estado sérico insuficiente de calcidiol, los niveles de calcitriol suelen ser normales o incluso elevados, debido a la síntesis local de calcitriol en varios órganos y tejidos, con el fin de regular los genes relacionados con la proliferación celular y otras funciones importantes para la homeostasis (Holick, 2007). En un estudio de pacientes con enfermedades granulomatosas, se ha descrito una producción alta de calcitriol por las células inflamatorias y en otro estudio en pacientes con diagnóstico temprano de pleuritis tuberculosa, el calcitriol elevado y la hipercalcemia se han asociado con tuberculosis pulmonar activa (Barnes *et al.*, 1989). Por lo tanto, los niveles elevados de calcitriol en condiciones patológicas podrían ser indicativos de una enfermedad inflamatoria activa.

Aunque no se han reportado datos similares en el LEG, ni en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, se han descrito niveles séricos elevados de calcitriol como factor de riesgo en otras enfermedades como el cáncer y alergias. Las propiedades antitumorales del calcitriol se han informado en varios estudios; sin embargo, el exceso de calcitriol puede no ser siempre beneficioso, particularmente en el cáncer (Anisiewicz *et al.*, 2020). Estudios previos en cáncer demostraron que el exceso de calcitriol favorece la estimulación de la metástasis del carcinoma de glándula mamaria 4T1 en ratones BALB/c (Anisiewicz *et al.*, 2018); mientras que en otro estudio

sobre los efectos del calcitriol sobre la inmunidad en ratones portadores de tumores 4T1, se observó una mejoría de la respuesta Th2, la actividad de los linfocitos Treg y la estimulación de la diferenciación de las células Th17, con una síntesis mayor local de calcitriol en los macrófagos M2 asociados al tumor, y de esta forma el calcitriol puede intensificar la inmunosupresión del nicho tumoral, contribuyendo a la estimulación de la progresión del cáncer (Anisiewicz *et al.*, 2020).

En otro estudio en pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se informó que el metabolismo de la vitamina D se encuentra desregulado por procesos inflamatorios, debido a que se observó en estos pacientes antes y después de la suplementación con colecalciferol niveles más bajos de calcidiol y una eficiencia mayor de hidroxilación de la vitamina D evaluada por la relación calcitriol/calcidiol, además de niveles más altos en pacientes con asma, en comparación con los controles. En estas enfermedades, la expresión de TNF- α , IL-1 β y TGF- β aumenta y se ha informado que estas citocinas pro-inflamatorias inducen la expresión de las enzimas catabólicas CYP24A1 y CYP27B1, lo que da como resultado niveles bajos de calcidiol y niveles altos de calcitriol (Jolliffe *et al.*, 2020).

Respecto a la eficiencia de hidroxilación de la vitamina D evaluada por la relación calcitriol/calcidiol, en nuestro estudio los pacientes con LEG mostraron una relación más alta que las SC, lo que indica que los pacientes con LEG están convirtiendo mayor cantidad de calcidiol en calcitriol, con un patrón similar descrito en los pacientes con asma y EPOC. Este patrón de una relación alta de eficiencia de hidroxilación de la vitamina D y niveles séricos altos de calcitriol fue más evidente en pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol con actividad clínica y renal de la enfermedad, en comparación de pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol sin actividad clínica y renal. De acuerdo con nuestros hallazgos sobre una conversión alta de calcidiol a calcitriol, en el estudio de Pasquali *et al.*, realizado en sujetos con riesgo de enfermedad renal, se reportó que un incremento progresivo de la relación calcitriol/calcidiol y los niveles séricos de calcitriol persistían en los pacientes con deficiencia de calcidiol y conforme se alcanzaba la suficiencia de calcidiol, la

relación calcitriol/calcidiol era invariablemente menor en comparación con los correspondientes sujetos con deficiencia de calcidiol (Pasquali *et al.*, 2015).

En los procesos inflamatorios, la activación de los macrófagos a través de los receptores tipo toll (TLR) regula al alza la expresión del VDR en la superficie de los macrófagos e induce la expresión de la enzima CYP27B1 y posteriormente, la conversión alta *in situ* de calcidiol a calcitriol, tiene un efecto co-estimulador sobre los linfocitos (Müller *et al.*, 1990; Holick 2007; Bikle, 2009). La calidad y cantidad de las funciones del sistema inmune están fuertemente influenciadas por la hormesis, ya que se ha planteado la hipótesis de que muchas moléculas pueden mediar la reprogramación de las células del sistema inmune siguiendo un gradiente de concentración que conforma una respuesta hormética a la dosis (Csaba, 2019). En un estudio realizado en un modelo murino de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), una dieta moderada en vitamina D (1,500 UI/kg de alimento) disminuyó la severidad de la EAE, mientras que una suplementación con altas dosis de colecalciferol (75,000 UI/kg de alimento) causó una mayor activación, diferenciación y actividad fagocítica de las CPAs mieloides periféricas con una expresión mayor de superficie del MHC de clase II y de las moléculas co-estimuladoras CD40, CD80 y CD86, asociadas con una diferenciación pro-inflamatoria mayor de células T y células mieloides (Häusler *et al.*, 2019). Además, en ratones con niveles altos de vitamina D se observó una secreción alta de IFN- γ e IL-17 por parte de las células T del sistema nervioso central, así como una frecuencia menor de células Treg (Häusler *et al.*, 2019; Sedeño-Monge *et al.*, 2020). Por tanto, en un contexto de ausencia de enfermedad o en el aclaramiento normal de infecciones, el aumento de la actividad fagocítica inducida por el calcitriol es beneficioso, pero en cambio, en presencia de concentraciones altas de calcitriol, una captación y procesamiento mayor de autoantígenos favorece la respuesta inmune autorreactiva cuando un evento de autoinmunidad está presente en el organismo, por lo que el efecto benéfico de la vitamina D puede ser obtenido en dosis moderadas (Häusler *et al.*, 2019).

En los queratinocitos, la producción de calcitriol puede ser estimulada por la inducción de CYP27B1 a través de TLR específicos, así como por la estimulación

de TNF- α e IFN (Bikle, 2009), que son dos citocinas pro-inflamatorias que se puede encontrar elevadas en el LEG (Muhammad *et al.*, 2020). Además, el IFN- γ puede inducir en monocitos y macrófagos humanos normales a exhibir una actividad 1 α -hidroxilasa por la enzima extrarrenal CYP27B1 (Müller *et al.*, 1990). Otros estudios han reportado que el calcitriol puede prevenir una fuerte respuesta Th1, mientras que sus efectos sobre las células Th2 son más complejos y no están completamente aclarados (Zittermann *et al.*, 2009; Zittermann *et al.*, 2009; Dankers *et al.*, 2017). En condiciones normales se puede observar un equilibrio sutil entre las células Th1 y Th2. Sin embargo, un predominio alto de células Th2 puede favorecer y encontrarse en condiciones patológicas (Zittermann *et al.*, 2009). Varios estudios sugieren que el LEG es una enfermedad mediada por el perfil celular Th2 (Selvaraja *et al.*, 2019; Miyake *et al.*, 2011). Las células Th2 producen las citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13; en modelos murinos se ha descrito que la IL-4 promueve la supervivencia de las células B autorreactivas y la alta expresión de IL-5 promueve la proliferación y la señalización diferencial de las células B activadas por autoantígenos (Muhammad *et al.*, 2020). Se han reportado niveles más altos de IL-6 e IL-10 en pacientes con LEG en comparación de controles y se han asociado con la actividad clínica de la enfermedad, mientras que la IL-13 puede inducir la expresión de IgE, IL-6 y antígenos de superficie como CD23, CD71 y MHC II, que en conjunto podrían contribuir a la exacerbación del LEG (Muhammad *et al.*, 2020).

Se ha descrito un posible efecto bifásico de la vitamina D en las alergias. Se ha planteado que la deficiencia de vitamina D puede causar reacciones alérgicas, mientras que otra hipótesis sugiere que el exceso de vitamina D puede generar un riesgo mayor de alergia, lo que se basa en el hecho de que el calcitriol puede conducir a un predominio de respuesta Th2 y una producción mayor de IgE (Zittermann *et al.*, 2009; Zittermann *et al.*, 2009). En las reacciones alérgicas, se presenta una desgranulación excesiva de los mastocitos después de una activación por IgE específica del alérgeno y las células Th2 inducen a las células B a producir anticuerpos específicos contra el alérgeno, lo que genera una respuesta inflamatoria aguda (Zittermann *et al.*, 2009). La activación de las células B humanas induce la expresión de la enzima CYP27B1 y posterior secreción de cantidades altas de calcitriol, lo que aumenta más de 3 veces la expresión de IL-10 en las células B activadas (Zittermann *et*

al., 2009; Dankers *et al.*, 2017). La IL-10 es una citocina pleiotrópica que tiene efectos inhibidores sobre las células Th1 y la inflamación, sin embargo, en varios estudios se ha reportado que la IL-10 puede contribuir a una actividad clínica mayor de la enfermedad y títulos más alto de anti-dsDNA en el LEG (Muhammad *et al.*, 2020), pero también se sugiere que podría ser un factor protector o patológico en diferentes etapas de la enfermedad (Godsell *et al.*, 2016). El aumento de la producción de IL-10 favorecida por el calcitriol puede promover la diferenciación de las células B en plasmablastos, promover la hiperactividad de las células B, la producción de autoanticuerpos y el cambio de clase de anticuerpos a IgA, IgG e IgM (Heine *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2013; Godsell *et al.*, 2016; Muhammad *et al.*, 2020). Por lo tanto, el patrón de niveles séricos bajos de calcidiol y niveles de calcitriol altos observados en las pacientes con LEG del presente estudio, podría deberse a una activación alta de linfocitos B policlonales en pacientes con LEG activo, que puede contribuir a las bajas concentraciones de calcidiol y a la alta conversión de calcidiol a calcitriol.

En particular, en nuestro estudio las pacientes con LEG con deficiencia de calcidiol y actividad renal de la enfermedad también presentaron el mismo patrón de calcidiol más bajo y niveles séricos de calcitriol más altos que se observó en las pacientes con LEG con actividad clínica de la enfermedad. En otro estudio en pacientes con LEG de Polonia, el 37% de los pacientes con LEG con alteración renal presentaron niveles séricos de calcidiol más bajos en comparación de los pacientes con LEG sin alteración renal ($p= 0.006$) (Bogaczewicz *et al.*, 2012). En un estudio en pacientes afroamericanos y caucásicos con LEG, el 18% presentó niveles séricos bajos de calcidiol (<10 ng/mL), siendo la presencia de enfermedad renal un predictor fuerte de esta deficiencia (OR= 13.3, IC 95% 2.3-76.7, $p<0.001$) (Kamen *et al.*, 2006), mientras que en pacientes pediátricos con LEG de EUA, la presencia de proteinuria (relación proteína/creatinina en orina ≥ 0.5) se asoció con una disminución de 13 ng/mL de calcidiol y un riesgo 19.7 veces mayor de presentar niveles de calcidiol ≤ 10 ng/mL (IC del 95%: 1.8 a 944.5) (Robinson *et al.*, 2012). Sin embargo, en estos estudios no se cuantificaron los niveles séricos de calcitriol.

En nuestro estudio, los valores altos de la relación calcitriol/calcidiol y de los niveles séricos de calcitriol se correlacionaron negativamente con la TFG en pacientes con LEG. Este hallazgo no había sido reportado previamente en pacientes con LEG, y asumiendo que el aporte de la hidroxilación renal no es la principal fuente de calcitriol en pacientes con actividad renal de la enfermedad, la posible hipótesis en condiciones de compromiso renal es que la relación calcitriol/calcidiol refleja la eficiencia de la síntesis extrarrenal de calcitriol (Pasquali *et al.*, 2015), lo que podría explicar el hecho de que las pacientes con LEG con actividad renal presentaron niveles séricos de calcitriol más altos en comparación de las pacientes sin actividad renal.

El calcitriol puede ser producido por 1α -hidroxilasas locales a partir de su precursor calcidiol en varias células extrarrenales, como las células del sistema inmune entre las que se encuentran los monocitos, CD4 y células B, donde el calcitriol juega una función autocrina importante. Aunque se ha descrito que las concentraciones extrarrenales de calcitriol dependen de los niveles circulantes de calcidiol, se ha informado que la síntesis de calcitriol en tejidos extrarrenales puede ser independiente de los niveles séricos de calcidiol (Zittermann *et al.*, 2009). El calcitriol aumenta la polarización al fenotipo celular Th2 (Dankers *et al.*, 2017) y las contribuciones de las citocinas Th2 a la enfermedad renal incluyen la producción de IL-6 e IL-4 por los basófilos activados que conduce a la deposición de autoanticuerpos en el riñón, a través de una alta respuesta Th2 y activación de células B (Selvaraja *et al.*, 2019). Con respecto a otras citocinas del perfil Th2, se han observado niveles séricos más altos de IL-10, IL-13 e IL-6 en pacientes con LEG con enfermedad renal o NL en comparación de pacientes sin afectación renal (Muhammad *et al.*, 2020). Dentro de la patogenia del LEG se presenta un cambio de la inmunidad innata a una respuesta predominantemente mediada por células B (Godsell *et al.*, 2016) y una producción incrementada de autoanticuerpos por las células B favorece la deposición tisular de complejos inmunes circulantes, lo que lleva a la liberación de mediadores inflamatorios, reclutamiento de células inflamatorias y manifestaciones clínicas como la enfermedad renal (Miyake *et al.*, 2011).

Aunque se ha informado una vida media muy corta en circulación del calcitriol (12 a 36 horas), su concentración parece estar en un estado relativamente estable, ya que se ha reportado que después de un estímulo negativo se requieren varias semanas para que disminuyan sus niveles a un valor más bajo y tras un estímulo positivo, se requieren varias semanas para volver a un rango fisiológico. Esto indica que una medición de sangre en un momento específico es suficiente para estimar el rango de los niveles de calcitriol en circulación que se observarán durante varios meses (Zittermann *et al.*, 2009). Consideramos que la implementación de la evaluación de ambos metabolitos de la vitamina D, calcidiol y calcitriol, es necesaria para dilucidar de mejor manera, la compleja regulación biológica del estado sérico de la vitamina D en la salud y la enfermedad (Meza-Meza *et al.*, 2020).

Por lo tanto, la complejidad fisiológica de la vía sintética de la vitamina D sugiere que la regulación eficiente de la hidroxilación de la vitamina D podría ser más crucial que la concentración individual de cualquier metabolito de la vitamina D. Aunque el calcidiol se considera el mejor indicador del estado sérico de vitamina D, su deficiencia no podría reflejar el estado sérico del calcitriol (Pasquali *et al.*, 2015). De acuerdo con esto, la evaluación de la relación calcitriol/calcidiol que teóricamente representa cuántos picogramos de calcitriol se producen por nanogramos de calcidiol circulante, podría considerarse más representativa de la eficiencia de hidroxilación de vitamina D, en la salud y en la enfermedad como el LEG.

La evaluación conjunta de estos 3 marcadores, calcidiol, calcitriol y la relación calcitriol/calcidiol aunque económicamente pudiera ser más alto que la evaluación individual del calcidiol, proporciona un análisis más completo del estado sérico de la vitamina D ya que como se pudo observar, una deficiencia de calcidiol no precisamente se verá reflejada en una deficiencia de calcitriol. Más bien, una deficiencia de calcidiol se observó en conjunto con la presencia de niveles más altos de calcitriol y una hidroxilación de calcidiol a calcitriol más alta. Para comprobar este patrón se requeriría un estudio longitudinal para evaluar si la corrección de las deficiencias séricas de calcidiol, se acompaña también de un cambio en los niveles de calcitriol hacia valores menos elevados dentro del rango de normalidad. De esta

manera se podría plantear la evaluación individual de cada metabolito, delimitando los valores esperados de uno, cuando el otro se encuentre en cierto rango de niveles y viceversa.

Otros factores fisiológicos que se consideran importantes dentro de la evaluación del estado sérico de la vitamina D se encuentran los niveles de la PTH y fósforo, así como completar la evaluación de los niveles calcio, debido a que en presencia de una concentración baja de calcio y fósforo se favorece un incremento de la síntesis de calcidiol a calcitriol en riñones ^(Chang y Lee 2019; Holick 2007) y esto pudiera influir en los niveles elevados de calcitriol observados, además de la síntesis extrarenal que se considera pudiera ser la principal fuente del calcitriol en exceso, en presencia de una respuesta autoinmune exacerbada.

Con base en nuestros resultados, planteamos la hipótesis de que los niveles séricos más bajos de calcidiol y el aumento de la síntesis de calcitriol en pacientes con LEG podrían deberse a un mecanismo compensatorio para regular la baja cantidad de calcidiol disponible y a su vez, el aumento de la concentración sérica de calcitriol en las pacientes con LEG deficientes en calcidiol y con actividad clínica y renal de la enfermedad, podrían contribuir a la exacerbación de la respuesta autoinmune. Cabe destacar que en la salud, los efectos benéficos del calcitriol podrían lograrse a concentraciones moderadas de calcitriol que se presentan en un estado de suficiencia de calcidiol (Figura 23).

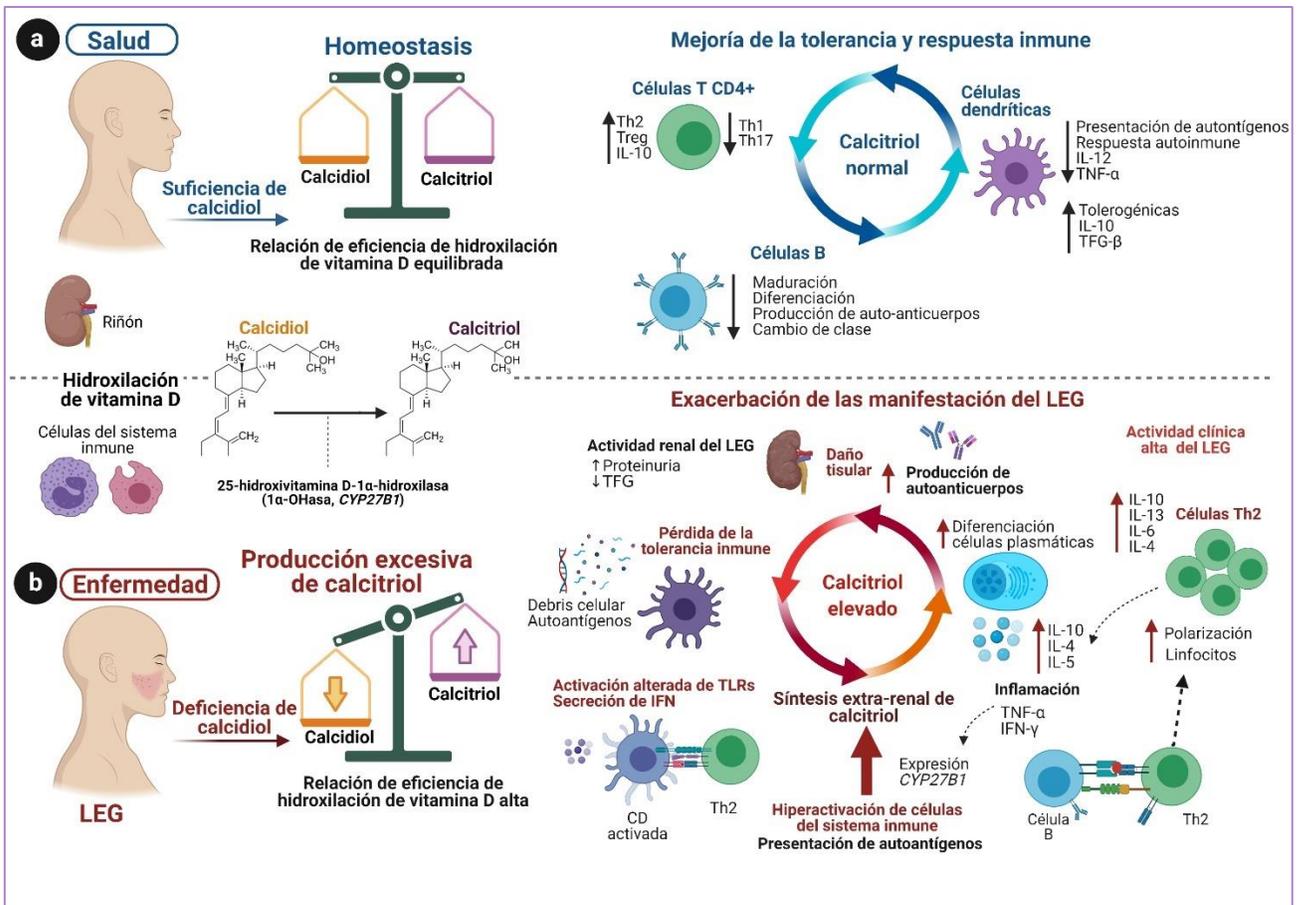


Figura 23. Efecto bifásico del calcitriol sobre la salud y la autoinmunidad.

a) En la salud, el efecto benéfico del calcitriol podría lograrse a concentraciones moderadas que se presentan en un estado de suficiencia de calcidiol, b) Niveles séricos de calcidiol bajos, una incrementada relación de eficiencia de hidroxilación de la vitamina D y una síntesis alta de calcitriol pueden deberse a un mecanismo compensatorio para regular la baja cantidad de calcidiol disponible y el aumento de las concentraciones de calcitriol en un contexto autoinmune pro-inflamatorio como el LEG, lo que contribuye a la exacerbación de la respuesta autoinmune patológica.

X. Conclusiones

1. Un consumo bajo de vitamina D se asoció con niveles altos de urea y del BUN en pacientes con LEG
2. Las pacientes con LEG tuvieron una frecuencia mayor de deficiencia de calcidiol, valores más altos de calcitriol y una mayor eficiencia de hidroxilación de la vitamina D en comparación de las SC
3. Se observó un patrón de niveles séricos más altos de calcitriol y una conversión elevada de calcidiol a calcitriol en pacientes con LEG deficientes de calcidiol que presentaban actividad clínica y renal de la enfermedad
4. El calcidiol sérico correlacionó negativamente con el calcitriol sérico y con las proteínas en orina, mientras que el calcitriol correlacionó positivamente con los linfocitos en sangre y negativamente con la TFG en pacientes con LEG
5. Los niveles séricos bajos e intermedios de calcitriol se asociaron con un riesgo menor para el LEG y los niveles séricos altos de calcitriol se asociaron con un riesgo mayor para la actividad clínica de la enfermedad

XI. Limitaciones

El diseño del presente estudio de tipo transversal nos limitó a mostrar sólo una asociación entre los niveles séricos altos de calcitriol y una relación calcitriol/calcidiol elevada con la actividad clínica y renal de la enfermedad renal. Sin embargo, con esto no se sugiere causalidad, debido a que sólo proporciona información de un punto específico en el tiempo. Otras limitaciones fueron que no se cuantificaron los niveles séricos de otras moléculas y metabolitos relacionados con el metabolismo de la vitamina D, tales como el colecalciferol, la PTH y el fósforo, que también podrían influir en los niveles séricos de la vitamina D observados en este estudio.

XII. Perspectivas

- Analizar los niveles séricos de moléculas relacionadas con el metabolismo de la vitamina D, como el colecalciferol, PTH, fósforo, VDBP y sVDR
- Evaluar la actividad enzimática y expresión del mRNA de las enzimas relacionadas con el catabolismo del calcidiol: CYP24A1 y CYP27B1 en leucocitos de pacientes con LEG y SC
- Analizar la excreción de los metabolitos de la vitamina D en orina
- Determinar la asociación de polimorfismos en genes clave del metabolismo de la vitamina D con la actividad clínica y renal del LEG
- Evaluar *in vitro* el papel inmunomodulador del calcitriol en células Th asociadas al LEG

XIII. Referencias bibliográficas

1. Abaza N.M., El-Mallah R.M., Shaaban A., Mobasher S.A., Al-hassanein K.F., Abdel Zaher A.A., *et al.* 2016. Vitamin D Deficiency in Egyptian Systemic Lupus Erythematosus Patients: How Prevalent and Does It Impact Disease Activity? *Integr Med Insights*; 11:27–33. doi.org/10.4137/IMI.S40035.
2. Aguado-Acín M.P. 2007. Osteoporosis induced by glucocorticoids: what is new? *Reumatol Clin*; 3 (SE1): 3-8.
3. Aguilar-Velázquez J. A., Martín-Cortés G., Inclán-Sánchez A., Romero-Rentería O., Díaz-Navarro X. X., Rangel-Villalobos H. 2016. Population data of 23 STR loci (PowerPlex® Fusion System) in Mexican Mestizos from the West Region. *Int J Legal Med*; 130:1489–1491.
4. Alberti K.G.; Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. 1998. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*; 15: 539–553.
5. Alay M.T., Bosch M., Capellá D., Casamitjana N., Cereza G., *et al.* 2007. Lupus inducido por fármacos. *Butlletí de farmacovigilància de Catalunya*; 5 (5): 17-20.
6. Álvarez-Hernández D., Navez-Díaz M., Gómez-Alonso C., Cannata-Andía J.B. 2007. Los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) modulan la respuesta a la vitamina D de forma tejido específica. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*; 16 (1): 20-27.
7. Anisiewicz A., Łabędź N., Krauze I., Wietrzyk J. 2020. Calcitriol in the Presence of Conditioned Media from Metastatic Breast Cancer Cells Enhances Ex Vivo Polarization of M2 Alternative Murine Bone Marrow-Derived Macrophages. *Cancers*;12. doi.org/10.3390/cancers12113485
8. Anisiewicz A., Pawlik A., Filip-Psurska B., Turlej E., Dzimira S., Milczarek M., *et al.* 2018. Unfavorable effect of calcitriol and its low-calcemic analogs on metastasis of 4T1 mouse mammary gland cancer. *Int J Oncol*; 52:103–26. doi.org/10.3892/ijo.2017.4185.

9. Aparicio-Soto M., Sánchez-Hidalgo M., Alarcón de la Lastra C. 2017. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev.* doi:10.1017/S0954422417000026: 1-20.
10. Appenzeller S., Clarke A.E., Panopalis P., Joseph L., St Pierre Y., Li T. 2009. The relationship between renal activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*;36(5):947-52. doi: 10.3899/jrheum.080822. Epub 2009 Apr 15. PMID: 19369453.
11. Aranda A. 2006. Receptores nucleares. En: Arce V.M., Catalina P.F., Mallo F. Endocrinología. Universidad de Santiago de Compostela, Universidad de Vigo. 64-70.
12. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración De Helsinki De La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (21 Marzo de 2017). Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
13. Ávila E., Barrera D., Díaz L. Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D. 2007. *Rev Invest Clin*;59 (4): 306-317.
14. Azrielant S., Shoefeld Y. 2016. Eppur Si Muove: vitamin D is essential in preventing and modulating SLE. *Lupus*; 25: 563-572.
15. Barnes P.F., Modlin R.L., Bikle D.D., Adams J.S. 1989. Transpleural gradient of 1,25-dihydroxyvitamin D in tuberculous pleuritis. *J Clin Invest*, 83:1527–32. doi.org/10.1172/JC1114048.
16. Barnes T.C., Bucknall R.C. 2004. Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 43:393–4. doi.org/10.1093/rheumatology/keh050.
17. Batún-Garrido J.A. de J., Radillo-Alba H.A., Hernández-Núñez É., 2016. Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb de Reumatol*; 23, 242–249. doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.05.001

18. Batún-Garrido J.A. de J., Radillo-Alba H.A., Hernández-Núñez É, Olan F. 2016. Dislipidemia y riesgo aterogénico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clínica*; 147. doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.030
19. Bernal-Orozco M.F., Vizmanos-Lamotte B., Rodríguez-Rocha N.P., Macedo-Ojeda G., Orozco-Valerio M., Rovillé-Sausse F., et al. 2013. Validation of a Mexican food photograph album as a tool to visually estimate food amounts in adolescents. *Br J Nutr*; 109, 944–952.
20. Bikle D. 2009. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*; 94:26–34. doi.org/10.1210/jc.2008-1454.
21. Blomstrand R., and Forsgren L. 1967. Intestinal absorption and esterification of vitamin D₃-1,2-³H in man. *Acta Chemica Scandinavica* 21 (6): 1662–3. doi.org/10.3891/acta.chem.scand.21-1662
22. Bogaczewicz J., Sysa-Jedrzejowska A., Arkuszewska C., Zabek J., Kontny E., McCauliffe D, et al. 2012. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus*; 21:477–84. doi.org/10.1177/0961203311427549.
23. Borba V.Z.C., Vieira J.G.H., Kasamatsu T., Radominski S.C., Sato E.I., Lazaretti-Castro M. 2009. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*, 20 (3): 427-33.
24. Borei P., Caillaud D., Cano N.J. 2015. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 55 (9): 1193-205. doi.org/10.1080/10408398.2012.688897.
25. Borel P., Caillaud D., and Cano N. J. 2015. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55 (9): 1193–205. doi.org/10.1080/10408398.2012.688897
26. Bourges R.H., Casanueva E., Rosado J.L. 2008. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana; Instituto Danone Médica Panamericana: México City, Mexico. ISBN 978-968-7988-62-7.
27. Bourges H. 2018. La vitamina D, nutrimento clave para la salud humana, y su estado general en la población mexicana. *Salud Pública de México*; 60(4).

28. Bover J., Egido J., Fernández-Giráldez E., Praga M., Solozábal-Campos C., Torregrosa J.V., *et al.* 2015. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*; 35 (1): 28-41.
29. Brown A.C. 2000. Lupus erythematosus and nutrition: a review of the literature. *J Renal Nutr*; 10:170–83.
30. Carlberg, C. 2019. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients* 11. (3):676.doi: 10.3390/nu11030676.
31. Carter E.E., Barr S.G., Clarke A.E. 2016. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. doi:10.1038/nrrheum.2016.137
32. Chau Y.Y., Kumar J. 2012. Vitamin D in chronic kidney disease. *Indian J Pediatr*. 2012 Aug;79(8):1062-8. doi: 10.1007/s12098-012-0765-1.
33. Csaba G. 2019. Hormesis and immunity: A review. *Acta Microbiol Immunol Hung*; 66:155–68. doi.org/10.1556/030.65.2018.036.
34. Cavicchia P.P., Steck S.E., Hurley T.G., Hussey J.R., Yunsheng M., Ockene I.S., *et al.* 2009. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein 1–3. *J Nutr*. doi:10.3945/jn.109.114025: 2365-72.
35. Celikbilek A., Gocmen A.Y., Zararsiz G., Tanik N., Ak H., Borekci E, *et al.* 2014. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region. *Int J Clin Pract*;68:1272–7. doi.org/10.1111/ijcp.12456.
36. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P., *et al.* 2003. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*; 82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
37. Chang S.W. and Lee H.C. 2019. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology* 60 (3): 237–44. doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007

38. Charoenngam N. and Holick M. F. 2020. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 12 (7), 2097. doi.org/10.3390/nu12072097
39. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. 2017. Vitamin D status by sociodemographic factors and BMI in a representative sample of Mexican women at reproductive age. *Salud Pública Mexico*; 59(5):518-25. doi.org/10.21149/8080
40. Crampton S.P., Morawski P.A., Bolland S. 2014. Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. *Dis Model & Mech*; 7: 1033-1046.
41. Curado-Borges M., de Miranda-Moura dos Santos F., Weiss-Telles R., Costa-Duarte Lanna C., Correia M.I. 2012. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition*; 28: 1098-1103.
42. Dankers W., Colin EM., van Hamburg J.P., Lubberts E. 2017. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*; 7 (697).
43. De Miranda Moura dos Santos F., Borges M.C., Telles R.W., Correia M.I.T.D., Lanna C.C.D. 2013. Excess weight and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*; 33, 681–688.
44. Dhawan P., Christakos S. 2010 Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP β , and the vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem*; 110:1314 –1323
45. Diny N.L., Rose N.R., Čiháková D. 2017. Eosinophils in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*; 8:484.
46. Don B.R., Kaysen G. 2004. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*; 17(6):432-7. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x.
47. Dos Santos F.D.M.M., Borges M.C., Correia M.I.T.D., Telles R.W., Lanna C.C.D. 2010. Assessment of nutritional status and physical activity in systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol*; 50, 631–638.
48. Durcan L., Winegar D.A., Connelly M.A., Otvos J.D., Magder L.S., Petri M. 2016. Longitudinal evaluation of lipoprotein variables in systemic lupus erythematosus

- reveals adverse changes with disease activity and prednisone and more favorable profiles with hydroxychloroquine therapy. *J Rheumatol* 2016; 43:745–50. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150437>.
49. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. 2005. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*; 289 (1): F8-F28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004
 50. Dutta C., Katati S., Barman B., Bora K. 2019. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig*; 3: 38 (3). doi: 10.1515/hmbci-2018-0064.
 51. Emerah A.A. y El-Shal A.S. 2013. Role of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D level in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*; 40: 6151-6162.
 52. Etchegaray-Morales I., Méndez-Martínez S., Jiménez-Hernández C., Mendoza-Pinto C., Alonso-García E., Montiel-Jarquín A., *et al.* 2017. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus Patients Using the LupusQol. *PLoS One*; 12 (1): e0170209.
 53. FAO. 2003. Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases: Report of aWHO-FAO Expert Consultation; FAO (Ed.) WHO Technical Report Series; World Health Organization: Geneva, Switzerland. ISBN 978-92-4-120916-8.
 54. Fernández-Gaxiola A.C., Bonvecchio-Arenas A., Plazas-Belausteguigoitia M., Kaufer-Horwitz M., Pérez-Lizaur A.B., Rivera-Dommarco J. 2015. Guías Alimentarias y de Actividad física: En Contexto de Sobrepeso y Obesidad en la Población Mexicana: Documento de Postura; Academia Nacional de Medicina: México City, Mexico. ISBN 978-607-443-515-3.
 55. Freire E., Souto L., Ciconelli R., 2011. Assessment measures in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*; 51(1):70–80.
 56. Frisancho AR. 1981. Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. The University of Michigan Press.
 57. Gado K.H., Gado T.H., Abdel-Samie R.M., Khalil N.M., Emam S.L., Fouad H.H. 2017. Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *The Egypt Rheumatol*; 39:159–164.

58. Gallagher D., Heymsfield S.B., Heo M., Jebb S.A., Murgatroyd P.R., Sakamoto Y. 2000. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*; 72 (3): 694-701.
59. Gao C.C., Liu S.Y., Wu Z.Z., Li T.F., Gao G.M., Liu Z.S., *et al.* 2016. Severe vitamin D deficiency increases the risk for moderate to severe disease activity in Chinese patients with SLE. *Lupus*; 25:1224–9. doi.org/10.1177/0961203316635289.
60. García-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Etchegaray-Morales I., Soto-Santillán P., Jiménez-Herrera E.A., Robles-Sánchez V., *et al.* 2017. Vitamin D insufficiency and deficiency in mexican patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and relationship with disease activity. *Reumatol Clin*; 13:97–101. doi.org/10.1016/j.reuma.2016.02.013.
61. Godsell J., Rudloff I., Kandane-Rathnayake R., Hoi A., Nold M.F., Morand E.F., *et al.* 2016. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Scientific Reports*; 6:34604. doi.org/10.1038/srep34604.
62. Goncalves A., Gleize B., Bott R., Nowicki M., Amiot M.J., Lairon D., Borel P. y Reboul E. 2011. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. *Molecular Nutrition & Food Research* 55 (Suppl 2): S303-311.
63. Grönhagen C.M., Tang M.B.Y., Tan V.W.D., Tan K.W., Lim Y.L. 2015. Vitamin D levels in 87 Asian patients with cutaneous lupus erythematosus: a case–control study. *Clin Exp Dermatol*. doi:10.1111/ced.12884
64. Guzmán J. *et al.* 1992. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*.;19(10):1551–1558.
65. Häusler D., Torke S., Peelen E., Bertsch T., Djukic M., Nau R., *et al.* 2019. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain*; 142:2737–55. doi.org/10.1093/brain/awz190.
66. Heine G., Niesner U., Chang H.D., Steinmeyer A., Zügel U., Zuberbier T, *et al.* 2008. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol*; 38:2210–8. doi.org/10.1002/eji.200838216.

67. Hochberg M.C. 1997. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 40:1725.
68. Holick M. F. 2007. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*; 357 (3): 266–81. doi.org/10.1056/NEJMra070553
69. Holick M.F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad, M.H., Weaver C.M., and Endocrine Society. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 96 (7): 1911–30. doi.org/10.1210/jc.2011-0385
70. Hollis B.W., Lowery J. W., Pittard W. B., Guy D.G., and Hansen, J.W. 1996. Effect of age on the intestinal absorption of vitamin D3-palmitate and nonesterified vitamin D2 in the term human infant. *J Clin Endocrinol Metab*; 81 (4): 1385–88. doi.org/10.1210/jcem.81.4.8636338
71. Huang A.Y. 2019. Immune Responses Alter Taste Perceptions: Immunomodulatory Drugs Shape Taste Signals during Treatments. *J Pharmacol Exp Ther*; 371:684–91. doi.org/10.1124/jpet.119.261297.
72. Institute of Medicine. 2011. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
73. Institute of Medicine. 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press: Washington, DC, USA. ISBN 978-0-309-06554-2.
74. Institute of Medicine. 2004. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. National Academies Press: Washington, DC, USA, ISBN 978-0-309-53049-1.
75. Jolliffe D.A., Stefanidis C., Wang Z., Kermani N.Z., Dimitrov V., White J.H., et al. 2020. Vitamin D Metabolism Is Dysregulated in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 202:371–82. doi.org/10.1164/rccm.201909-1867OC.
76. Jones G. 2008. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*; 88 (2): 582S-586S. doi.org/10.1093/ajcn/88.2.582S

77. Jung J.Y., Suh C.H. 2017. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med*; 32(3):429-438. doi: 10.3904/kjim.2016.234.
78. Kamen D.L., Cooper G.S., Bouali H., Shaftman S.R., Hollis B.W., Gilkeson G.S. 2006. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*; 5:114–7. doi.org/10.1016/j.autrev.2005.05.009.
79. Katz P., Yazdany J., Julian L., Trupin L., Margaretten M., Yelin E., *et al.* 2011. Impact of obesity on functioning among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*; 63, 1357–1364.
80. Kaul A., Gordon C., Crow M.K., Touma Z., Urowitz M.B., Vollenhoven R.V., *et al.* Systemic lupus erythematosus. 2016. *Nat rev*; 2: 1-21.
81. KDIGO 2020. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease - Kidney International. [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30718-3/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30718-3/fulltext)
82. Klack K., Bonfa E., Borba Neto E.F. 2012. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*; 52 (3): 384-408.
83. Kulkarni O., Anders H.J. 2008. Chemokines in lupus nephritis. *Front Biosci*; 13:3312-20. doi: 10.2741/2927.
84. Kwon O.C, Lee J.S., Ghang B., Kim Y.G., Lee C.K., Yoo B., *et al.* 2018. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*; 48(3):462-6.
85. Larriba M.J., Muñoz A. Vitamina D: una prohormona pleiotrópica. *Rev Endocr Mol.* Consultado el 21 de abril del 2019 en: www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=527&url=vitamina-d-una-prohormona-pleiotropica-
86. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., Feldman H.I., *et al.* 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*; 150:604–12. doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
87. Liu Z., Davidson A. 2012. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*; 18:871–82. doi.org/10.1038/nm.2752

88. Liu S., Gong Y., Ren H., Zhang W., Chen X., Zhou T., et al. 2017. The prevalence, subtypes and associated factors of hyperuricemia in lupus nephritis patients at chronic kidney disease stages 1-3. *Oncotarget*; 8 (34):57099-108.
89. Lombardo D., and Guy O. 1980. Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. II. Action on cholesterol esters and lipid-soluble vitamin esters. *Biochimica et Biophysica Acta – Enzymology*; 611 (1): 147–55. doi.org/10.1016/0005-2744(80)90050-9
90. Mahto H., Tripathy R., Das B.K., Panda, A.K. 2018. Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort. *Int J Rheum Dis*; 21: 468–476.
91. Mak A. 2018. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*; 19. doi.org/10.3390/ijms19082355.
92. Meza-Meza M.R., Vizmanos-Lamotte B., Muñoz-Valle J.F., Parra-Rojas I., Garaulet M., Campos-López B., et al. 2019. Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients*; 11 (11). doi: 10.3390/nu11112683.
93. Meza-Meza M.R., Ruiz-Ballesteros A.I., de la Cruz-Mosso U. 2020. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 23:1-21. doi: 10.1080/10408398.2020.1862753.
94. Miskovic R., Plavsic A., Raskovic S., Jovicic Z., Bolpacic J. 2015. Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Serbia: Correlation with Disease Activity and Clinical Manifestations. *Maced J Med Sci*; 3:256–61. doi.org/10.3889/oamjms.2015.052.
95. Miyake K., Akahoshi M., Nakashima H. 2011. Th subset balance in lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol*: 980286. doi.org/10.1155/2011/980286.
96. Mok C.C. 2010. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol*; 2010:638413. doi: 10.1155/2010/638413.

97. Mok C.C., Birmingham D.J., Ho L.Y., Hebert L.A., Song H., Rovin B.H. 2012. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus*; 21: 36-42.
98. Muhammad-Yusoff F., Wong K.K., Mohd Redzwan N. 2020. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*; 53:8–20. doi.org/10.1080/08916934.2019.1693545.
99. Müller K., Oxholm P., Sørensen O.H., Thymann M., Høier-Madsen M., Bendtzen K. 1990. Abnormal vitamin D3 metabolism in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*; 49:682–4. doi.org/10.1136/ard.49.9.682.
100. Müller K., Kriegbaum N.J., Baslund B., Sorensen O.H., Thymann M., Bentzen K. 1995. Vitamin D 3 Metabolism in Patients with Rheumatic Diseases Low Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D 3 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rheumatol*; 14 (4): 397-400.
101. Nicholson J.P., Wolmarans M.R., Park GR. 2000. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth*; 85(4):599-610.
102. Niramitmahapanya S., Harris S. S., and Dawson-Hughes B. 2011. Type of Dietary Fat Is Associated with the 25-Hydroxyvitamin D3 Increment in Response to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*; 96 (10): 3170–4. doi.org/10.1210/jc.2011-1518
103. Ortega-Domínguez B., Herrera-Ramírez M., Tecalco-Cruz A.C. 2015. Nuclear receptors: from the nucleus to the cytoplasm. *Rev Esp Cienc Quim Biol*; 18 (2): 131-143.
104. Ovesen L., Brot C., and Jakobsen J. 2003. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab*; 47: 107–13. doi.org/10.1159/000070031
105. Panizo-García S. 2009. Mecanismos de calcificación vascular asociados a la uremia y al tratamiento con calcitriol. Tesis de posgrado, Universitat de Lleida.
106. Pasquali M., Tartaglione L., Rotondi S., Muci M.L., Mandanici G., Farcomeni A., et al. 2015. Calcitriol/calcifediol ratio: An indicator of vitamin D hydroxylation efficiency? *BBA Clinical*; 3:251–6. doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.03.004.

107. Pasquier B., Armand M., Castelain C., Guillon F., Borel P., Lafont H., and Lairon D. 1996. Emulsification and lipolysis of triacylglycerols are altered by viscous soluble dietary fibres in acidic gastric medium in vitro. *Biochem J*; 314 (Pt 1): 269–75.
108. Peláez-Ballestas I., Sanin L.E., Moreno-Montoya J., Alvarez-Nemegyei J., Burgos-Vargas R., Garza-Elizondo M., *et al.* 2011. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*;(86):3–8.
109. Pelajo C. F., Lopez-Benitez J. M., and Miller L. C. 2010. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev*; 9 (7): 507–10. doi.org/10.1016/j.autrev.2010.02.011
110. Peng H., Wang W., Zhou M., Li R., Pan H.F, Ye D.Q. 2013. Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*; 32:1255–66. doi.org/10.1007/s10067-013-2294-3.
111. Pierrot-Deseilligny Ch., Souberbielle J.C. 2017. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Dis*; 14: 35-45.
112. Pocovi-Gerardino G., Correa-Rodríguez M., Callejas-Rubio J.L., Ríos-Fernández R., Ortego-Centeno N., Rueda-Medina B. 2018. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic lupus erythematosus. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 65 (09): 533-539.
113. Pons-Estel G.J., Alarcón G.S., Scofield L., Reinlib L., Cooper G.S. 2010. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum*; 39: 257-268.
114. Ramallal R., Toledo E., Martínez-González M.A., Hernández-Hernández A., García-Arellano A., Shivappa N., *et al.* 2015. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN Cohort. *Plos One*; 10 (9): 1-15.
115. Robinson A.B., Thierry-Palmer M., Gibson K.L., Rabinovich C.E. 2012. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*, 160:297–302. doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.011.

116. Robinson A.T.; Edwards D.G.; Farquhar W.B. 2019. The Influence of Dietary Salt Beyond Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*; 25; 21(6):42. doi: 10.1007/s11906-019-0948-5.
117. Rodríguez L.C. 2007. Diseño, síntesis y actividad biológica de un nuevo ligando superagonista (AMCR277A) del receptor nuclear de la vitamina D. Tesis de posgrado, Universidad de Santiago de Compostela.
118. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Olivares N., Martinez-Berriotxoa A., Aguirre C. 2008. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatol*; 47:920–3. doi.org/10.1093/rheumatology/ken121.
119. Saeedeh S., Fatemeh E., Mahnaz R., Mahnaz S. 2019. Vitamin D Receptor rs2228570 and rs731236 Polymorphisms are Susceptible Factors for Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Biomed Res*; 8:48.
120. Sanlier N., Demircioğlu Y. 2007. Correlation of dietary intakes and biochemical determinates of nutrition in hemodialysis patients. *Ren Fail*; 29(2):213-8. doi: 10.1080/08860220601098904.
121. Schneider L., Pereira dos Santos A.S., Santos M., da Silva Chakr R.M., Monticielo O.A. 2014. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: state of the art. *Clin Rheumatol*; 33: 1033-1038.
122. Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, DOF 02-04- 2014.
123. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. DOF: 04/01/2013.
124. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. DOF: 2012.
125. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-051- SCF1/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados. Información comercial y sanitaria. Modificación 27/03/2020.

126. Sedeño-Monge V., Fabre-Palacios E.A., López-García C., Meza-Jiménez M.L. 2020. Nutrientes y alimentos en la esclerosis múltiple. *Arch Latinoam Nutr*; 70 (1): 60-74
127. Seguro-la-Gurrutxaga H., Cárdenas-Lagranja G., Burgos-Peláez R. 2016. Nutrientes e inmunidad. *Nutr Clin Med*; 10 (1): 1-19. doi: 10.7400/NCM.2016.10.1.5034
128. Selvaraja M., Abdullah M., Arip M., Chin V.K, Shah A., Amin Nordin S. 2019. Elevated interleukin-25 and its association to Th2 cytokines in systemic lupus erythematosus with lupus nephritis. *PLoS One*; 14. doi.org/10.1371/journal.pone.0224707.
129. Shoenfeld Y., Giacomelli R., Azrielant S., Berardicurti O., Reynolds J.A., Bruce I.N. 2018. Vitamin D and systemic lupus erythematosus - The hype and the hope. *Autoimmun Rev*; 17: 19-23.
130. Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B., Krauss R.M. 2010. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*; 91(3):502-9. doi: 10.3945/ajcn.2008.26285.
131. Skversky A.L., Kumar J., Abramowitz M.K., Kaskel F.J. and Melamed M.L. 2011. Association of glucocorticoid use and low 25 hydroxyvitamin D levels: Results from the national health and nutrition examination survey (NHANES): 2001 2006. *J Clin Endocrinol Metab*; 96: 3838 3845.
132. Soliman S., Mohan C. 2017. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol*; 185:10-20. doi: 10.1016/j.clim.2016.08.001.
133. Souto M.I.D., Coelho A., Guo C., Mendonça L.M.C., Argolo S., Papi J.A.S., et al. 2011. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*; 20: 1019-1026.
134. Sprangers B., Monahan M., Appel G.B. 2012. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares--an update. *Nat Rev Nephrol*; 8(12):709-17. doi: 10.1038/nrneph.2012.220.
135. Stuht-López D., Santoyo-Haro S., Lara-Barragán I. 2018. Lupus eritematoso sistémico en el embarazo. *Acta Méd Grupo Ángeles*; 16 (4): 331-338.

136. Sun J., Zhang S., Liu J.S., Gui M., Zhang H. 2019. Expression of vitamin D receptor in renal tissue of lupus nephritis and its association with renal injury activity. *Lupus*; 28(3):290-294. doi: 10.1177/0961203319826704.
137. Tahernia L., Namazi S., Rezaei N., & Ziaee V. 2017. Cytokines in systemic lupus erythematosus: their role in pathogenesis of disease and possible therapeutic opportunities. *Rheum Res*; 2 (1): 1-9.
138. Tan E.M, Cohen A.S, Fries J.F, Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., *et al.* 1982. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 25(11):1271–1277.
139. Thompson G. R., Lewis B., and Booth C. C. 1966. Absorption of vitamin D₃-³H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *J Clin Investig*; 45 (1): 94–102.
140. Toloza S.M., Cole D.E., Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. 2010 Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*; 19: 13–19.
141. Torres del Pliego E., Nogués-Solán X. 2014. How to use vitamin D, and what supplementary dose would be the optimum to achieve the best balance between efficacy and security? *Rev Osteoporos Metab Miner*, 6 (Supl 1): S1-4.
142. Tsokos G.C., Lo M.S., Costa-Reis P., Sullivan K.E. 2016. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheum*; 12: 716-730.
143. Tsokos G.C. 2020. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>
144. Uribe A. *et al.* 2004. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*; 31 (10):1934–1940.
145. Urowitz M.B., Gladman D., Ibañez D., Fortin P., Sánchez-Guerrero J., Bae S., *et al.* 2007. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus*; 16:731-735.

146. U.S Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. 2014. USDA National Nutrient Database for Estándar. Disponible en: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>.
147. Vargas-Camaño M.E., Martínez-Aguilar NE., Castrejón-Vázquez MI. Autoinmunidad. 408-. En: Pavón Romero L, Jiménez Martínez MC, Garcés Alvarez ME. Inmunología molecular, celular y traslacional. Wolters Kluwer. Barcelona, España. 2016.
148. Vorland C.J.; Stremke E.R.; Moorthi R.N.; Hill Gallant KM. 2017. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health. *Curr Osteoporos Rep*; 15(5):473-482. doi: 10.1007/s11914-017-0398-4.
149. Wacker M., Holick M.F. 2013. Sunlight and Vitamin D. *Dermato Endocrinol*; 5 (1): 51-108.
150. Weber F. 1981. Absorption mechanisms for fat-soluble vitamins and the effect of other food constituents. *Prog Clin Biol Res*; 77, 119–35.
151. Wirth M.D., Hébert J.R., Shivappa N., Hand G.A., Hurley T.G., Drenowatz C., et al. 2016. Anti-inflammatory dietary inflammatory index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. *Nutr Res*; 36: 214-19.
152. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. 2000. World Health Organization (Ed.) WHO Technical Report Series; Geneva, Switzerland. ISBN 978-92-4-120894-9.
153. World Health Organization, Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva. (2008) 8–11. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/
154. World Health Organization, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical report series, Geneva. 894 (2000a). http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html
155. Yam-Puc J.C., García-Marín L., Sánchez-Torres L.E. 2012. Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), consecuencia de un suicidio celular. *Gac Méd Méx*; 148: 68-75.

156. Yamamoto E., Jørgensen TN. 2019. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J Autoimmun*; 100: 7-16.
157. Yang Z., Liang Y., Xi W., Zhu Y., Li C., Zhong R. 2011. Association of serum uric acid with lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*; 31(6):743-8.
158. Yang Z., Zhang Z., Lin F., Ren Y., Liu D., Zhong R., et al. 2017. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS*; 125(10):863-71.
159. Yap K.S., Northcott M., Hoi AB-Y., Morand E.F., Nikpour M. 2015. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med*;2:e000064. doi.org/10.1136/lupus-2014-000064.
160. Yeap S.S., Othman A.Z., Zain A.A., Chan S.P. 2012. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis*; 15:17–24. doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01653.x.
161. Yip J., Aghdassi E., Su J., Lou W., Reich H., Bargman J., et al. 2010. Serum Albumin as a Marker for Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*; 37(8):1667-72.
162. Zenata O., Vrzal R. 2017. Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by posttranscriptional and post-translational modifications. *Oncotarget*; 8 (21): 35390-35402
163. Zhang X., Zhou M., Guo Y., Song Z., and Liu B. 2015. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDR-PPARc signaling pathway. *BioMed Res Int*; 157834. doi: 10.1155/2015/157834.
164. Zheng Z.H., Gao C.C., Wu Z.Z., Liu S.Y., Li T.F., Gao G.M., et al. 2016. High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. *Am J Clin Exp Immunol*; 5:48–54.

165. Zini G. 2011. Abnormalities in leukocyte morphology and number. En: Blood and Bone Marrow Pathology [Internet]. Elsevier; p. 247-61. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978070203147200016X>
166. Zittermann A., Schleithoff S.S., Frisch S., Götting C., Kuhn J., Koertke H., *et al.* 2009. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem*; 55:1163–70. doi.org/10.1373/clinchem.2008.120006.
167. Zittermann A., Tenderich G., Koerfer R. 2009. Vitamin D and the adaptive immune system with special emphasis to allergic reactions and allograft rejection. *Inflamm Allergy Drug Targets*; 8:161–8. doi.org/10.2174/187152809788462644.

XIV. Productos obtenidos



Article

Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Mónica R. Meza-Meza ^{1,2}, Barbara Vizmanos-Lamotte ³, José Francisco Muñoz-Valle ¹, Isela Parra-Rojas ⁴, Marta Garaulet ⁵, Bertha Campos-López ¹, Margarita Montoya-Buelna ⁶, Sergio Cerpa-Cruz ⁷, Erika Martínez-López ¹, Edith Oregon-Romero ¹ and Ulises De la Cruz-Mosso ^{1,*}

¹ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco 44340, Mexico; monimez28@hotmail.com (M.R.M.-M.); biologiamolecular@hotmail.com (J.F.M.-V.); bertha.campos@live.com (B.C.-L.); erikamtz27@yahoo.com.mx (E.M.-L.); oregon_edith@hotmail.com (E.O.-R.)

² Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco 44340, Mexico

³ Cuerpo Académico (CA) 454 "Alimentación y Nutrición en el Proceso Salud-Enfermedad" Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco 44340, Mexico; bvizmanos@yahoo.com.mx

⁴ Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero 39087, Mexico; iprojas@yahoo.com

⁵ Department of Physiology/Research Biomedical Institute of Murcia (IMIB)-Arrixaca, University of Murcia, Murcia 30120, Spain; garaulet@um.es

⁶ Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, Guadalajara, Jalisco 44340, Mexico; margarita.montoya@academicos.udg.mx

⁷ Servicio de Reumatología, O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco 44280, Mexico; sacer04@prodigy.net.mx

* Correspondence: ulises_cdm@hotmail.com; Tel.: +52-1-331-744-15-75

Received: 4 September 2019; Accepted: 29 October 2019; Published: 6 November 2019



Abstract: Obesity and nutrients intake deficiencies may contribute to the clinical manifestations and inflammatory processes in systemic lupus erythematosus (SLE). The aim of this study was to assess the relationship between nutritional status and dietary intake with clinical variables in Mexican-mestizo SLE patients. A cross-sectional study was conducted in 130 female SLE patients, classified by the 1997 SLE American College of Rheumatology (ACR) criteria; the clinical activity was evaluated by the Mexican-Systemic Lupus Erythematosus-Disease Activity Index (Mex-SLEDAI); body mass index (BMI) by the World Health Organization (WHO) criteria; the energy calculation and nutritional intake were performed by Nutritionist Pro Diet software. SLE patients with excess weight (BMI > 25 kg/m²) showed a higher score of clinical activity (Mex-SLEDAI = 2; $p = 0.003$), higher clinical activity prevalence (40.9%; $p = 0.039$) and a significant association for high clinical activity (odds ratio (OR) = 2.52; 95% confidence interval (CI) = 1.08–5.9; $p = 0.033$), in comparison with patients without excess weight (BMI < 25 kg/m²). In particular, the excess weight increased the Mex-SLEDAI score (β coefficient = 1.82; $R^2 = 0.05$; $p = 0.005$). Also, the SLE patients presented a high prevalence (%) of deficient consumption (cut-off point: <67% of dietary adequacy) of vitamin E (100%), iodine (96%), omega 3 (93.44%), biotin (78%), vitamin K (73.33%), iron (67%), vitamin D (63.3%), potassium (59%), folic acid (56.67%), pantothenic acid (43.3%), vitamin A (41.67%) and zinc (32%). In conclusion, in SLE patients the excess weight was associated with increased clinical activity and to the presence of deficiencies in some essential nutrients ingested.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yclim

Full Length Article

Association of cardiometabolic risk status with clinical activity and damage in systemic lupus erythematosus patients: A cross-sectional study

Bertha Campos-López^{a,b,1}, Mónica R. Meza-Meza^{a,b,c,1}, Isela Parra-Rojas^d, Adolfo I. Ruíz-Ballesteros^{a,b,e}, Barbara Vizmanos-Lamotte^f, José Francisco Muñoz-Valle^b, Margarita Montoya-Buelna^g, Sergio Cerpa-Cruz^h, Luis E. Bernal-Hernández^{a,b}, Ulises De la Cruz-Mosso^{a,b,c,e,*}

^a Grupo de Inmunonutrición y Genómica Nutricional en las Enfermedades Autoinmunes, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico

^b Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico

^c Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico

^d Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, de los Bravo, Guerrero 39087, Mexico

^e Programa de Doctorado en Ciencias de la Nutrición Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico

^f Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico

^g Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico

^h Departamento de Reumatología, O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco 44280, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Dyslipidemia
Cardiometabolic status
Cardiovascular risk
Clinical activity
SLE

ABSTRACT

Cardiometabolic status is a key factor in mortality by cardiovascular disease (CVD) in systemic lupus erythematosus (SLE). This study evaluated the association of cardiometabolic risk status with clinical activity and damage in SLE patients. A cross-sectional study was conducted in 158 SLE patients and 123 healthy subjects (HS). Anthropometry, glucose, hs-CRP, lipid profile, oxLDL, sCD36, anti-oxLDL antibodies, and cardiometabolic indexes were evaluated. SLE patients had dyslipidemia, higher sCD36, anti-oxLDL antibodies, hs-CRP, and risk (OR > 2) to present Castelli score ≥ 4.5 , HDL-C < 40 mg/dL and LDL-C ≥ 100 mg/dL. Disease evolution time was correlated with glucose and BMI, damage with TG, and clinical activity with TG, TG/HDL-C ratio, and Kannel index. Active SLE patients had risk (OR > 2) to present a Castelli score ≥ 4.5 , Kannel score ≥ 3 , TG/HDL-C ratio ≥ 3 and HDL-C < 40 mg/dL. In conclusion, SLE patients have high cardiometabolic risk to CVD related to disease evolution time, and clinical activity.

1. Background

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by autoantibodies production against self-antigens such as DNA, proteins, and nucleosomes [1]. Traditional and non-traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD) contribute to SLE's clinical activity and disease damage [2]. SLE patients have a 5-6-fold increase risk for CVD, and female SLE patients in ages between 35 and

44 years old show up to a 50-fold higher risk to acute myocardial infarction [3]. Mortality in SLE presents a bimodal pattern, with an initial peak attributed to disease activity and a late peak associated with atherosclerosis development [4].

Based on this, dyslipidemia has been described in 50–85% of pediatric SLE patients [5,6] and it is an indicator of increased incidence of atherosclerosis and worse disease prognosis. Notably, SLE is considered as an independent risk factor for dyslipidemia and cardiometabolic

* Corresponding author at: Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco 44340, Mexico.

E-mail addresses: ulises_cdm@hotmail.com, ulises.mosso@academicos.udg.mx (U. De la Cruz-Mosso).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108637>

Received 14 July 2020; Received in revised form 17 November 2020; Accepted 19 November 2020

Available online 21 November 2020

1521-6616/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



Review

Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies

Adolfo I. Ruiz-Ballesteros^{1,2,3}, Mónica R. Meza-Meza^{1,2,4} , Barbara Vizmanos-Lamotte^{3,5} , Isela Parra-Rojas⁶ and Ulises de la Cruz-Mosso^{1,2,3,4,*}

- ¹ Grupo de Inmunonutrición y Genómica Nutricional en las Enfermedades Autoinmunes, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44160, Mexico; adolfo.ruba@gmail.com (A.I.R.-B.); monimez28@hotmail.com (M.R.M.-M.)
 - ² Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico
 - ³ Programa de Doctorado en Ciencias de la Nutrición Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico; bvizmanos@yahoo.com.mx
 - ⁴ Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico
 - ⁵ Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco 44340, Mexico
 - ⁶ Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo Guerrero 39087, Mexico; iprojas@yahoo.com
- * Correspondence: ulises_cdm@hotmail.com; Tel.: +52-1-331-744-15-75

Received: 19 October 2020; Accepted: 15 December 2020; Published: 17 December 2020



Abstract: A high prevalence of vitamin D (calcidiol) serum deficiency has been described in several autoimmune diseases, including multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (AR), and systemic lupus erythematosus (SLE). Vitamin D is a potent immunonutrient that through its main metabolite calcitriol, regulates the immunomodulation of macrophages, dendritic cells, T and B lymphocytes, which express the vitamin D receptor (VDR), and they produce and respond to calcitriol. Genetic association studies have shown that up to 65% of vitamin D serum variance may be explained due to genetic background. The 90% of genetic variability takes place in the form of single nucleotide polymorphisms (SNPs), and SNPs in genes related to vitamin D metabolism have been linked to influence the calcidiol serum levels, such as in the vitamin D binding protein (VDBP; rs2282679 GC), 25-hydroxylase (rs10751657 *CYP2R1*), 1 α -hydroxylase (rs10877012, *CYP27B1*) and the vitamin D receptor (*FokI* (rs2228570), *BsmI* (rs1544410), *Apal* (rs7975232), and *TaqI* (rs731236) *VDR*). Therefore, the aim of this comprehensive literature review was to discuss the current findings of functional SNPs in *GC*, *CYP2R1*, *CYP27B1*, and *VDR* associated to genetic risk, and the most common clinical features of MS, RA, and SLE.

Keywords: vitamin D polymorphisms; autoimmune disease; GC; CYP2R1; CYP27B1; VDR

Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator

Mónica R. Meza-Meza^{a,b,c}, Adolfo I. Ruiz-Ballesteros^{a,b,d}, and Ulises de la Cruz-Mosso^{a,b}

^aGrupo de Inmunonutrición y Genómica Nutricional en las Enfermedades Autoinmunes, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico; ^bInstituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico; ^cPrograma de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico; ^dPrograma de Doctorado en Ciencias de la Nutrición Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico

ABSTRACT

Vitamin D can be obtained from the endogenous synthesis in the epidermis by exposure to UVB light, and from foods and supplements in the form of ergocalciferol (vitamin D₂) and cholecalciferol (vitamin D₃). The main metabolite used to measure vitamin D serum status is calcidiol [25(OH)D]. However, its active metabolite calcitriol [1,25(OH)₂D] performs pleiotropic effects in the cardiovascular, neurological, and adipose tissue as well as immune cells. Calcitriol exerts its effects through genomic mechanisms modulated by the nuclear vitamin D receptor (VDR)/retinoid X receptor (RXR) complex, to bind to vitamin D response elements (VDRE) in target genes of several cells such as activated T and B lymphocytes, neutrophils, macrophages, and dendritic cells; besides of its genomic mechanisms, VDR performs novel non-genomic mechanisms that involve its membrane expression and soluble form; highlighting that vitamin D could be an immunomodulatory nutrient that plays a key role during physiological and pathological events. Therefore, the aim of this comprehensive literature review was to describe the most relevant findings of vitamin D dietary sources, absorption, synthesis, metabolism, and factors that influence its serum status, signaling pathways, and biological effects of this immunonutrient in the health and disease.

KEYWORDS

Calcidiol; calcitriol; absorption; metabolism; immunonutrient; VDR

Introduction

Several scientific studies have reported that vitamin D is more than a simple nutrient acquired from food; it is a nutrient that can act as a hormone synthesized endogenously, various biological effects are attributed it, including immunomodulatory effects about inflammation and exacerbated immune responses (Carlberg 2019; Chang and Lee 2019; Dankers et al. 2016).

The non-hydroxylated vitamin D metabolites ergocalciferol (vitamin D₂) obtained from vegetable food, and cholecalciferol (vitamin D₃) from animal foods, and its synthesis in the epidermis, circulate in the blood mainly bound to the vitamin D binding protein (VDBP), for its transport to the liver (Carlberg 2019; Chang and Lee 2019).

In liver, a first hydroxylation generates the synthesis of the primary circulating metabolite in serum, the calcidiol [25(OH)D], which is transported by VDBP to the kidney or other extrarenal sites, where the biologically active metabolite of vitamin D, the calcitriol or 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D₂ or 1,25(OH)₂D₃] can also be synthesized (Carlberg 2019).

Calcitriol exert a plethora of pleiotropic genomic actions, through its binding to the vitamin D receptor (VDR) expressed in different organs, tissues, and cells such as the colon, osteoblasts, brain, heart, skin, prostate, breasts, and

different immune cells (Carlberg 2019; Haussler et al. 2011). Likewise, non-genomic actions or rapid responses are linked to different signaling pathways modulated by the membrane vitamin D receptor (mVDR) expression, and the serum soluble VDR (sVDR) form have also been described in physiological and pathological conditions (Carlberg 2019; Hii and Ferrante 2016).

Due to its biological actions, vitamin D (calcidiol) serum deficiency has been described associated with an increased risk of different diseases that involve systems or organs where it exerts important actions, such as rickets, skin diseases, viral respiratory infections, cancer, cardiovascular, and autoimmune diseases (Charoenngam and Holick 2020). The calcidiol serum deficiency could be influenced by endogenous and exogenous factors such as vitamin D acquired from diet, diet composition, use of drugs that affect its absorption, limited sunlight exposition, use of sunscreen, latitude, obesity, color skin, as well as the presence of specific pathologies or genetic variations such as mutations and genetic polymorphisms (Borel, Caillaud, and Cano 2015; Chang and Lee 2019; Charoenngam and Holick 2020; Pilz et al. 2018).

Outstanding to the variety of literature available about this immunomodulatory vitamin, the present comprehensive literature review describes the most relevant findings for a better compression about its dietary sources, absorption,

XV. Anexos

Anexo 1. Criterios de clasificación/diagnóstico ACR

Criterios de clasificación de lupus eritematoso generalizado. Actualización de 1997 del Colegio Americano de Reumatología.

Criterio	Definición
Eritema Malar	Eritema fijo sobre las eminencias malares
Erupción discoide	Manchas rojas levantadas con escamas queratósicas adherentes y taponamiento folicular.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea como resultado de una reacción adversa a la luz solar.
Úlceras bucales	Usualmente indoloras.
Artritis	No erosiva.
Serositis	a) Pleuritis b) Pericarditis
Renales	a) Proteinuria persistente > 0.5 g/24 h o mayor de 3+ si la cuantificación no es realizada b) Cilindros celulares (formados por eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)
Neurológicos	a) Convulsiones b) Psicosis
Hematológicos	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis. b) Leucopenia: menos de 4000/mm ³ total en 2 o más ocasiones c) Linfopenia: menos de 1500/mm ³ en 2 o más ocasiones d) Trombocitopenia: menos de 100.000 / mm ³ en ausencia de medicamentos
Inmunológicos	a) Anticuerpos anti-DNA b) Anticuerpos anti-Sm c) Falso positivo en estudio serológico para sífilis (VDRL falso positivo por 6 meses) d) resultados positivos para anticuerpos anti-fosfolípidos
Anticuerpo anti-nuclear	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier punto en el tiempo y en la ausencia de fármacos

La identificación de 4 o más criterios sugiere un posible diagnóstico de LEG

Anexo 2. Índice de actividad clínica Mex-SLEDAI

Índice de Actividad para Lupus Eritematoso Generalizado (Mex-SLEDAI) J Rheum 1992; 19:1551.58

Puntos por Criterio	Descripción	Definición
8	Enfermedad Neurológica	<p>Psicosis. Capacidad alterada para función en actividad normal debida a trastornos severos en la percepción de la realidad. Incluye: Alucinaciones, Incoherencias, asociación marcado pensamiento ilógico, bizarro, conducta desorganizada o catatónica. Excluir si hay uremia y consumo de drogas.</p> <p>CVA. Nuevo síndrome. Excluir aterosclerosis.</p> <p>Convulsiones. Reciente Inicio. Excluir causas metabólicas, Infecciosas y drogas.</p> <p>Síndrome Orgánico Cerebral. Función mental alterada con desorientación, alteración de la memoria u otras funciones intelectuales de rápido inicio, hallazgos clínicos fluctuantes como cualquiera de los siguientes:</p> <p>Mononeuritis. Déficit motor o sensorial de reciente inicio en uno varios nervios craneales o periféricos.</p> <p>Mielitis. Paraplejia de reciente inicio y/o trastorno del control intestinal/urinario. Excluir otras causas</p>
6	Enfermedad Renal	<p>Cilindros. Granular o RBC.</p> <p>Hematuria. >5 rbc/hpf. Excluir otras causas (litos, infección).</p> <p>Proteinuria. Nuevo inicio, > 0.5 g/L en muestra al azar.</p> <p>Creatinina. Incremento (> 5 mg/dL).</p>
4	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla. Datos de vasculitis en biopsia o angiograma.
3	Hemólisis Trombocitopenia	Hb <12.0 g/dL y reticulocitos corregidos >3%. <100,000 plaquetas. No debido a drogas.
3	Miositis	Dolor y debilidad muscular proximal, asociada con CPK elevada.
2	Artritis	Más de 2 articulaciones dolorosas con inflamación
2	Enfermedad Mucocutánea	<p>Eritema Malar. Eritema malar elevado de reciente inicio o recurrente.</p> <p>Úlceras orales. Ulceraciones orales o nasofaríngeas de reciente inicio o recurrentes.</p> <p>Alopecia. Perdida anormal de cabello difusa o en parches o caída fácil,</p>
2	Serositis	<p>Pleuritis. Historia de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural en el examen físico.</p> <p>Pericarditis. Historia de dolor pericárdico o frote audible.</p> <p>Peritonitis. Dolor abdominal difuso con rebote doloroso (excluir enfermedad intra-abdominal)</p>
1	Fiebre Fatiga	>38°C después de excluir infección. Fatiga Inexplicable.
1	Leucopenia Linfopenia	Leucocitos < 4,000/mm ³ , no debida a drogas. Linfocitos < 1,200/mm ³ , no debida a drogas.

Características clínicas de los pacientes con LEG

Fecha: ____/____/____

Nombre del paciente: _____ Expediente: _____ Folio: _____

Variable	Valor/Unidad
Estado de la enfermedad	
Tiempo de evolución (años)	
Evaluación clínica (Calificación)	
Mex-SLEDAI (n)	
SLICC-ACR (n)	
Actividad renal (n)	
IRC (n)	
Autoanticuerpos (Especificar Negativo o Positivo (más valor numérico) Llenar en caso de tener el dato, sino dejar en blanco.	
ANAs	0. Negativo () 1. Positivo () valor:
Anti-dsDNA	0. Negativo () 1. Positivo () valor:
Anti-La	0. Negativo () 1. Positivo () valor:
Anti-Ro	0. Negativo () 1. Positivo () valor:
Anti-Sm	0. Negativo () 1. Positivo () valor:
Anti-RNP	0. Negativo () 1. Positivo () valor:
Otros (especificar nombre y valores)	0. No 1: Sí
Tratamiento (Anotar la dosis mg/día)	
<i>AINEs</i>	0. No () 1. Sí () dosis:
<i>Glucocorticoides</i>	
Prednisona	0. No () 1. Sí () dosis:
<i>DMARDS</i>	
Azatioprina	0. No () 1. Sí () dosis:
Cloroquina	0. No () 1. Sí () dosis:
Metotrexate	0. No () 1. Sí () dosis:
Suplemento de omega 3	0. No () 1. Sí () dosis:

ANAs= anticuerpos antinucleares; IRC= insuficiencia renal crónica, AINEs= Drogas anti-inflamatorias no esteroideas, DMARDS= drogas anti-reumáticas/inmunosupresoras modificadoras de la enfermedad.

Anexo 3. Índice de cronicidad SLICC

Criterios	Puntuación
Ocular (cualquier ojo por evaluación clínica)	
-Catarata en cualquier momento	1
-Cambios retinianos o atrofia óptica	1
Neuropsiquiátrico	
-Trastornos cognoscitivos (déficit de memoria, dificultad para hacer cálculos, mala concentración, trastorno al hablar o escribir. Alteración en desempeño o psicosis grave	1
- Convulsiones que requieren tratamiento durante seis meses	1
- Accidente cerebrovascular en cualquier momento (puntuación 2 si es >1)	1 (2)
- Neuropatía de pares craneales o periférica (excluyendo la óptica)	1
- Mielitis transversa	1
Renal	
- Filtración glomerular estimada o medida < 50%	1
- Proteinuria > 3.5 g/24 h	1
- Insuficiencia renal terminal (independiente de diálisis o trasplante)	3
Pulmonar	
- Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o reforzamiento de P2)	1
- Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1
- Reducción pulmonar (radiológica)	1
- Fibrosis pulmonar (radiológica)	1
- Infarto pulmonar (radiológico)	1
Cardiovascular	
-Angina o derivación coronaria	1
-Infarto miocárdico en cualquier momento (puntuación 2 si es >1)	1 (2)
-Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
-Enfermedad valvular (soplo sistólico o diastólico >3/6)	1
-Pericarditis durante seis meses o pericardiotomía	1
Vascular periférico	
-Claudicación por 6 meses	1
-Pérdida menor de tejido	1
-Perdida significativa de tejido en cualquier momento (pérdida de un dígito o miembro) (2 si es más de 1 sitio)	1(2)
-Trombosis venosa con inflamación, ulceración o estásis venosa	1
Gastrointestinal	
-Infarto o resección intestinal por debajo del duodeno, el bazo, el hígado o la vesícula en cualquier momento, por cualquier causa (puntuación de 2 si es en más de un sitio)	1 (2)
-Insuficiencia mesentérica	1
-Peritonitis crónica	1
-Estenosis o cirugía gastrointestinal en cualquier momento	1
Músculo-Esquelético	
-Atrofia o debilidad muscular	1
-Artritis deformante o erosiva (incluye deformaciones reducibles y excluye necrosis avascular)	1
-Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1
-Necrosis avascular (puntuación de 2 si es en más de uno)	1 (2)
-Osteomielitis	1
Piel	
-Alopecia cicatrizal crónica	1
-Cicatrización extensa o del panículo adiposo diferente del cuero cabelludo o los pulpejos	1
-Ulceración de la piel (excluye trombosis) por más de seis meses	1
-Insuficiencia gonadal prematura	1

Índice de daño para el lupus eritematoso generalizado del grupo *Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics* y del *American College of Rheumatology Arthritis Rheum* 1999; 39:363 – 369

Anexo 4. Dictamen de aprobación de los Comités de Investigación, Ética en Investigación y de Bioseguridad del CUCS



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECRETARÍA ACADÉMICA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

CUCS/CINV/0488/19

DICTAMEN DE EVALUACIÓN

Teniendo a la vista los pre-dictámenes aprobados por los Comités de Investigación, Ética en Investigación y de Bioseguridad de este Centro Universitario, respecto al protocolo que a continuación se describe:

Número de registro: **19-29**

Título del protocolo de investigación: **"Asociación del consumo de vitamina D y de los haplogenotipos funcionales en VDR con los niveles séricos de calcidiol/calcitriol y variables clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado"**

Investigador responsable: **Dr. Ulises De La Cruz Mosso**

Fecha de la última versión: **11 de octubre de 2019**

Institución en donde se llevará a cabo: **Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas/Laboratorio de Inmunogenética funcional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara y el Servicio de Reumatología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.**

Se emite el presente **DICTAMEN** con el número **CI-03419** en virtud de que el protocolo de investigación, el consentimiento informado y las condiciones de bioseguridad presentan los elementos necesarios de contenido y calidad por lo que se **APRUEBA** para su realización.

El presente dictamen estará vigente por cuatro años a partir de la fecha, debiendo presentar avances de la investigación cuando menos una vez al año y notificar cualquier cambio o suspensión de la investigación ante esta instancia.

Este protocolo fue aprobado por los asistentes a la sesión conjunta ordinaria de los Comités de Investigación y Ética en Investigación del día 24 de octubre y de la sesión ordinaria de Bioseguridad con fecha del 24 de septiembre del año en curso.

ATENTAMENTE

"Piensa y Trabaja"

Guadalajara, Jalisco; 28 de octubre de 2019


Dra. en C. Barbara Vizmanos Lamotte
Coordinadora de Investigación



COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA


Dra. C.S.P. Irene Córdova Jiménez
Presidente del Comité de Ética en
Investigación


Dra. en C. Alejandra Natali Vega Magaña
Presidente del Comité de Investigación


Dra. en C. Laura Verónica Sánchez Orozco
Presidente del Comité de Bioseguridad

Comité de Ética en Investigación registrado ante la Comisión Nacional de Bioética con el número **CONBIOÉTICA-14-CEI-002-20191003**

Anexo 5. Dictamen de aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde



OPD Hospital Civil de Guadalajara
Unidad Hospitalaria Fray Antonio Alcalde



Servicio: Nutrición
Oficio No. HCG/CEI-0024/20
Fecha: 14, Enero del 2020
Registro de Investigación: 280/19

L.N. Monica del Rosario Meza Meza
INVESTIGADOR PRINCIPAL
Presente:

Por medio de la presente, me permito comunicarle que el **Comité de Ética en Investigación** del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", ha revisado y Aprobado el siguiente proyecto de Investigación, no patrocinado titulado:

"Asociación del consumo de vitamina D y de los haplogenotipos funcionales en VDR con los niveles séricos de calcidiol/calcitriol y variable clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado"
Registro No. 280/19

Este estudio se realizará en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Sin otro particular por el momento, quedo de usted.

Atentamente
"LA SALUD DEL PUEBLO ES LA SUPREMA LEY"

DR. JUAN LUÍS SOTO MANCILLA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN.



cp. Archivo.
*blfr.

OPD Hospital Civil de Guadalajara Unidad Hospitalaria Fray Antonio Alcalde
Hospital No. 278, Guadalajara, Jalisco, México
C.P. 44280 Tel./Fax: (33) 3614 7748 - 3614 6988 www.hcg.udg.mx



Anexo 6. Consentimiento informado pacientes con LEG



Hoja de consentimiento informado pacientes LEG



No. Folio: _____ Fecha: ___/___/___

Confidencial

PROTOCOLO:

“Asociación del consumo de vitamina D y de los haplogenotipos funcionales en VDR con los niveles séricos de calcidiol/calcitriol y variables clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado”

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO

SE REQUIERE QUE USTED LEA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTES DE QUE PARTICIPE EN ESTE ESTUDIO PARA QUE PUEDA ENTENDER LA NATURALEZA, BENEFICIOS Y RIESGOS DE SU PARTICIPACIÓN Y ENTONCES PUEDA DECIDIRSE A PARTICIPAR O NO DE MANERA LIBRE E INFORMADA. AL FIRMAR LA FORMA DE CONSENTIMIENTO INDICARÁ QUE HA SIDO INFORMADO Y QUE ACEPTA PARTICIPAR.

OBJETIVO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Evaluar la relación que tiene la alimentación y su estado nutricional con la actividad clínica de su enfermedad, y de qué manera puede contribuir la adopción de una alimentación más saludable en su estado de salud.

Participarán aproximadamente 200 pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG), que lleguen a la consulta de Reumatología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, que cumplan con los criterios de inclusión y que acepten participar. Mientras se realice la evaluación, usted seguirá con sus consultas normales por parte del servicio de reumatología.

Durante el estudio, se realizará una única visita y en caso de ser necesario, se realizaría una segunda para completar datos de la evaluación. En esta primera visita (selección) se realizará el llenado de diferentes formatos: a) Hoja de consentimiento, b) Historia clínica (donde se le harán preguntas respecto a su salud general, medicamentos actuales, alimentación y antecedentes personales y familiares de enfermedades), c) hoja de diagnóstico, d) cuestionario de actividad Mex-SLEDAI, e) cuestionario de cronicidad SLICC f) cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y g) un formato de registro de consumo de alimentos en 24 h. Se realizará una exploración física, toma de signos vitales (presión arterial) y medidas antropométricas (toma de circunferencia de cintura, cadera y brazo con ayuda de una cinta métrica flexible, y de peso corporal con una báscula de bioimpedancia para lo cual necesitará estar descalza sin calcetines). Se le solicitará que llene en su casa y después nos haga favor de enviar, unos formatos impresos que le entregaremos, de recordatorios de consumo de alimentos de dos días distintos, para completar su evaluación de consumo de alimentos.

Las muestras de sangre (en total 20 mL) se obtendrán de una vena de su brazo en una de las dos visitas mencionadas, cuando usted se encuentre en ayuno de 12 horas. Los análisis clínicos que se realizarán son: glucosa, perfil de lípidos, niveles solubles de mediadores de la inflamación y nutrientes. También se realizará la extracción de DNA genómico para identificar algunas variantes genéticas relacionadas con la respuesta inmune y el estado inmunonutricional; esto no implica un gasto para usted y se realizará para ayudar a comprender si la predisposición o gravedad de su enfermedad está relacionada con propiedades particulares codificadas en sus genes.

RIESGOS E INCONVENIENTES.

Las muestras sanguíneas se le tomarán por medio de una aguja nueva y estéril. Los posibles riesgos incluyen dolor, malestar temporal, la posibilidad de infección, perforación o penetración de la aguja a través de la vena, aparición de un pequeño hematoma o morete, decoloración o sangrado en el sitio de la extracción de sangre. Puede ocurrir coagulación sanguínea e infecciones localizadas, pero es infrecuente.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Se le proporcionará de manera gratuita durante esta visita un tríptico informativo sobre nutrición en LEG. De manera más próxima, de manera electrónica o telefónica se le entregarán sus resultados de la evaluación de su estado nutricional, un plan alimenticio adecuado a sus requerimientos nutricionales y orientación en nutrición con apoyo de material informativo dirigida a la adopción de hábitos saludables que contribuyan a mejorar su estado nutricional y de salud. Posteriormente, le enviaremos los resultados de parámetros bioquímicos que analizaremos a partir de la muestra de sangre que le tomaremos en la evaluación.

Los beneficios indirectos pueden incluir el posible avance del conocimiento médico para investigar nuevos tratamientos más eficaces y seguros para el LEG.

PARTICIPACIÓN.

Su decisión de participar en este estudio de investigación es completamente voluntaria (no es obligatorio) y puede retirarse en cualquier momento sin sanción o pérdida de sus beneficios para recibir el tratamiento de LEG por parte del servicio de reumatología. La evaluación es totalmente gratuita (sin ningún costo para usted). No se cubrirán exámenes adicionales que no correspondan a los objetivos del estudio (por ej. radiografías o tratamiento médico). Usted puede solicitar información que requiera saber, y se le resolverán las dudas o preguntas que pudiera presentar.

CONFIDENCIALIDAD.

Su información personal y la relacionada con su muestra sanguínea será protegida en el grado en que lo permita la ley. Para protegerlo contra el riesgo de pérdida de confidencialidad, todas las muestras se marcarán sólo con un número de folio y no lo identificarán por su nombre, así también la captura de sus datos se realizará por su número de folio.

Los resultados de estos estudios sólo son con fines de investigación y estarán disponibles para usted. Sólo tendrán acceso a los datos confidenciales el médico responsable del estudio, el equipo del estudio, sus médicos tratantes y usted. Debido a que es necesario otorgar el acceso a esta información a estas partes, no puede garantizarse la confidencialidad absoluta.

RECOPIACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL MATERIAL GENÉTICO.

Las muestras de su sangre y cualquier derivado de las mismas pueden almacenarse hasta por 50 años para utilizarse en futuras investigaciones científicas relacionadas con el LEG. El investigador será el dueño exclusivo de cualquier dato, descubrimiento o materiales derivados de la muestra y es responsable de la destrucción de las mismas si usted lo solicita (usted continúa siendo el propietario y conserva este derecho) a su solicitud o al final del período de almacenamiento.

CONSENTIMIENTO Y LIBERACIÓN:

Antes de otorgar mi consentimiento, he sido informado de los métodos y medios de la toma de muestra, así como inconveniencias, peligros y efectos adversos que pueden presentarse en este estudio, también he recibido una copia de esta forma de consentimiento.

Reconozco que he leído y entendido su contenido y he preguntado y recibido la respuesta satisfactoria a cada pregunta que tenía respecto a esta evaluación de investigación y doy mi consentimiento para participar en este estudio de manera transversal sin seguimiento, donando

muestras de mi sangre y contestando los cuestionarios necesarios. Autorizo la liberación de mis registros médicos para el Investigador, Comité de Ética y autoridades regulatorias.

Al firmar esta forma, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales que de otro modo tendría como un participante en un estudio de investigación. Podré comunicarme para alguna duda o aclaración del estudio con el responsable del proyecto, el Dr. Ulises de la Cruz Mosso, al número 3317441575.

_____	_____	_____
Domicilio	Nombre del paciente	Firma

_____	_____	_____
Domicilio	Nombre y firma del testigo	Relación con el paciente

_____	_____	_____
Domicilio	Nombre y firma del testigo	Relación con el paciente

He comentado este proyecto con el participante y/o su representante autorizado utilizando un lenguaje que se entienda y apropiado. Creo que he informado por completo al paciente y/o representante de la naturaleza de este estudio y de sus posibles beneficios y riesgos, y considero que el paciente y/o representante del estudio entendieron esta explicación.

_____	_____	_____
Fecha	Nombre del Médico/ Investigador	Firma

Anexo 7. Consentimiento informado sujetos control



Hoja de consentimiento informado para sujetos control



No. Folio: _____ Fecha: ___/___/___

Confidencial

PROTOCOLO:

“Asociación del consumo de vitamina D y de los haplogenotipos funcionales en VDR con los niveles séricos de calcidiol/calcitriol y variables clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado”

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO

SE REQUIERE QUE USTED LEA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTES DE QUE PARTICIPE EN ESTE ESTUDIO PARA QUE PUEDA ENTENDER LA NATURALEZA, BENEFICIOS Y RIESGOS DE SU PARTICIPACIÓN Y ENTONCES PUEDA DECIDIRSE A PARTICIPAR O NO DE MANERA LIBRE E INFORMADA. AL FIRMAR LA FORMA DE CONSENTIMIENTO INDICARÁ QUE HA SIDO INFORMADO Y QUE ACEPTA PARTICIPAR.

OBJETIVO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Evaluar Asociación del consumo de vitamina D y de los haplogenotipos funcionales en VDR con los niveles séricos de calcidiol/calcitriol y variables clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado y sujetos control.

Participarán aproximadamente 200 mujeres sanas y 200 pacientes con LEG, pertenecientes a la región del Occidente de México que cumplan con los criterios de inclusión y que acepten participar.

Durante el estudio, se realizará una única visita y en caso de ser necesario, se realizaría una segunda para completar datos de la evaluación. En esta primera visita (selección) se realizará el llenado de diferentes formatos: a) Hoja de consentimiento, b) Historia clínica (donde se le harán preguntas respecto a su salud general, posibles tratamientos médicos actuales, alimentación y antecedentes personales y familiares de enfermedades), c) cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y d) un formato de registro de consumo de alimentos en 24 h. Se realizará una exploración física, toma de signos vitales (presión arterial) y medidas antropométricas (toma de circunferencia de cintura, cadera y brazo con ayuda de una cinta métrica flexible, y de peso corporal con una báscula de bioimpedancia para lo cual necesitará estar descalza sin calcetines). Se le solicitará que llene en su casa y después nos haga entrega de los formatos impresos que le entregaremos, sobre el registro dietético de dos días distintos, para completar su evaluación de consumo de alimentos.

Las muestras de sangre (en total 20 mL) se obtendrán de una vena de su brazo en una de las dos visitas mencionadas, cuando usted se encuentre en ayuno de 12 horas. Los análisis clínicos que se realizarán son: glucosa, perfil de lípidos, niveles solubles de mediadores de la inflamación y nutrientes. También se realizará la extracción de DNA genómico para identificar algunas variantes genéticas relacionadas con la respuesta inmune y el estado inmunonutricio; esto no implica un gasto para usted y se realizará para ayudar a comprender los mecanismos moleculares relacionados con la predisposición genética a enfermedades autoinmunes.

RIESGOS E INCONVENIENTES.

Las muestras sanguíneas se le tomarán por medio de una aguja nueva y estéril. Los posibles riesgos incluyen dolor, malestar temporal, la posibilidad de infección, perforación o penetración de la aguja

a través de la vena, aparición de un pequeño hematoma o morete, decoloración o sangrado en el sitio de la extracción de sangre. Puede ocurrir coagulación sanguínea e infecciones localizadas, pero es infrecuente.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Se le proporcionará de manera gratuita la evaluación de su estado nutricional, un plan alimenticio adecuado a sus requerimientos nutricionales y orientación en nutrición con apoyo de material informativo dirigido a la adopción de hábitos saludables que contribuyan a mejorar su estado nutricional y de salud. Posteriormente, le enviaremos los resultados de perfil de lípidos y glucosa que analizaremos a partir de la muestra de sangre que le tomaremos en la evaluación.

Los beneficios indirectos pueden incluir el posible avance del conocimiento médico para investigar nuevos tratamientos más eficaces y seguros para las enfermedades autoinmunes.

PARTICIPACIÓN.

Su decisión de participar en este estudio de investigación es completamente voluntaria (no es obligatorio) y puede retirarse en cualquier momento sin sanción alguna. La evaluación es totalmente gratuita (sin ningún costo para usted). No se cubrirán exámenes adicionales que no correspondan a los objetivos del estudio. Usted puede solicitar información que requiera saber, y se le resolverán las dudas o preguntas que pudiera presentar.

CONFIDENCIALIDAD.

Su información personal y la relacionada con su muestra sanguínea serán protegidas en el grado en que lo permita la ley. Para protegerla contra el riesgo de pérdida de confidencialidad, todas las muestras se marcarán sólo con un número de folio y no la identificarán por su nombre, así también la captura de sus datos se realizará por su número de folio.

Los resultados de estos estudios sólo son con fines de investigación y estarán disponibles para usted. Sólo tendrán acceso a los datos confidenciales el responsable del estudio, el equipo del estudio, y usted. Debido a que es necesario otorgar el acceso a esta información a estas partes, no puede garantizarse la confidencialidad absoluta.

RECOPIACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL MATERIAL GENÉTICO.

Las muestras de su sangre y cualquier derivado de las mismas pueden almacenarse hasta por 50 años para utilizarse en futuras investigaciones científicas relacionadas con las enfermedades autoinmunes. El investigador será el dueño exclusivo de cualquier dato, descubrimiento o materiales derivados de la muestra y es responsable de la destrucción de las mismas si usted lo solicitara (usted continúa siendo la propietaria y conserva este derecho) a su solicitud o al final del período de almacenamiento.

CONSENTIMIENTO Y LIBERACIÓN:

Antes de otorgar mi consentimiento, he sido informada de los métodos y medios de la toma de muestra, así como posibles inconvenientes, peligros y efectos adversos que pueden presentarse en este estudio, también he recibido una copia de esta forma de consentimiento.

Reconozco que he leído y entendido su contenido y he preguntado y recibido la respuesta satisfactoria a cada pregunta que tenía respecto a esta evaluación de investigación y doy mi consentimiento para participar en este estudio de manera transversal sin seguimiento, donando muestras de mi sangre y contestando los cuestionarios necesarios. Autorizo la liberación de mis registros médicos para el Investigador, Comité de Ética y autoridades regulatorias.

Al firmar esta forma, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales que de otro modo tendría como un participante en un estudio de investigación. Podré comunicarme para alguna duda o aclaración del estudio con el responsable del proyecto, el Dr. Ulises de la Cruz Mosso, al número 3317441575.

_____	_____	_____
Domicilio	Nombre de la participante	Firma
_____	_____	_____
Domicilio	Nombre y firma del testigo	Relación con la participante
_____	_____	_____
Domicilio	Nombre y firma del testigo	Relación con la participante

He comentado este proyecto con el participante y/o su representante autorizado utilizando un lenguaje que se entienda y apropiado. Creo que he informado por completo al paciente y/o representante de la naturaleza de este estudio y de sus posibles beneficios y riesgos, y considero que el paciente y/o representante del estudio entendieron esta explicación.

_____	_____	_____
Fecha	Nombre del Médico/ Investigador	Firma

Anexo 8. Historia Clínica LEG

Historia Clínica Inicial Fecha: ____/____/____ Folio: _____

Expediente: _____ Próxima cita/día: _____ Hora: _____
Próxima cita/mes: _____ Hora: _____

A. Datos Generales.

Nombre: _____		Edad: _____	
Domicilio: _____		Nacimiento: d ____/m ____/a ____	
Ascendencia (lugares de nacimiento): _____		Lugar de nacimiento paciente: _____	
Mamá: Abuelo materno: Abuela materna:		Papá: Abuelo paterno: Abuela materna:	
Tel. Casa: _____	Tel. Familiar: _____	Celular: _____	
Estado Civil: _____		0. Soltera 1. Casada 2. Unión libre 3. Divorciada 4. Viuda	
Escolaridad: 0. Analfabeta 1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Licenciatura 5. Posgrado 6. Nivel básico inconcluso			
Ocupación: _____		Horario de mayor disponibilidad: _____	

Años con LEG: _____ **Evento previo al LEG:** _____

Ayuno el día de hoy: 0.No 1.Sí Última comida: _____ Hora de toma: _____ **Horas de ayuno:** _____

B. Antropometría del paciente.

1. Estatura actual (talla): _____ m
2. *Calcular IMC:* _____ kg/m²
3. Peso: _____ kg
4. *Peso teórico* _____ kg
5. *% de peso teórico* _____ %
0. Desnutrición severa 1. Desnutrición moderada 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
6. Grasa corporal _____ % *0. Bajo 1. Normal 2. Sobrepeso 3. Obesidad*
7. Agua total del cuerpo _____ % *0. Por debajo 1. Saludable 2. Por encima*
8. Masa muscular _____ kg
9. *% de peso de MM* _____ % *0. Por debajo 1. Saludable 2. Por encima*
10. Valoración física _____
11. Tasa metabólica basal (BMR) _____ Kcal
12. Edad metabólica _____ años *0. Menor a su edad 1. Igual a su edad 2. Mayor de su edad*
13. Masa ósea _____ kg *0. Por debajo 1. Normal 2. Por encima*
14. Grasa visceral _____ *0. Saludable 1. Exceso*
15. Perímetro de cintura: _____ cm *0. Saludable 1. Por encima*
16. Perímetro de cadera: _____ cm
17. *Calcular ICC:* _____
18. *Distribución de grasa:* 0. Ginecoide 1. Androide 2. Mixto
19. Perímetro de brazo: _____ cm *0. <Percentil 25 1. Percentil 25-75 2. >Percentil 75*
20. Presión Arterial Sistólica _____ mmHg Diastólica _____ mmHg.
21. Acantosis Nigricans: 0. No 1. Sí

22. ¿Ha tenido problemas de peso desde temprana edad?
0. No 1. Sí Especificar: a) Bajo peso b) Exceso de peso
23. ¿Últimamente ha subido o bajado de peso rápidamente?
0. Ninguna de las 2 1. Sí, bajado 2. Sí, subido (R= Ninguna de las 2, pasar a la 25)
24. ¿Hace cuánto tiempo lo notó? _____
25. ¿Cuál ha sido su peso min. _____ y su peso máx. _____ a partir de los 18 años?

C. Hábitos del paciente.

26. ¿Fuma actualmente o fumaba? 0. No 1. Sí, actual 2. Fumaba
(R= No: pasar a la pregunta 32)
27. ¿Desde hace cuánto tiempo fuma? _____ años/meses
28. ¿Cuántas veces a la semana? _____ 29. No. de cigarrillos al día: _____
30. Calcular índice tabáquico: _____
31. Grado de tabaquismo: 0. Ausente 1. Leve 2. Moderado 3. Intenso
32. ¿Ingiere o ingería bebidas alcohólicas?
0. No 1. Sí, actual 2. Ingería: desde: _____ años/meses (R= No: pasar a la pregunta 36)
33. ¿Cuántas veces a la semana? _____
34. ¿Cuánta cantidad de bebidas alcohólicas ingiere? _____
35. Calcular cantidad de alcohol: _____
36. ¿Realiza ejercicio? 0. No 1. Sí (R= No: pasar a la pregunta 40)
37. Tiempo al día: _____ min. Veces/semana: _____
38. Tipo de ejercicio: _____
39. Intensidad: 0. Baja 1. Moderada 2. Alta 3. No aplica
40. Actividad que realiza en mayor cantidad de tiempo al día: _____
41. Calcular nivel de actividad física: 0. Sedentario 1. Activo 2. Muy activo

D. Hábitos alimenticios del paciente.

42. ¿Cuántos tiempos de comidas realiza al día?
1. Uno 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Cinco 6. Más de 6
43. ¿Cuáles tiempos de comida realiza y cuánto tiempo invierte cuando consume sus alimentos en cada uno?
0. Desayuno () tiempo: _____ min 1. Almuerzo () tiempo: _____ min
2. Comida () tiempo: _____ min 3. Merienda () tiempo: _____ min
4. Cena () tiempo: _____ min 5. Otro () tiempo: _____ min
44. ¿Cuánta es la cantidad de comida que considera que consume?
0. Abundante 1. Regular 2. Poca
45. ¿Repite ración de las comidas (plato)?
0. No 1. Sí 2. A veces
46. ¿Tiene alguna alergia, intolerancia o restricción alimentaria? (Especificar alimento y si es alergia, intolerancia o restricción)
0. No 1. Sí ¿Cuál? _____

53. E. Antecedentes de enfermedades crónicas en la familia.

	Abuelos	Padres	Hermanos	Usted	Tíos/Primos
a. Obesidad (Ob)	<input type="checkbox"/>				
b. Diabetes	<input type="checkbox"/>				
c. Hipertensión Arterial (HA)	<input type="checkbox"/>				
d. Síndrome antifosfolípidos	<input type="checkbox"/>				
e. Trombosis	<input type="checkbox"/>				
f. Enfermedad renal	<input type="checkbox"/>				
g. Hipotiroidismo	<input type="checkbox"/>				
h. Cáncer	<input type="checkbox"/>				
i. Síndrome de Ovario Poliquístico.	<input type="checkbox"/>				
j. Diabetes Gestacional (DG)	<input type="checkbox"/>				
k. Dislipidemias	<input type="checkbox"/>				
l. Otra ¿cuál? _____	<input type="checkbox"/>				

F. Infecciones recientes

54. ¿Ha presentado algún tipo de infección recientemente? (R= No, pasar a la pregunta 58).

0. No 1.Sí

55. Hace cuánto tiempo: _____ 56. Tipo: _____ 57. Tx: _____

58. ¿Qué tipo de infecciones suele presentar y cuantas veces le ocurren al año?

	Número de veces					
		1	2	3	4	≥5
a. Urinaria	0	<input type="checkbox"/>				
b. Respiratoria	0	<input type="checkbox"/>				
c. Gastrointestinal	0	<input type="checkbox"/>				
d. Bucal	0	<input type="checkbox"/>				
e. Ocular	0	<input type="checkbox"/>				
f. Otra ¿Cuál? _____		<input type="checkbox"/>				

59. G. Tratamiento actual.

Nombre	0.No	1.Sí	Dosis	Nombre	0.No	1.Sí	Dosis
Prednisona				Ciclofosfamida IV			
Cloroquina				Metilprednisol IV			
Hidroxiclороquina				Anticoagulantes			
Metotrexate				Aspirina			
Azatioprina				Hormonales			
Ciclofosfamida oral				Ácido micofenólico			

Otros medicamentos:

Nombre	Dosis	Nombre	Dosis
1.		5.	
2.		6.	
3.		7.	
4.		8.	

H. Estado emocional

60. ¿Actualmente cuál es su estado de ánimo?

0. Tranquilo 1. Nervioso 2. Molesto 3. Cansado 4. Triste

61. ¿Cuál es su nivel de estrés, en una escala del 1 (mínimo) al 10 (máximo)?

62. ¿Tiene dificultad para dormir?

0. No 1. Sí 2. A veces

63. ¿Cuánto tiempo duerme normalmente? _____ hrs.

64. Hora a la que se levanta los fines de semana ____:____ hrs.

65. Hora a la que se duerme los fines de semana ____:____ hrs.

66. *Calcular hora central del sueño:* _____

67. *Cronotipo:* 0. Matutino extremo 1. Matutino 2. Indefinido
3. Nocturnos vespertinos 4. Nocturnos extremos

NOTAS:

Señale los tubos de muestra sanguínea que se pudieron obtener:

M	M	M	Rojo/Amarillo

Anexo 9. Cuestionario de filtrado para inclusión de sujetos control

FORMATO DE INCLUSIÓN CONTROLES

Fecha: ____/____/____ Folio: C_____

Nombre: _____

Edad: ____ años Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

Me podría decir su lugar de nacimiento y de sus siguientes familiares:

Considerar Occidente de México (Jalisco, Nayarit, Michoacán, Colima, Zacatecas, Aguascalientes y Guanajuato)

Personal:		
Mamá:	Abuela m.:	Abuelo m.:
Papá:	Abuela p.:	Abuelo p.:

1. ¿Usted o alguien en su familia tiene diagnóstico de una enfermedad autoinmune o reumatológica? (revisar listado) 0. No 1. Sí

2. ¿Padece de alguna enfermedad crónica o problema de salud en particular?
0. No 1. Sí Especificar: _____

1. ¿Cómo considera su estado de salud actual?
0. Saludable 1. Con complicaciones mínimas 2. Con complicaciones severas

1. ¿Presenta alguno de los siguientes tipos de alergia?

Alimentarias ()	Especificar: _____
Ambientales ()	Especificar: _____
Medicamentos ()	Especificar: _____

2. ¿Toma o cuenta con la prescripción médica de los siguientes medicamentos o de algún otro medicamento o suplemento en particular? Especificar: _____

AINES 0.No () 1.Sí ()	Glucocorticoides 0.No () 1.Sí ()
Paracetamol 0.No () 1.Sí ()	Anticonceptivos 0.No () 1.Sí ()
Antibióticos 0.No () 1.Sí ()	Suplementos de vitamina D 0.No () 1.Sí ()

3. ¿Cuenta con algún tipo de tratamiento anticonceptivo? 0. No 1. Sí Especificar: _____

4. En caso de tener un bebé ¿actualmente se encuentra dando lactancia materna?
0. No aplica 1. Sí 2. Hace poco (especificar _____)

5. ¿Ha presentado alguna infección en las últimas 2 semanas? 0. No 1. Sí

6. ¿Ha tomado algún tipo de bebida alcohólica en los últimos 3 días? 0. No 1. Sí

7. ¿Presenta alguna irregularidad en su ciclo menstrual? 0. No 1. Sí Especificar: _____

8. ¿Cuál fue la fecha de su último periodo menstrual? _____

Anexo 10. Historia clínica sujetos control

“Asociación del consumo de vitamina D y de los haplogenotipos funcionales en VDR con los niveles séricos de calcidiol/calcitriol y variables clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado”

Historia Clínica Controles Fecha: ____/____/____ Folio: _____

Próxima cita/día: _____ Hora: _____

A. Datos Generales.

Nombre:	Edad:
Domicilio:	Nacimiento: d ____/m ____/a ____
Tel. Casa: _____ Tel. Familiar: _____	Celular: _____
Estado Civil:	0. Soltera 1. Casada 2. Unión libre 3. Divorciada 4. Viuda
Escolaridad:	0. Analfabeta 1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Licenciatura 5. Posgrado 6. Nivel básico inconcluso
Ocupación: _____	Horario de mayor disponibilidad: _____

Ayuno el día de hoy: 0.No 1.Sí Última comida: _____ Hora de toma: _____ Horas de ayuno: _____

B. Antropometría de la participante

1. Estatura actual (talla): _____ m 2. Calcular IMC: _____ kg/m² _____
3. Peso: _____ kg 4. Peso teórico _____ kg 5. % de peso teórico ____%
0. Desnutrición severa 1. Desnutrición moderada 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
6. Grasa corporal _____% 0. Bajo 1. Normal 2. Sobrepeso 3. Obesidad
7. Agua total del cuerpo _____% 0. Por debajo 1. Saludable 2. Por encima
8. Masa muscular _____ kg 9. % de peso de MM ____% 0. Por debajo 1. Saludable 2. Por encima
10. Valoración física _____
11. Tasa metabólica basal (BMR) _____ Kcal
12. Edad metabólica _____ años 0. Menor a su edad 1. Igual a su edad 2. Mayor de su edad
13. Masa ósea _____ kg 0. Por debajo 1. Normal 2. Por encima
14. Grasa visceral _____ 0. Saludable 1. Exceso
15. Perímetro de cintura: _____ cm 0. Saludable 1. Por encima
16. Perímetro de cadera: _____ cm
17. Calcular ICC: _____
18. Distribución de grasa: 0. Ginecoide 1. Androide 2. Mixto
19. Perímetro de brazo: _____ cm 0. <Percentil 25 1. Percentil 25-75 2. >Percentil 75
20. Presión Arterial Sistólica _____ mmHg Diastólica _____ mmHg. _____
21. Acantosis Nigricans: 0. No 1. Sí
22. ¿Ha tenido problemas de peso desde temprana edad?
0. No 1. Sí Especificar: a) Bajo peso b) Exceso de peso
23. ¿Últimamente ha subido o bajado de peso rápidamente?
0. Ninguna de las 2 1. Sí, bajado 2. Sí, subido (R= Ninguna de las 2, pasar a la 25)
24. ¿Hace cuánto tiempo lo notó? _____
25. ¿Cuál ha sido su peso min. _____ y su peso máx. _____ a partir de los 18 años?

C. Hábitos del paciente.

26. ¿Fuma actualmente o fumaba? 0. No 1. Sí, actual 2. Fumaba (R= No: pasar a la pregunta 32)
27. ¿Desde hace cuánto tiempo fuma? _____ años/meses
28. ¿Cuántas veces a la semana? _____ 29. No. de cigarros al día: _____
30. Calcular Índice tabáquico: _____
31. Grado de tabaquismo: 0. Ausente 1. Leve 2. Moderado 3. Intenso
32. ¿Ingiere o ingería bebidas alcohólicas?
0. No 1. Sí, actual 2. Ingería: desde: _____ años/meses (R= No: pasar a la pregunta 36)
33. ¿Cuántas veces a la semana? _____
34. ¿Cuánta cantidad de bebidas alcohólicas ingiere? _____
35. Calcular cantidad de alcohol: _____
36. ¿Realiza ejercicio? 0. No 1. Sí (R= No: pasar a la pregunta 40)
37. Tiempo al día: _____ min. Veces/semana: _____
38. Tipo de ejercicio: _____
39. Intensidad: 0. Baja 1. Moderada 2. Alta 3. No aplica
40. Actividad que realiza en mayor cantidad de tiempo al día: _____
41. Calcular nivel de actividad física: 0. Sedentario 1. Activo 2. Muy activo

D. Hábitos alimenticios del paciente.

42. ¿Cuántos tiempos de comidas realiza al día?
1. Uno 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Cinco 6. Más de 6
43. ¿Cuáles tiempos de comida realiza y cuánto tiempo invierte cuando consume sus alimentos en cada uno?
0. Desayuno () tiempo: _____ min 1. Almuerzo () tiempo: _____ min
2. Comida () tiempo: _____ min 3. Merienda () tiempo: _____ min
4. Cena () tiempo: _____ min 5. Otro () tiempo: _____ min
44. ¿Cuánta es la cantidad de comida que considera que consume?
0. Abundante 1. Regular 2. Poca
45. ¿Repite ración de las comidas (plato)?
0. No 1. Sí 2. A veces
46. ¿Tiene alguna alergia, intolerancia o restricción alimentaria? (Especificar alimento y si es alergia, intolerancia o restricción)
0. No 1. Sí ¿Cuál? _____
47. Al cocinar ¿Condimenta con sal? 0. No 1. Sí 2. A veces (En caso de que no, pasar a la FCA)
48. Cantidad de sal añadida: # _____ Señalar: Piscas () Cucharadas () Cucharaditas ()
49. Calcular gramos: _____
50. ¿Agrega sal a sus alimentos ya listos para comerse? 0. No 1. Sí 2. A veces
51. Cantidad extra añadida # _____ Señalar: Piscas () Cucharadas () Cucharaditas ()
52. Calcular gramos: _____

53. E. Antecedentes de enfermedades crónicas en la familia.

	Abuelos	Padres	Hermanos	Usted	Tíos/Primos
a. Obesidad (Ob)	<input type="checkbox"/>				
b. Diabetes	<input type="checkbox"/>				
c. Hipertensión Arterial (HA)	<input type="checkbox"/>				
d. Síndrome antifosfolípidos	<input type="checkbox"/>				
e. Trombosis	<input type="checkbox"/>				
f. Enfermedad renal	<input type="checkbox"/>				
g. Hipotiroidismo	<input type="checkbox"/>				
h. Cáncer	<input type="checkbox"/>				
i. Síndrome de Ovario Poliquístico.	<input type="checkbox"/>				
j. Diabetes Gestacional (DG)	<input type="checkbox"/>				
k. Dislipidemias	<input type="checkbox"/>				
l. Otra ¿cuál? _____	<input type="checkbox"/>				

F. Infecciones recientes

54. ¿Ha presentado algún tipo de infección recientemente? (R= No, pasar a la pregunta 58).

0. No 1. Sí 55. Hace cuánto tiempo: ____ 56. Tipo: _____ 57. Tx: _____

58. ¿Qué tipo de infecciones suele presentar y cuantas veces le ocurren al año?

	Número de veces					
		1	2	3	4	≥5
a. Urinaria	0	<input type="checkbox"/>				
b. Respiratoria	0	<input type="checkbox"/>				
c. Gastrointestinal	0	<input type="checkbox"/>				
d. Bucal	0	<input type="checkbox"/>				
e. Ocular	0	<input type="checkbox"/>				
f. Otra ¿Cuál? _____		<input type="checkbox"/>				

H. Estado emocional

59. ¿Actualmente cuál es su estado de ánimo?

0. Tranquilo 1. Nervioso 2. Molesto 3. Cansado 4. Triste

60. ¿Cuál es su nivel de estrés, en una escala del 1 (mínimo) al 10 (máximo)? ____

62. ¿Tiene dificultad para dormir? 0. No 1. Sí 2. A veces

63. ¿Cuánto tiempo duerme normalmente? _____ hrs.

64. Hora a la que se levanta los fines de semana ____:____ hrs. Entre semana: ____:____

65. Hora a la que se duerme los fines de semana ____:____ hrs. Entre semana: ____:____

66. Calcular hora central del sueño: _____

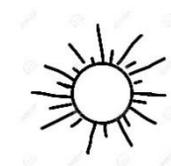
67. Cronotipo: 0. Matutino extremo 1. Matutino 2. Indefinido 3. Nocturno vespertino 4. Nocturno extremo

NOTAS: Tubos morados: _____ Tubos rojos/amarillos: _____

Datos faltantes: _____

Anexo 11. Cuestionario de evaluación exposición a la luz solar

“Asociación del consumo de vitamina D y polimorfismos relacionados al metabolismo de vitamina D, con los niveles solubles de calcidiol, de calcitriol y variables clínicas en pacientes con lupus eritematoso generalizado”



CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN A LA LUZ UV/SOLAR

Nombre: _____ **Folio:**

Fecha de captación: ____ / ____ / ____ **Señalar:** LEG () AR () CONTROL ()

Fecha de aplicación del formulario: ____ / ____ / ____

1. Tiempo de exposición a la luz solar: _____ minutos/día
2. Horario de exposición a la luz solar:
0. Mañana (07:00-11:00 hrs.) 1. Medio día (11:00 – 16:00 hrs.) 3. Tarde (16:00 - 20:00 hrs.)
3. ¿La mayoría de sus actividades las realiza al aire libre?
0. No 1. Sí
4. ¿Utiliza algún objeto para protegerse del sol (sombrero, cachucha, sombrilla, manga larga, lentes, etc.)?
0. No 1. Sí
5. En caso de que sí: ¿Cuál/cuáles objetos utiliza?

6. ¿Su médico le ha recomendado que se proteja del sol?
0. No 1. Sí
7. ¿Utiliza protector solar?
0. No 1. Sí
8. En caso de que sí: ¿De cuál factor de protector solar usa?
0. 15 FPS 1. 30 FPS 2. 50 FPS

Anexo 12. Formatos de registros dietéticos de 24 horas

RECORDATORIO DE 24 HORAS

Nombre: _____ Folio: _____

Agua natural tomada en el día: _____ ml Cantidad de sal añadida consumida: ___ piscas

Entre semana () Fin de semana ()

Fecha: día _____ /mes _____ / año _____		
TIEMPO DE COMIDA	PLATILLO CON SUS INGREDIENTES	CANTIDAD
Desayuno Hora: Lugar:		
Colación matutina/Almuerzo Hora: Lugar:		
Comida Hora: Lugar:		
Colación vespertina/Merienda Hora: Lugar:		
Cena Hora: Lugar:		
Otras colaciones		

EJEMPLO DE CÓMO REGISTRAR UN RECORDATORIO DE 24 HRS.

Agua natural tomada en el día: 1500 ml piscas

Cantidad de sal añadida consumida: 2

Entre semana (X) Fin de semana ()

Fecha: día 16/ mes Septiembre/año 2017		
TIEMPO DE COMIDA	PLATILLO CON SUS INGREDIENTES	CANTIDAD
Desayuno Hora: 08:00 am Lugar: Casa	Huevo a la mexicana: Huevo Jitomate Cebolla picada Aceite Café con leche: Leche Café soluble Azúcar Plátano	1 pieza ½ pieza 2 cucharadas 1 cucharadita 2 tazas 1 cucharada 1 cucharada 1 pieza
Almuerzo/Colación matutina Hora: 11:30 am Lugar: Escuela	Sándwich de jamón con verdura Pan de caja Jamón de pavo Jitomate Crema Agua de limón Agua natural Limón Azúcar Manzana	2 rebanadas 1 rebanada 2 rodajas 2 cucharadas 2 tazas 3 piezas 2 cucharaditas 1 pieza
Comida Hora: 03:00 pm Lugar: Casa	Enchiladas de pollo con verduras Tortilla de maíz Pollo cocido desmenuzado Salsa de jitomate Queso de mesa Lechuga Jugo de manzana	3 piezas 3 cucharadas/1 pierna 2 cucharas grandes 2 cucharaditas 1 puño 2 tazas
Colación vespertina/Merienda Hora: 05:30 pm Lugar: Casa	Yogurt con fruta: Yogurt de fresa Manzana	1 ½ taza ½ pieza
Cena Hora: 08:00 pm Lugar: Casa de su abuela	Tacos de frijoles Tortilla de maíz Frijoles fritos Queso Leche entera	3 piezas 3 cucharadas 1 ½ cucharadita 2 tazas

Anexo 13. Criterios de referencia para variables antropométricas, clínicas y bioquímicas

Clasificación del IMC (NOM-043- SSA2-2012)

Clasificación	Corte IMC	Puntos de corte adicionales	
Bajo Peso	<18.50	NOM-008- SSA3-2010	
Delgadez severa	<16.00		
Delgadez moderada	16.00 16.99		
Delgadez leve	17.00 18.49		
Intervalo Normal	18.50 24.99	General	En adultos de estatura baja Mujer < 1.50 m y Hombres <1.60 m
Sobrepeso	≥25.00	>25.00 29.9	23-25
Pre-obesidad	25.00 29.99		
Obesidad	≥ 30.00	≥ 30.00	≥ 25.00
Obesidad grado I	30.00 34.99		
Obesidad grado II	35.00 39.99		
Obesidad grado III	> 40.00		