

Controversias en el uso de la vitamina D como preventivo de la esclerosis múltiple. Revisión de la literatura

Dres Elaine Melo Tegani,¹ Robert Wender,¹ Joaquim Pedro De Almeida Soares Neto,¹ Wender Braulio Robert De Matos da Silva,¹ Agnette Tegneby,¹ Carolina Belén Leiva Alza,² Miguel Angel Pagano,³ Belisario Enrique Fernández⁴

¹ Médico.

² Técnica en Análisis Clínicos, Diplomada en Didáctica y Pedagogía de Ciencias de la Salud.

³ Doctor en Medicina, Especialista en Neurología.

⁴ Doctor en Medicina, Especialista en Medicina del Trabajo.

Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Fundación Barceló. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que afecta el sistema nervioso central. A pesar de los avances en materia de diagnóstico y tratamiento, se desconocen aún muchos aspectos de su etiopatogenia y fisiopatología. La EM es una de las principales causas de discapacidad neurológica y, por los elevados costos de los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores, tiene un gran impacto económico en la salud pública. Por ello, se intentaron diversos tratamientos preventivos, como la utilización de la vitamina D. Debido a la acción de la vitamina D sobre el sistema inmune, ha sido prescripta en sujetos de riesgo. Sin embargo, hasta el momento actual, los estudios sobre sus efectos no resultaron

concluyentes y persisten las dudas acerca de sus posibles beneficios en materia de prevención. El objetivo de la presente revisión bibliográfica es realizar una puesta al día y destacar los aspectos controversiales en relación al uso de la vitamina D como tratamiento preventivo de la esclerosis múltiple.

Palabras claves. Vitamina D, esclerosis múltiple, desmielinización, autoinmunidad, inmunosupresión.

Controversies in the Use of Vitamin D as a Preventive of Multiple Sclerosis. Literature Review

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease that affects the central nervous system. Despite advances in diagnosis and treatment, many aspects of its etiopathogenesis and pathophysiology remain unknown. MS is one of the main causes of neurological disability and, due to the high costs of modern immunomodulatory and immunosuppressive treatments, it has a great economic impact on public health. Therefore, numerous efforts have been made in the search for preventive treatments. For this reason, various preventive treatments were tried, such as the use of vitamin D. Due to its action on the immune system, it has been used in subjects at ME risk. However, these studies have been inconclusive to date,

Correspondencia. Carolina Belén Leiva Alza
Correo electrónico: caroleivalza@gmail.com

and its possible benefits in terms of prevention are still being questioned. The objective of this bibliographic review is to update and highlight the controversial aspects in relation to the use of vitamin D as a preventive treatment of multiple sclerosis.

Keywords. *Vitamin D, multiple sclerosis, demyelination, autoimmunity, immunosuppression.*

Abreviaturas

25 (OH)D: 25-hidroxitaminaD.

25-OH-D3: 25-hidroxitaminaD3.

7DHC: 7- dehidrocoesterol.

CD: Células dendríticas.

CPA: Células presentadoras de antígenos.

CT: Células T.

EM: Esclerosis múltiple.

HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

HV: Virus de herpes.

LB: Linfocitos B.

LT: Linfocitos T.

MHCI: Mayor de histocompatibilidad de clase I.

ODC: Pérdida de oligodendrocitos.

SNC: Sistema nervioso central.

TCR: T cell receptor.

UV: Rayos ultravioleta.

VD3: Vitamina D3.

VD: Vitamina D.

VDBP: Vitamin D bindingprotein.

Introducción

La EM es una enfermedad del SNC de alto impacto, dado que afecta preferentemente población joven y produce distintos grados de invalidez. Las evidencias actuales indican que subyace una patología autoinmune que genera la producción de un proceso inflamatorio crónico, con infiltrados linfocitarios en encéfalo y médula espinal. Afecta primordialmente la mielina del SNC y también los componentes axonales en estadios avanzados.¹ Alrededor de 2 millones de personas en el mundo presentan EM, siendo la enfermedad neurológica desmielinizante del SNC más común en adultos jóvenes (20-40 años), con mayor prevalencia en mujeres (proporción 2:1).² Origina altos costos (se estiman gastos de 1.200 millones de euros al año), destinados principalmente a subsanar las dificultades de la discapacidad. Lo destinado a los tratamientos específicos, si bien éstos son muy costosos, no supone

más del 16 al 18% del gasto total, unos 200 millones de euros al año aproximadamente.³

Los síntomas de la EM dependen de la zona del cerebro lesionada. Podemos encontrar, entre otros: alteraciones de la sensibilidad, como parestesias referidas como descargas eléctricas, trastornos del equilibrio y compromiso esfinteriano.⁴ Los síndromes más frecuentes en la forma a brotes y remisiones de la EM son: neuritis óptica, mielitis transversa, oftalmoplejía internuclear, síndrome piramidal, síndrome cerebeloso, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos.⁵ Las discapacidades son consecuencia de la progresión de la enfermedad, en la que las remisiones tienden a ser incompletas, provocando un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.⁶

Actualmente, aunque ni la etiología ni la fisiopatología de la EM están completamente dilucidadas, se conoce que el proceso básico de la enfermedad reside en la autoinmunidad. Se observa un trasfondo de predisposición genética en el que tiene un papel primordial el sistema HLA, modificado por factores epigenéticos (metilación de genes) y ambientales, como las infecciones víricas, especialmente por el HV. En el curso de la infección vírica primaria, el HV infecta las células del SNC, y puede permanecer en fase latente, para posteriormente reactivarse. Otros factores que también estarían relacionados son: el tabaquismo, la deficiencia de vitamina D y la influencia de las hormonas sexuales.⁷

El déficit de VD puede influir en la patogénesis de la EM. Entre los factores que favorecen la hipovitaminosis, se encuentran la asociación con la baja exposición solar y los bajos niveles séricos de VD, contribuyendo con cierta susceptibilidad a la enfermedad, posiblemente al dificultar la transmisión nerviosa entre el cerebro y otras partes del cuerpo.⁸

La luz solar es necesaria para la activación de la VD, pero en algunos lugares del planeta la exposición a la luz solar es menor, coincidiendo con un índice de prevalencia más alto de la EM. Si bien la prevalencia de esta enfermedad parece aumentar en los países más alejados del Ecuador,⁹ la incidencia de la EM es cada vez mayor en la América Latina; esto podría relacionarse con el hecho de que el cuerpo humano requiere, para sintetizar la VD, la exposición al sol a "piel descubierta". Ocurre que la luz solar filtrada a través de una ventana, las nubes, la niebla contaminada (esmog) y la piel de color oscuro, reducen la cantidad de VD producida por la piel.¹⁰ Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de la incidencia de la EM en estas regiones podría relacionarse con este déficit en la síntesis de VD.

Habida cuenta de los elevados costos ocasionados por la EM y dada la complejidad de los procedi-

mientos de diagnóstico y tratamiento, con el consiguiente impacto en países cuyos sistemas de salud están en desarrollo, es importante analizar la existencia de factores preventivos de la EM, como podría ser de la deficiencia de la VD.

Autoinmunidad en la Esclerosis Múltiple

La autoinmunidad de la EM, según Cuevas-García¹¹ está ligada a las CT que reconocen específicamente fragmentos de mielina del propio organismo como autoantígenos capaces de inducir una respuesta inmunológica e inflamatoria, originando daño tisular agudo y contribuyendo así al desarrollo de lesiones en el SNC, disrupción de la barrera hematoencefálica, inflamación, desmielinización, ODC, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal, que es la causa más importante de discapacidad neurológica.

La EM es inducida por un efecto secundario no esperado de la respuesta inmunitaria sistémica contra antígenos extraños “no propios” debido al mimetismo molecular, que sugiere que antígenos no propios, presentan homología estructural con antígenos propios, induciendo la autoinmunidad del SNC. Las CT, mediante receptores duales TCR, pueden reconocer a un antígeno no propio y de manera errónea a un antígeno propio, por el segundo receptor TCR. La unión de un autoantígeno a este segundo receptor desencadenaría la respuesta autoinmune, como sucedería en la EM, hipótesis para la autoinmunidad en la patogénesis de la EM.¹¹

Se considera que el aporte de las células B en la EM se produce a través de la producción de citocinas proinflamatorias, como la linfotóxina y el TNF α , y su capacidad de actuar en las células presentadoras de antígenos para activar a las células T. En el epicentro de la respuesta inmune de la EM se encuentra el componente de las células TCD4+, que comprende al Th1 y Th17, responsable de promover la activación de células de la microglía, macrófagos y astrocitos, mediante la producción de citocinas (IL-12) y factores de crecimiento, procesos que actuando en conjunto activan los mecanismos adicionales neurodegenerativos.¹²

Las células TCD8+ también están involucradas en la EM, porque inducen la muerte neuronal, interactuando con células que expresan el complejo MHC I, que se manifiesta en células nucleadas, formando una sinapsis inmunológica estabilizada por moléculas de adhesiones LFA-1 e ICAM-1, involucradas en la destrucción de las neuronas por parte de las TCD8+. Es importante considerar que estas células además producen grandes cantidades de TNF α e IFN γ . El TNF α altera directamente la estructura y funcionalidad de la membrana neuro-

nal, interfiriendo en la funcionalidad de las neuronas e induciendo su apoptosis. El IFN γ modula la actividad del receptor AMPA GluR1, incrementando la muerte neuronal por excitotoxicidad y produciendo IL17 que también participa en la patogénesis de la EM.^{11,13}

Hipovitaminosis D en la Esclerosis Múltiple

La VD es un esteroide que se encuentra inactivo en el organismo, debiendo ser activada para ser funcional. Es producida de manera endógena por efectos de la radiación ultravioleta en la piel o está disponible a partir de fuentes alimenticias exógenas o suplementos dietéticos. La piel es la principal fuente natural de síntesis de la VD y la exposición a los rayos UV de la luz solar, convierten al 7DHC en previtamina D3 y posteriormente en VD3 que, para ejercer sus funciones biológicas, debe primero activarse metabólicamente mediante un proceso por el cual la VD3 unida a una proteína transportadora conocida como VDBP es transportada hasta el hígado, donde es hidroxilada por la acción de la enzima hidroxilasa CYP2R1, formando 25-OH-D3, que es la forma circulante. Posteriormente en el túbulo contorneado proximal del riñón, por la acción de la enzima 1 α -hidroxilasa, es convertida en la forma activa, que es el metabolito con características hormonales 1 alfa, 25-dihidroxitamina-D3 (1,25 - (OH)2D3), calcitriol o VD3.¹⁴ La concentración sérica de 25 (OH)D, el principal metabolito circulante de la VD, es el mejor indicador de su estado, ya que tiene una vida media bastante larga de 15 días y refleja tanto la síntesis cutánea, como la ingesta dietética de alimentos y suplementos. Por el contrario, la 1,25 (OH) 2D no se considera un buen marcador, pues tiene una vida media corta de 15 horas. Actualmente no existe un consenso mundial sobre el estado óptimo de la VD; los niveles séricos de 25 (OH)D \geq 75nmol/L (\geq 30 μ g/mL) se consideran adecuados para la salud en general, mientras que los niveles entre 50 y 75 nmol/L (20-30 μ g/mL) indican “insuficiencia”, y los niveles < 50nmol/L (< 20 μ g/mL) deficiencia.¹⁵

Existe una marcada correlación entre áreas geográficas, hipovitaminosis D y alta prevalencia de EM. En Suecia, país con alta prevalencia de EM, se observó que los niveles séricos de VD eran 4 veces más elevados durante el verano que en el invierno. En Suiza se registró que los pacientes con EM sufrían una fluctuación estacional de las manifestaciones de la enfermedad, con más recaídas durante el invierno y la primavera que durante el verano. En Alemania, observaron que los pacientes con EM tenían más lesiones, realizadas con gadolinio en T1MR1, en primavera y principios de verano y menos en

otoño.¹⁶⁻¹⁷ Lamentablemente estas observaciones no fueron correlacionadas directamente con las concentraciones séricas de 25 (OH)D, el metabolito de la VD que mejor refleja su estado.¹⁸

La hipótesis que sugiere que la prevalencia e incidencia crecientes de la EM basada en la teoría de la exposición a la luz solar va perdiendo sustentación, especialmente en los EE.UU, en donde los niveles más altos de VD pueden ser atribuidas a su mayor ingesta en la dieta.¹⁹ Esta afirmación es respaldada por la observación de que el mayor consumo de pescado rico en VD en pueblos costeros de Noruega parece correlacionarse con la menor prevalencia de EM, en comparación con los pueblos del interior con latitudes similares.²⁰

La hipótesis que relaciona la prevalencia de la EM con la alimentación también se planteó en un estudio transversal realizado en mujeres mayores de 20 años. Se determinó la 25 (OH)D mediante electroquimioluminiscencia y considerando una concentración sérica de $\leq 30\text{ng/ml}$ para definir la deficiencia de VD. Se registró el consumo de alimentos naturales como pescado y huevo, y los enriquecidos en VD, como la leche. No se cuantificó el aporte de las radiaciones UV, aunque hubo homogeneidad en relación a la raza mestiza y el estudio que se realizó en invierno. Los resultados mostraron que el promedio de consumo de VD fue $3\ \mu\text{g/día}$, por debajo del consumo recomendado de $10\ \mu\text{g/día}$, poniendo en evidencia que la dieta solamente no sería suficiente para alcanzar los niveles óptimos de VD.²¹

González *et al.*²² señalan que el déficit de vitamina D favorece el desarrollo de EM, recomendando su suplementación; también resaltan que para tener influencia real en la evolución de la EM, la hipovitaminosis D debería estar presente antes del inicio de las manifestaciones de la enfermedad, de manera que si se mantienen niveles de VD normales en las etapas precoces de la vida, el riesgo de contraer EM disminuiría.

El monitoreo y la prescripción de suplementos de VD deben efectuarse desde la niñez, enfatizando el valor de la dieta, pues la alta prevalencia de niños sanos con insuficiencia de VD podría deberse a la deficiencia en alimentos ricos en VD, por la menor exposición solar y por el uso de fotoprotectores.²³

La suplementación con VD podría disminuir el riesgo de EM en la población en general y también en hijos de madres suplementadas antes y durante el embarazo. En Finlandia, se registraron los niveles séricos de VD en mujeres embarazadas sanas y con EM, demostrándose que las pacientes con EM tenían niveles más bajos de 25 (OH) D3 durante todo el embarazo en comparación con controles sanos.²⁴

Rol de la vitamina D en el Sistema Inmunitario

La VD modula la respuesta inmune, interactuando con el receptor expresado en las CPA, como CD y en macrófagos y LB y LT. Además, la enzima α -1hidroxilasa se expresa en la mayoría de estas células productoras de 1,25 (OH)2D que posee efectos autocrinos y paracrinos en la modulación de las respuestas inmunitarias.²⁵

La VD puede regular los LT directa e indirectamente a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las CD, reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración del linfocito Th1. La VD3 reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-12 e IFN γ , citoquinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La VD3 se une al receptor e inhibe la transcripción del factor NF-AT que es un activador del promotor de los genes que codifican la IL-2.²⁶

Otra función importante de la VD, es la regulación de la apoptosis y las señales de muerte celular (Fas-FasL), importantes para el mantenimiento de la homeostasis de los LT y para la regulación de la respuesta inmune. A través de este proceso se elimina los LT autorreactivos, desarrollando tolerancia a los propios antígenos, contribuyendo a la adquisición del estado de tolerancia periférica. Las alteraciones en este sistema contribuyen, entonces, a la aparición de enfermedades autoinmunes.²⁷

Controversias sobre el uso beneficioso de la Vitamina como agente preventivo y terapéutico en la esclerosis múltiple

La deficiencia de VD está relacionada al desarrollo y la gravedad de la EM. La administración de VD parece atenuar los síntomas de la enfermedad y prevenir su progresión.²⁸

La VD, que comparte su estructura química con los esteroides, podría mantener la función cognitiva y prevenir una demencia prematura, existiendo evidencias de que la deficiencia de VD se correlaciona con la atrofia cerebral en el hipocampo.²⁹

La VD es considerada un neuroesteroide con influencia importante sobre las neuropatías. Martínez Pizarro³⁰ resalta que su presencia en el SNC actúa regulando funciones como la excitotoxicidad mediada por calcio, la reducción del estrés oxidativo, la inducción de proteínas estructurales sinápticas y de factores neurotróficos y la disminución de transmisores defectuosos.

La forma más activa de la VD es el 1,25 (OH)2D3 (calcitriol), implicada en el desarrollo y la funcionalidad cerebral en humanos. Sus efectos biológicos se traducen por medio de la activación de su receptor nuclear (VDR), que actúa como un factor transcripcional, regulando la ex-

presión de genes. Está localizado y ampliamente distribuido en el SNC.³¹

Se conoce poco sobre cómo actúa la VD durante el proceso de mielinización; existen estudios que indican un potencial papel beneficioso de la VD en la mielinización y la remielinización y muestran los efectos que tendría sobre las histonas, favoreciendo la remielinización de las lesiones desmielinizadas. Dado que la VD disminuye la expresión de la sintasa del ácido nítrico inducible en la microglía, podría influir en el equilibrio inflamatorio-antiinflamatorio, facilitando la eliminación de los restos de mielina y la remielinización.³² La administración de VD promueve la proliferación de células madre de origen neural que expresan VDR y aumentan la diferenciación a neuronas y ODC, mejorando la formación de mielina *in vitro*.³³

Considerando que los tratamientos para la EM están centrados en el carácter inmunológico de la enfermedad, Mansur *et al.*³⁴ reportaron que el suplemento con altas dosis de VD (para alcanzar valores séricos de 38 µg/mL) es apropiado para mejorar el sistema inmunitario y disminuir el riesgo de infecciones. Otros autores sugieren mantener un nivel de VD óptimo en un rango entre 40 y 60 µg/mL para obtener una acción antiinflamatoria. La suplementación con altas dosis de VD, de 10.000 UI/diarias durante 6 meses a pacientes oncológicos, permitió alcanzar valores de VD del orden de los 78,6 ± 13 µg/mL, sin provocar hipercalcemia.³⁵

Mientras muchas investigaciones avalan el uso de la VD como prevención y tratamiento de la EM, otras ponen en duda su acción beneficiosa. Se postuló que el uso de muy altas dosis de VD en pacientes con EM, como las utilizadas en el protocolo de "Coímbra" (400.000 UI/día), es riesgosa, y se podría exacerbar la enfermedad. Iacopetta *et al.*³⁶ reportaron que todavía no está demostrado que el déficit de VD contribuya a la aparición de trastornos neurológicos y su déficit es solamente un síntoma de la enfermedad. En un análisis de bases de datos sobre el uso de la VD en enfermedades neurodegenerativas, se observó la ausencia de evidencias suficientes para afirmar rotundamente que la VD tenga un papel neuroprotector, sugiriendo que este rol dependía más de la vía de administración de la vitamina. La mayoría de los trabajos que respaldan los efectos neuroprotectores de la VD se basan en estudios preclínicos y observacionales, pero faltan pruebas sólidas que respalden la hipótesis de que la exposición a los rayos UV que aumenta la síntesis de VD endógena es realmente beneficiosa en la EM, si bien consideran que la exposición al sol, independientemente de la producción de vitamina D, podría proteger contra la EM, las enfermedades de

Parkinson y Alzheimer. No está claro si la VD protege contra la neurodegeneración, o si es un marcador asociado a la exposición a los rayos UV que puede contribuir a factores neuroprotectores aún no identificados.

Makkawi *et al.*³⁷ no encontraron asociación entre los niveles de VD y las recaídas en pacientes con EM, si bien las mismas predominaron en invierno, estación que coincide con niveles más bajos de la VD. En revisiones de bases de datos, tampoco se encontraron evidencias que la VD sea beneficiosa para la prevención de enfermedades neurodegenerativas como la EM,³⁸ mostrándose solamente evidencias marginales sobre el uso de la VD en la EM, no identificándose los riesgos asociados a la anafilaxia; no se recomienda entonces el uso generalizado de la VD pues la falta de evidencias no respalda su uso profiláctico. Se señala que son necesarios más ensayos controlados basados en evidencias comprobables.³⁹⁻⁴⁰

Conclusión

La revisión sistemática de la literatura disponible en bases bibliográficas como Scielo y Pubmed, permitió analizar el contexto de la acción de la vitamina D en la EM. Considerando a la EM como una enfermedad autoinmune, la VD podría ser beneficiosa para evitar su progresión, pues actúa inhibiendo los LT que reconocen fragmentos de mielina, como también sobre la remielinización, dado que la vitamina D disminuye la expresión de la sintasa del ácido nítrico inducible en la microglía, influenciando la remielinización. Sin embargo, existen publicaciones en las que se pone en duda la eficacia de la VD para la prevención y terapéutica en al EM. De acuerdo con los datos recolectados, es necesario proseguir las investigaciones sobre el rol que desempeña la VD en la EM para poder discriminar con seguridad si la vitamina sería capaz de prevenirla o atenuar su progresión y en qué dosis debería prescribirse para alcanzar los objetivos sin llegar a sobredosis que perjudiquen al paciente.

Propiedad intelectual. Elaine Melo Tegani, Robert Wender, Joaquim Pedro De Almeida Soares Neto, Wender Braulio Robert De Matos da Silva y Agnette Tegneby participaron en la búsqueda bibliográfica, el relevamiento de datos y la elaboración del manuscrito; Carolina Belén Leiva Alza participó en la dirección y la coordinación general del trabajo; Miguel Ángel Pagano colaboró en el asesoramiento general y la corrección del manuscrito, y Belisario Enrique Fernández participó en la dirección general del trabajo, en el asesora-

ramiento y la corrección del manuscrito. El manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en la Revista de la Asociación Médica Argentina y se han cumplimentado los requerimientos para la autoría expuestos en la guía de publicaciones de la Revista.

Los autores declaran que el contenido del manuscrito no ha sido publicado ni difundido por los mismos con anterioridad.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas, y que el manuscrito es inédito y no tiene publicaciones parciales del mismo.

Conflicto de interés. Carolina Belén Leiva Alza, en su carácter de autor responsable y en representación de los demás autores declara que ninguno de los mismos mantiene conflictos de interés que afecten la publicación del manuscrito.

Bibliografía

- López-Méndez P, Sosa Henríquez M. Vitamina D y Esclerosis Múltiple. Prevalencia de Hipovitaminosis D. Rev Osteoporosis y Metabolismo Mineral 2015;7(2):71-78. <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1889-836X2015000200006>
- Rodenas-Esteves I, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Efectos del estado nutricional en la Enfermedad de la Esclerosis Múltiple: revisión sistemática. NutrHosp 2018;35(1):221-223. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112018000100211
- Ayuso G. Esclerosis Múltiple: impacto Socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. Medicina Clínica 2014;143(3):7-12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775315300038>
- Pérez C, Lopez; Himara HM, OrtízHolger N, et al. Tasa de Mortalidad de la Esclerosis Múltiple en Venezuela según edad y género. GacMéd Caracas 2003;111(3):227-230. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622003000300008
- Vázquez Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Broche Pérez Y, et al. Caracterización epidemiológica, clínica e imagenológica de pacientes con esclerosis múltiple. Medicentro Electrónica, Santa Clara 2021;25(3):123-147. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1340191>
- Osorio-Marcatinco V.; Castro-Suarez S, Meza-Vega M. Características del estado cognitivo de pacientes con esclerosis múltiple remitente - recurrente durante el brote en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas 2014-2016. Rev. Neuro-Psiquiatría 2018;81(2):58-64. <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3331>
- Flores-Alvarado LJ, Ortiz GG, Pacheco FP, et al., Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. Invest clin Maracaibo jun 2015;56(2):201-214. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200009
- Datos sobre la vitamina D. National Institute of Health (USA). Office of Dietary Supplements. 2 junio 2022. <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminD-DatosEnEspañol.pdf>
- Correa-Díaz, EP, Jácome Sánchez EC, Torres Herrán, GE, et al. El Perfil epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador. Rev EcuatNeurol 2019;28(2):59-70. http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000200059
- García-Estévez DA, Fraga-González C, Ramos-Pacheco ME, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense, Galicia, noroeste de la Península Ibérica. RevNeurol 2020;71(01):19-25. <https://neurologia.com/articulo/2019432>
- Cuevas García Carlos. Esclerosis Múltiple: Aspecto inmunológicos Actuales. Revista Alergia México 2017;64(1):76-86. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2448-91902017000100076&lng=es&nrm=iso
- Baldwin RL, Stolowitz, ML, Hood L et al. Structural changes of tumor necrosis alpha associated with membrane insertion and formation. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93(3):1021-1026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC40023/>
- Mizuno T, Zhang G, Takeuchi H et al. Interferon-Gamma directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of INF-gamma receptor and AMPA GluR1 receptor. FASEB J. 2008;22(6):1797-1806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18198214/>
- Pedrañez Santana AP, Muñoz Castelo NE, TeneSalcan DM, et al. Análisis del papel de la vitamina D en la defensa inmunitaria contra Covid-19 en adultos mayores. Rev virtual SocParag Med Int 2021;8(2):76-88. http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932021000200076
- Kim HA, Perreli A, Retta SF et al. Vitamin D Deficiency and the risk of Cerebrovascular Disease. Antioxidants (Basel) 2020;9(4):327-349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222411/>
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:620-625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287117/>
- Simpson S Jr, Bizzard L, Otahal P et al. Latitud is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. JneuroNeurosurg Psychiatry 2011;82:1132-1141. <https://jnnp.bmj.com/content/82/10/1132>
- Smolders J. Vitamin D and Multiple Sclerosis: Correlation, Causality, and Controversy. Autoimmune Dis 2010;2011(629538):1-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003950/>
- Gandhi F, Jhaveri S, Avanthika C et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Multiple Sclerosis. Cureus 2021;13(10):1-10,e18487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567111/>

20. PajueloRamirez J, Bernui Leo I, Arbañil Huamán H, *et al.* Vitamina D y su relación con factores de riesgo metabólicos para enfermedad cardiovascular en mujeres adultas. *An. Fac. Med Perú* 2018;79(2):119-124. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000200003
21. Virú Loza MA. Deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia en niños. *Acta MedPeru* 2021;38(2):117-122. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172021000200117&script=sci_arttext&tlng=pt
22. Silva-González O, Roco-Videla A, Maureira-Carsalade N. Vitamina D, calcio y esclerosis múltiple. *Carta al editor. Nutr. Hosp* 2022;39(3):705. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112022000400026
23. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, *et al.* Déficit de vitamina D en una población pediátrica sana. La importancia de una adecuada profilaxis. *NutrHosp, Madrid* 2021;38(6):1155-1161. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112021000700008
24. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, *et al.* Multiple Sclerosis and Vitamin D during pregnancy and lactation. *ActaNeurolScand* 2015;131(1):64-67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216350/>
25. Coronato Solari S, LaguensCalabrese G, Di Girolamo-Massini VT. Acción de la vitamina D3 en el sistema inmune. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2005;21(2):1-10. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=33968>
26. Hewison M, Freeman L, Hughes S, *et al.* Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170(11):5382-5390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759412/>
27. Cippitelli M, Fionda C, Di Bona D, *et al.* Negative regulation of CD95 ligand gene expression by vitamin D3 in T Lymphocytes. *J Immunol* 2002;168(3):1154-1166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801650/>
28. De Menezes AM, Dos Santos EC, Otoni GC, *et al.* La importancia de mantener los niveles de vitamina D para el sistema inmunológico. *Research, Society and Development* 2021;10(12):e284101220453. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/20453/18237/248192>.
29. Goischke HK. Comorbidities in multiple sclerosis-a plea for interdisciplinary collaboration to improve the quality of life of MS patients. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;13(9):39-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354380/>
30. Martínez Pizarro, S. Papel de la Vitamina D en las Enfermedades Neurológicas. *Sanum. España* 2020;4(1):6-1. <https://revistacientificasanum.com/articulo.php?id=79>
31. Talavera Hernandez, C, Flores-Aldana, M, Macías Morales N, *et al.* Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. *NeurolArg* 2013;5(4):250-258. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-vitamina-d-esclerosis-multiple-evidencia-S1853002813001110>
32. Guiu, J.M; Pinedo, U. G; Oreja-Guevara, C; Guíu, J.A. Vitamina D y remielinización en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2018;33(3):177-186. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316300652>
33. AtashiShirazi H, Rasouli J, Ciric B, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *ExpMol-Pathol.* 2015;98(2):240-245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681066/>
34. Mansur J.L, Tajer C, Mariani J *et al.* El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por covid-19. *Clin. InvestigArterioescler.* 2020;32(6):267-277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256522/>
35. González Albert E. Remielinización y Esclerosis Múltiple. Nuevo abordaje Farmacoterapéutico. Revisión bibliográfica. *Fac. Farmacia. Sant Joan d'Alacant, España.* Ed Universitas Miguel Hernández 2019;1-26. <https://hdl.handle.net/11000/6905>
36. Iacopetta K, Collins-Praino LE, Buisman-Pijlman FTA *et al.* Are the protective benefits of vitamin D in neurodegenerative disease dependent on route of administration? A systematic review. *Nutr Neurosci.* 2020;23(4):251-280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985117/>
37. Makkawi S, Aljabri A, Bin Lajdam G, *et al.* Effect of Seasonal Variation on Relapse Rate in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Saudi Arabia. *Front Neurol.* 2022;14(13):1-7. Art 862120 (e-collection). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8964008/>
38. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, *et al.* Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskelatal Diseases-An Umbrella Review. *J. Nutrients.* 2020;12(4):969(1-36). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231149/pdf/nutrients-12-0096_9.pdf.
39. Namaka M, Crook A, Doupe A, *et al.* Examining the evidence: complementary adjunctive therapies for multiple sclerosis. *NeurolRes.* 2008;30(7):710-719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631428/>
40. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, *et al.* A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front. Immunol,* 2020;11:art781:1-10.eCollection2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00781/full>