



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

**“EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON VITAMINA D EN LA
ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMÁTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS.”**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

PABLO CÉSAR ESTRELLA CAMACHO.

WENDY ESTEFANY LUNA YUNGA.

Directora: Mtr. Patricia Susana Ortiz Solórzano, PhD

Quito, diciembre de 2022

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia, Geovany, Anita, Juan Martin (y también Misu). Todo esto ha sido por y para ustedes. Tanto el inicio como el final de este largo camino se los dedico enteramente. Quiero cerrar esta etapa de formación dándoles un último orgullo. Aspiro que vean en este trabajo la prueba definitiva de que juntos podremos contra todo, y que unidos como familia somos imbatibles.

A Pau, quien siempre ha estado conmigo. La gratitud hacia ti se queda corta en palabras. Mereces ser parte de esto. Merecemos lo que soñamos.

A las circunstancias que han marcado mi vida, porque gracias a ellas es que he propuesto este tema, y hoy es una realidad. Sacar belleza de este caos es virtud.

Pablo César Estrella C.

Agradezco a Dios por la fortaleza de espíritu constante y por todas las bendiciones que me brinda: Paz, amor, felicidad, mi familia y la vida misma.

En eterno agradecimiento a mi madre, una mujer valiente y noble, para quien las palabras me faltan al describir la gratitud y admiración que poseo hacia ella. Siempre con amor, fe y esfuerzo, me demuestra que no existen imposibles. Gracias infinitas a mi madre tan incondicional y cariñosa. ¡Gracias!, gracias al ser que cada día me motiva para no desistir de mis sueños.

Agradezco a mis hermanos, por la lealtad y los lazos sinceros, en quienes puedo confiar y depositar mis angustias y mis logros, encontrando que, en cualquier contexto, la familia es mi apoyo más grande.

Y claro, agradezco a mi pareja, que ha sabido ser para mí, un hombre en quien posar mis penas, un abrazo de amor, sonrisas y sueños.

Wendy Estefany Luna.

Agradecemos al acompañamiento de nuestra directora de tesis, Doctora Patricia Ortiz, por el apoyo constante, su compromiso y dedicación hacia este proyecto, mismo que no habría sido posible sin su experticia y conocimientos.

Manifestamos también nuestra gratitud hacia la Doctora Ana María Troya, pues con sus consejos y guía hemos logrado culminar esta etapa final con éxito. Volvernos a encontrar en estas instancias de nuestras vidas luego de habernos conocido en 1er semestre es algo indescriptible.

Para finalizar, expresamos un agradecimiento mutuo entre nosotros como autores. Nuestra tenacidad, esfuerzo, pero por sobre todo nuestra amistad cultivada desde 2do semestre nos han llevado a este último preciado momento en el pregrado. Esperamos que podamos seguir acompañándonos a seguir creciendo como profesionales y amigos en el futuro.

Pablo Estrella y Wendy Luna.

RESUMEN.

Introducción: La bibliografía que existe respecto a la suplementación con vitamina D en la artritis reumática (AR) es variada, y pocas veces se llega a conclusiones concretas sobre su eficacia a pesar de que cuenta con un perfil farmacológico seguro; si a esto se añade los beneficios inmuno-inflamatorios científicamente probados, se demostraría que suplementar los tratamientos convencionales con calcifediol o sus derivados por vía oral, podría ser una opción plausible para mejorar algunos parámetros relativos a la actividad de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la eficacia de la suplementación con vitamina D en pacientes mayores de 18 años previamente diagnosticados con la enfermedad por AR, mediante la estimación de la actividad clínica y estado proinflamatorio de la enfermedad a través del índice de actividad de la enfermedad (disease activity score, DAS-28), proteína C reactiva (PCR) y la escala de valoración analógica (EVA).

Métodos: Se realizó la búsqueda en las bases de datos PUBMED Advanced, SCOPUS, ClinicalKey y Ovid desde el 2017 hasta 2022. Se incluyeron los ensayos clínicos controlados cuya intervención se centrara en la suplementación oral con vitamina D3 a una dosis ≥ 50.000 UI por un mínimo de 6 semanas, en pacientes mayores de 18 años con artritis reumática, que cumplieran con los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo de 2010 (ACR/EULAR 2010) y sus similares revisados de 1987 (ACR revised criteria 1987), en comparación al tratamiento estándar sin suplementación o placebo. Los artículos fueron seleccionados por ambos investigadores de manera independiente.

Resultados: Se seleccionaron seis ensayos clínicos controlados aleatorizados (n= 631 participantes). Con la información obtenida, se realizó un metaanálisis mediante modelos de

efectos aleatorios de los principales resultados, utilizando los valores de medias y desviaciones estándar (SD) de los parámetros correspondientes a DAS-28, PCR y EVA. El puntaje de DAS-28 fue menor en el grupo de suplementación con Vitamina D (PDM= -0,80, IC 95%: -1,44; -0,15, valor de p=0,01), en comparación al grupo control; de igual forma, se obtuvo una menor puntuación en la escala EVA para el grupo de intervención (PDM = -0,79, IC 95%: -1,20; -0,39, valor de p=0,0001), versus el grupo no suplementado. No obstante, la suplementación con vitamina D no tiene efecto sobre los niveles séricos de PCR (PDM= -0,27, IC 95%: -0,73; 0,20, valor de p= 0,26).

Conclusión: La vitamina D constituye una alternativa eficaz como terapia coadyuvante a los tratamientos antirreumáticos estándar con FARME bajo parámetros clínicos como DAS-28 y EVA. Recomendamos que la suplementación con vitamina D debe siempre encontrarse respaldada con base a los niveles séricos de 25(OH) vitamina D de los pacientes candidatos a recibirla.

Palabras Clave (Términos Mesh): *Vitamin D*", "25-hidroxi-vitamine D", "Calcifediol", "Cholecalciferol", "Ergocalciferol", "Vitamin D supplementation"; "Rheumatoid Arthritis", "C-Reactive Protein", "CPR"; "DAS-28"; "Disease activity".

ABSTRACT.

Introduction: The bibliography that exists nowadays about vitamin D supplementation in rheumatoid arthritis (RA) is varied, and specific conclusions about its efficacy are rarely reached even though it has a safe pharmacological profile. If the scientifically proven immunoinflammatory benefits are considered, it is possible that supplementing conventional treatments with calcifediol or its derivatives orally could be a plausible option to improve some parameters related to disease activity.

Objectives: To determine the efficacy of vitamin D supplementation in patients older than 18 years, previously diagnosed with RA disease, by estimating the clinical activity and proinflammatory state of the disease through the disease activity score (DAS-28), C-reactive protein (CRP) and the visual analogue scale of pain (VAS).

Methodology: The databases PUBMED Advanced, SCOPUS, ClinicalKey and Ovid were searched from 2017 to 2022. Controlled clinical trials were included those in which intervention is focused on oral vitamin D3 supplementation at a dose $\geq 50,000$ IU for a minimum of 6 weeks, in patients older than 18 years with rheumatoid arthritis, who met the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 (ACR/EULAR 2010) and its peers revised from 1987 (ACR revised criteria 1987), compared to standard treatment without supplementation or placebo. The articles were selected by both researchers independently.

Outcomes: Six randomized controlled clinical trials (n=631 participants) were selected. With the information obtained, a meta-analysis was performed using a random effect model of

the main results, the values of means and standard deviations (SD) of the parameters corresponding to DAS-28, CRP, and EVA. The DAS-28 score was lower in the Vitamin D supplementation group (MDP= -0,80, CI 95%: -1,44; -0,15, p value=0,01), compared to the control group. Similarly, a lower score was obtained on the VAS scale for the intervention group (MDP = -0,79, CI 95%: -1,20;-0,39, p value=0,0001), versus the group not supplemented. However, vitamin D supplementation has no effect on CRP levels (MDP= -0,27, CI 95%: -0,73; 0,20, p value= 0,26).

Conclusion: The results obtained in this study suggest that vitamin D constitutes an effective alternative as an adjuvant therapy to standard antirheumatic treatments with DMARDs under clinical parameters such as DAS-28 and VAS. We recommend that vitamin D supplementation should always be supported based on the serum levels of 25(OH) vitamin D in patients who are candidates for it.

Keywords (MeSH terms): *Vitamin D*", "25-hidroxi-vitamine D", "Calcifediol", "Cholecalciferol", "Ergocalciferol", "Vitamin D supplementation"; "Rheumatoid Arthritis", "C-Reactive Protein", "CPR"; "DAS-28"; "Disease activity".

INDICE

1. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
2. CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. Epidemiología de la artritis reumática.....	4
2.2. Artritis Reumática.....	5
2.2.1. Definición.....	5
2.2.2. Etiología y Factores de Riesgo.....	7
2. 2. 3. Fisiopatología de la artritis reumática e interacciones inmunitarias.....	9
2.3. Tratamiento convencional de la artritis reumática.....	16
2.3.1. Tratamiento antirreumático: Descripción y objetivos.....	18
2. 3. 2. Tratamiento no farmacológico.....	24
2. 4. Suplementación como opción coadyuvante de tratamiento.....	28
2. 5. Vitamina D.....	34
2. 5. 1. Definición.....	34
2. 5. 2. Fisiología y metabolismo de la vitamina D.....	35
2. 5. 3. Niveles séricos óptimos y su repercusión en enfermedades autoinmunes.....	36
2. 5. 4. Funciones celulares e inmunitarias con la Artritis reumática.....	37
2. 5. 5. Beneficios de la vitamina D en manifestaciones extraarticulares.....	40
CAPITULO III: METODOLOGÍA.....	43

3. 1. Justificación.....	43
3. 2. Problema de investigación.....	44
3. 2. 1. <i>Pregunta de investigación</i>	45
3. 3. Objetivos	45
3. 4. Hipótesis.....	46
3. 5. Diseño de estudio.....	46
3. 6. Estrategia de búsqueda.	46
3. 7. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.....	47
3. 8. Extracción de datos.....	48
3. 9. Calidad metodológica de los estudios.....	48
3. 10. Evaluación del riesgo de sesgos.....	48
3. 11. Medidas de resultado primarias	49
3. 12. Medidas de resultado secundarias.....	50
3. 13. Análisis de datos.....	50
CAPITULO IV: RESULTADOS	52
4. 1. Selección de los estudios	52
4. 2. Características de los estudios	53
4. 3. Descripción de los resultados de los estudios: Efectos de la Vitamina D sobre la actividad de la enfermedad reumática	57

4. 3. 1. <i>Efecto de la suplementación con Vitamina D en la actividad de la enfermedad según la escala en DAS-28.</i>	58
4. 3. 2. <i>Efecto de la Suplementación con Vitamina D en la actividad inflamatoria de la enfermedad según en PCR.</i>	58
4. 3. 3. <i>Efecto de la Suplementación con Vitamina D sobre el dolor según EVA.</i>	59
4. 4. Sesgos de publicación.	60
4. 5. Evaluación de calidad y sesgos de los estudios	62
CAPITULO V: DISCUSIÓN.	65
5. 1. Efecto en la Actividad clínica e Inflamatoria	65
5. 1. 1. <i>Disease Activity Score-28 (DAS-28).</i>	65
5. 1. 2. <i>Proteína C Reactiva (PCR).</i>	68
5. 1. 3. <i>Efecto sobre el dolor (Escala de valoración analógica del dolor - EVA).</i>	70
5. 2. Implicaciones clínicas y metodológicas	71
5. 3. Limitaciones	73
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	75
6. 1. Conclusiones	75
6. 2. Recomendaciones.	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	77
ANEXOS.	97

Lista de abreviaturas

AA. *ácido araquidónico.*

ACCP. *anticuerpos antipéptido citrulinados cíclicos.*

ACPA. *Anticuerpos anticitrulinicos., anticuerpos antiproteínas carbamiladas.*

ACR. *American College of Rheumatology*

ADN. *Ácido desoxirribonucleico.*

AFR. *Proporción de albumina a afibrinógeno (albumin-to-fibrinogen ratio).*

AINEs. *Antiinflamatorios no esteroideos.*

anti-TNF. *anti Factor de necrosis tumoral.*

AR. *Artritis reumática*

ARN. *Ácido ribonucleico.*

BLyS. *Receptores estimuladores de linfocitos B.*

Ca²⁺. *Calcio iónico.*

CAR. *Proporción de proteína C reactiva a Albumina (C-reactive protein/albumin ratio).*

CD. *cluster de diferenciación celular.*

CDAI. *Clinical Disease Activity Index.*

CMH. *Complejo mayor de histocompatibilidad.*

CONSORT. *Consolidated Standards of Reporting Trials.*

CoQ10. *Coenzima Q10*

COX. *ciclooxigenasa.*

CPAs. *Células presentadoras de antígenos.*

DALYS. *Años potencialmente perdidos pro discapacidad (Disability-Adjusted Life Year)*

DAS-28. *Indice de actividad de la enfermedad 28 (Disease activity score 28)*

DE. *Desviación estándar.*

ECAs. *Ensayos clínicos aleatorizados.*

ECV. *Enfermedad cardiovascular.*

EPA. *ácido graso ω -3 eicosapentaenoico.*

ERI. *Enfermedades reumáticas inflamatorias.*

EULAR. *European Alliance of Associations for Rheumatology.*

EVA. *Escala de valoración analógica.*

FARME. *Farmaco antireumático modificador de la enfermedad.*

FARMEb. *FARME biológicos*

FARMEcs. *FARME convencionales*

FARMEts. *FARME sintéticos dirigidos*

Fc. *Fracción constante*

FLS. *sinoviocito similar al fibroblasto.*

FR. *Factor reumatoide.*

GC. *Glucocorticoides.*

GMCSF. *factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos.*

HAQ. *Health Assesment Questionnaire.*

HCQ. *Hidroxicloroquina.*

HDL. *Lipoproteínas de alta densidad (High density lipoprotein).*

HLA-DRB1. *Antígeno leucocitario humano DRB1.*

HOMA-IR. *modelo homeostático para la resistencia a la insulina.*

IC. *Intervalo de confianza*

Ig. *Inmunoglobulinas.*

IL. *Interleucinas*

IMC. *Índice de masa corporal., índice de masa corporal.*

JAKi. *inhibidores de la quinasa Janus.*

LDL. *Lipoproteína de baja densidad (Low density lipoprotein).*

LEF. *Leflunomida.*

MAMPs y PAMPs. *patrones moleculares asociadas a microbios y patógenos,*

MD. *Diferencia de medias.*

MKP 1. *MAPK fosfatasa-1.*

MMP. *metaloproteinasas de matriz.*

MTX. *Metotrexato.*

NAC. *N-acetilcisteína.*

NICE. *The National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido.*

NK. *Células asesinas naturales (Natural Killers)*

NLR. *receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.*

NR. *No reportado.*

OR. *Razón de momios (Odds ratio).*

PADI4. *enzima peptidil arginina deiminasa tipo IV.*

PCR. *Proteína C Reactiva*

PDM. *Ponderación diferencial de medias.*

PTH. *Paratohormona.*

PTPN22. *receptor de tirosina-proteína fosfatasa tipo 22.*

RANKL. *receptor del ligando NF- κ B.*

SD. *Desviación estandar*

SDAI. *Simplified Disease Activity Index for Rheumatoid Arthritis.*

SSZ. *Sulfasalazina.*

STAT. *transductores de señal y activadores de transcripción.*

TGF- β . *Factor de crecimiento transformante β*

Th. *Linfocito T colaborador (T helper)*

TIMP. *Inhibidores tisulares de metaloproteinasas.*

TLR. *Receptores tipo toll (Toll like receptors).*

TNF. *Factor de necrosis tumoral.*

UI. *Unidades internacionales.*

VDR. *Receptor de vitamina D (Vitamin D receptor).*

VSG. *Velocidad de sedimentación globular.*

Índice de ilustraciones y tablas.

Ilustración 1: Años de vida potencialmente perdidos por discapacidad de la AR en América Latina, para las edades de 50-69 años en ambos sexos en el 2019.....	4
Ilustración 2: Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.....	53
Ilustración 3: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre el DAS-28 (Forrest plot). .	58
Ilustración 4: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre la PCR (Forrest plot).	59
Ilustración 5: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre el EVA (Forrest plot).	60
Ilustración 6: Funnel plot DAS-28.	61
Ilustración 7: Funnel plot PCR.	61
Ilustración 8: Funnel plot EVA.....	62
Ilustración 9: Gráfico de riesgo de sesgo.....	63
Ilustración 10: Resumen del riesgo de sesgo.....	63
Tabla 1: Criterios Diagnósticos ACR/EULAR 2010 para Artritis Reumática.....	6
Tabla 2: Clasificación de los FARMES.....	18
Tabla 3: Criterios actualizados de remisión para la artritis reumática (ACR/EULAR)..	19
Tabla 4: Características de los estudios incluidos.	55
Tabla 5: Resumen de resultados recopilados por estudios.	57

1. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.

La artritis reumática constituye un proceso crónico inflamatorio multisistémico de las articulaciones periféricas, caracterizado por una sinovitis simétrica y recidivante, que puede presentarse con manifestaciones extraarticulares (Harrison et al., 2020; Smolen et al., 2020). Epidemiológicamente, su incidencia en el 2019 fue de 41 casos por cada 100.000 habitantes, afectando al 1% de la población mundial adulta, y siendo dos a tres veces más común en mujeres, además de tener un inicio entre los 30 y los 60 años (Caraba et al., 2017; Smolen et al., 2020).

La etiología de esta enfermedad se basa en un desorden autoinmunitario de carácter multifactorial, condicionada por factores genéticos y ambientales (McInnes & Schett, 2017). Dentro de los primeros, se destaca la historia familiar, y la existencia de genes de susceptibilidad como el antígeno leucocitario humano DRB1 (HLA-DRB1) que codifica el complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (Caraba et al., 2017). Mientras que, entre los factores ambientales preponderantes se destacan el tabaquismo, los agentes infecciosos (ej. virus de Epstein-Barr, proteus mirabilis y citomegalovirus), y en recientes estudios, la deficiencia de vitamina D en particular, ha demostrado una relación inversa entre sus niveles séricos y la prevalencia de la enfermedad (Aslam et al., 2019; Smolen et al., 2020).

La vitamina D, es una hormona secosteroide liposoluble, sintetizada por la piel por su precursor molecular 7-dehidrocolesterol (Harrison et al., 2020). Tras un proceso enzimático en el que se suscitan 2 hidroxilaciones, tanto a nivel como hepático como renal, se obtiene su forma activa como 1,25-OH colecalciferol (calcitriol). Esta vitamina supone un cambio sustancial en la homeostasis inmunológica, aumentando la diferenciación de células T colaboradores 2 (Th-2), o células T CD-4+ CD25+, y T reguladores, disminuyendo los fenotipos Th-1 y Th-17; de

tal forma que se promueve la expresión de citoquinas antiinflamatorias, como IL-4, IL-5 e IL-10 (Garcia et al., 2021), inhibiendo la presentación de antígenos y producción de anticuerpos que perpetúan el proceso inflamatorio en la artritis reumática (Herly et al., 2018; J. Lin et al., 2016).

Esta vitamina también es considerada una sustancia neuroactiva; es por ello, que se teoriza que su deficiencia puede exacerbar el dolor crónico en la AR, independientemente de su causa (sea nociceptiva o neuropática). El fundamento neurobiológico, se halla en que el calcitriol puede aumentar la expresión génica del factor de crecimiento nervioso, y posiblemente, regula la síntesis de neurotrofinas y la homeostasis del calcio neuronal, promoviendo un efecto neuroprotector (Yesil et al., 2018).

Los beneficios de la vitamina D no solo se limitarían a disminuir la actividad clínica de la AR, sino que sus beneficios tienen un impacto en el riesgo cardiovascular. Es un hecho conocido que la AR está asociada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, aumentando la morbilidad y mortalidad en 1,48 y 1.6 veces respectivamente, en comparación con la población general. Esto podría explicarse por la relación entre la AR y el aumento de la inflamación sistémica, resistencia a la insulina y disfunción endotelial; procesos involucrados en la aterosclerosis acelerada. Los niveles más bajos de calcitriol parecerían exacerbar estos procesos proaterogénicos, y por consecuencia, incrementar el riesgo cardiovascular (Caraba et al., 2017).

La AR afecta importantemente la calidad de vida de la persona debido a su progresividad, ocasionando un deterioro de su capacidad funcional y laboral, además de un subsecuente aumento de la morbilidad y mortalidad. En definitiva, esto conlleva a un gran impacto socio económico ya que deteriora la productividad laboral de los pacientes, afecta

directamente al ingreso familiar, y supone un aumento en los gastos médicos y demanda en asistencia sanitaria, que en el mediano plazo representan una gran carga para el paciente y sus familias (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2016).

Por todos los motivos mencionados, muchos profesionales de la salud indican a sus pacientes con este tipo de enfermedades reumáticas inflamatorias (ERI) varias alternativas naturales y seguras para complementar sus terapias antirreumáticas convencionales y racionalizar el uso de fármacos, como, por ejemplo, el uso de suplementos orales vitamínicos (Philippou et al., 2021).

Actualmente, la suplementación con vitamina D posee un perfil farmacológico suficientemente seguro, y con una baja probabilidad de efectos secundarios que antes se especulaban sin sustento científico (hipercalcemia o urolitiasis); adicionalmente, se conoce que el calcifediol en dosis suplementarias previene la osteoporosis causada por glucocorticoides, reduce la probabilidad de fracturas en adultos mayores con osteoporosis, y confiere protección cardiovascular (Franco et al., 2017).

Si a esto se le suman los beneficios inmuno-inflamatorios científicamente probados, con respecto a la vitamina D y su efecto como atenuador del estado proinflamatorio, se demostraría que el complementar los tratamientos convencionales (ej. FARME) con calcifediol por vía oral podría ser una opción plausible para mejorar la actividad de la enfermedad (Franco et al., 2017).

2. CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.

2.1. Epidemiología de la artritis reumática.

La literatura actual describe a la artritis reumática como la principal causa de enfermedad autoinmunitaria a nivel mundial. Las estadísticas del 2019 reportan una prevalencia entre el 0,4 al 1,3% de la población general (promedio de 0,86%) (Aslam et al., 2019; Y. J. Lin et al., 2020), con una incidencia global 41 casos por cada 100.000 habitantes; no obstante, estos valores están sujetos a variaciones de acuerdo a diferentes características poblacionales específicas, pues es entre 2 a 3 veces más común en mujeres, y tiene una mayor frecuencia de aparición entre los 30 a 60 años (Caraba et al., 2017; Smolen et al., 2020).

En la Región de las Américas, la prevalencia e incidencia reportadas en el 2019 fueron de 0.27%, y 14.5 casos por 100.000 habitantes respectivamente. En la **ilustración 1**, se grafican los Años Potencialmente Perdidos por Discapacidad (DALYS por sus siglas en inglés) según los países de América Latina, encontrándose el valor más alto en Chile (187.77 DALYS por cada

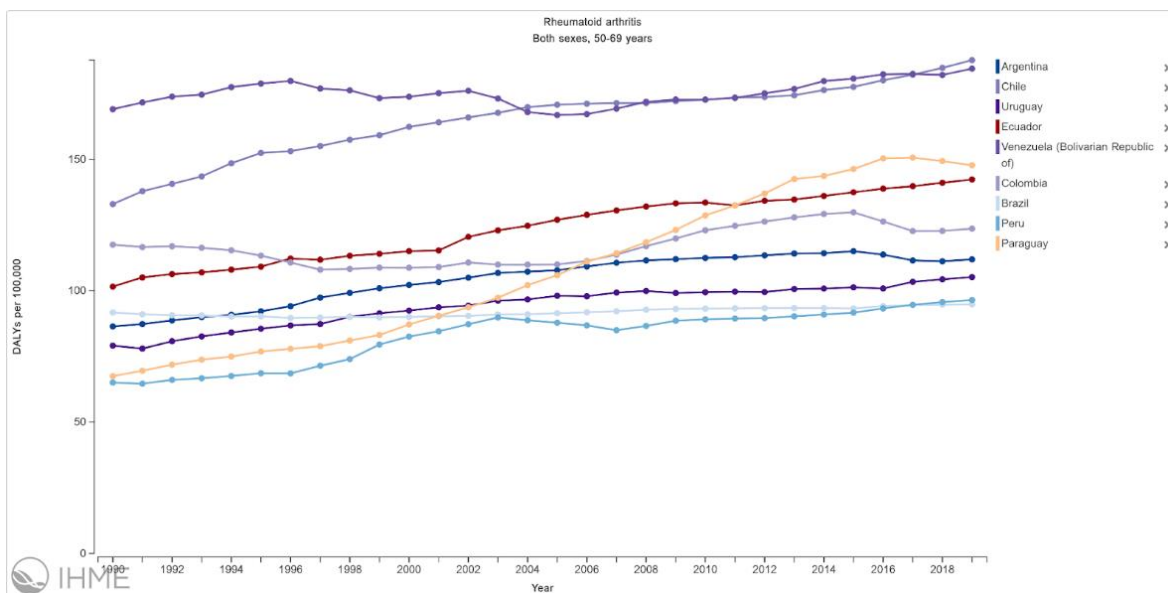


Ilustración 1: Años de vida potencialmente perdidos por discapacidad de la AR en América Latina, para las edades de 50-69 años en ambos sexos en el 2019.

100.000 habitantes) y el menor en Brasil (94.78 DALYs por cada 100.000 habitantes) (Global Burden of Diseases, 2019).

La situación epidemiológica en el Ecuador es similar a la reportada en la Región de acuerdo a los datos estimados hasta el 2019, la prevalencia en hombres fue de 0,15% (0,13 a 0,18%), y en mujeres es de un 0,48% (0,42 al 0,55%). Por otra parte, la incidencia en mujeres fue de 26 por cada 100.000 habitantes, y en hombres es de 8 por cada 100.000 personas (Global Burden of Diseases, 2019)

Si los datos se ajustan a la población de 50-69 años, a nivel nacional se estima 89,81 DALYs por cada 100.000 habitantes; en mujeres el valor promedio fue de 109,38 DALYs por cada 100.000 personas y en hombres fue de 69,14 por cada 100.000 siendo significativamente menor en este grupo. Sin embargo, este indicador puede aumentar si se considera el grupo de edad mayor a 70 años (165,52 DALYs por cada 100.000 personas) (Global Burden of Diseases, 2019).

2.2. Artritis Reumática

2.2.1. Definición

La Artritis Reumática se define como una enfermedad autoinmune crónica, de carácter inflamatorio y multisistémico. Afecta de forma particular a la membrana sinovial (sinovitis persistente), conduciendo a un daño articular y erosión ósea (Mateen et al., 2017). Su afectación es sistémica puesto que genera alteraciones en órganos extraarticulares como el corazón, riñones, pulmones, sistema digestivo, ojos, piel y el sistema nervioso (Radu & Bungau, 2021).

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), desarrolló los primeros criterios de diagnóstico internacionales para la AR en el año de 1987; sin embargo, en el 2010, y en colaboración con el American College of Rheumatology (ACR) se realizó una nueva revisión y actualización de los criterios; así como las primeras recomendaciones para el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y biológicos (Singh et al., 2016). Los criterios actualizados EULAR/ACR de 2010 se detallan en la **Tabla 1** (Aletaha & Smolen, 2018)

Tabla 1: Criterios Diagnósticos ACR/EULAR 2010 para Artritis Reumática.		
Dominio/Categoría	Criterios	Puntuación
A (Compromiso articular) Cualquier articulación hinchada o sensible en el examen físico.	1 articulación grande.	0
	2-10 articulaciones grandes.	1
	1-3 articulaciones pequeñas.	2
	4-10 articulaciones pequeñas.	3
	Más de 10 articulaciones (incluyendo al menos una articulación pequeña)	5
B (Serología)	FR y ACPA negativos.	0
	FR positivo bajo y ACPA positivo bajo.	2
	FR positivo alto* y ACPA positivo alto**.	3
C (Reactantes de fase aguda)	PCR normal y VSG normal	0
	PCR elevada y/o VSG elevada	1
D (Duración de síntomas)	Menos 6 semanas	0
	Más de 6 semanas	1

Adaptado de: Aletaha D and Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372. página. 1364. *Los resultados positivos bajos son >1 a 3 veces el límite superior normal del ensayo utilizado. **Los resultados positivos altos son > 3 veces el límite superior normal del ensayo utilizado (Aletaha & Smolen, 2018).

Para establecer un diagnóstico definitivo de la AR, se requiere de una puntuación total de mayor o igual a seis. Cabe recalcar, que los criterios previamente descritos deben ser aplicados en pacientes que presentan inflamación definitiva de al menos una articulación en el examen clínico, y para quienes otro tipo de diagnóstico diferencial, (como, por ejemplo, Lupus Eritematoso, gota, artritis psoriásica) no son concordantes con la clínica del paciente (Singh et al., 2016).

2.2.2. Etiología y Factores de Riesgo

La etiología de esta enfermedad se basa en un desorden autoinmunitario de carácter multifactorial. Por tanto, abarca procesos condicionados por factores genéticos y ambientales (McInnes & Schett, 2017). Las alteraciones genéticas y epigenéticas por su lado tienen la capacidad de reactivar la generación de células T y B autorreactivas, indispensables dentro de la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, se requieren de eventos desencadenantes (como infecciones virales y bacterianas o lesión tisular) que estimulen la proliferación de células presentadoras de antígeno (CPAs), mismas que tienen como objetivo el activar a los linfocitos autorreactivos generados previamente, resultando en la pérdida de la tolerancia inmune y subsecuente destrucción de tejidos/órganos (Y. J. Lin et al., 2020).

Entre los factores genéticos, se destacan la historia familiar, estudios sugieren que los antecedentes familiares de AR en particular aumentan el riesgo de desarrollar AR de 3 a 5 veces en relación con la población general y se ha estimado que la heredabilidad de la AR es de alrededor del 60 % (Dedmon, 2020; Y. J. Lin et al., 2020). Los primeros estudios de gemelos y análisis de ligamiento que buscaban identificar genes asociados con enfermedades destacaron

consistentemente una familia de genes en particular: las variantes del antígeno leucocitario humano (HLA) que se encuentran dentro del cromosoma 6 y producen las cadenas alfa y beta de la correspondiente molécula complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I (HLA *DRB1*) y CMH tipo II (*HLA-DR*, *DQ* y *DP*). Esta molécula se encuentra en las CPAs y es responsable de la presentación de patógenos extracelulares a las células T, lo que resulta en una respuesta inmune (Dedmon, 2020).

Recientemente, estudios de ampliación genómica en estas poblaciones de riesgo, sugieren que pueden existir más de 100 loci asociados con el desarrollo de la enfermedad; y muchos de estos loci están involucrados en la inducción, regulación y mantenimiento de las respuestas inmunitarias. En el 2007, el Wellcome Trust Case-Control Consortium II realizó una investigación de ampliación genómica que mostró la existencia de genes de susceptibilidad para la AR, en especial, HLA (y sus alelos *DRB1*01* y *DRB1*04*; *DQ8*) que codifica al CMH tipo II y el “no receptor de tirosina-proteína fosfatasa tipo 22” (*PTPN22*), cuyo producto es la proteína tirosina fosfatasa linfoide, una enzima que reduce la capacidad de respuesta de los receptores de células T y B (Caraba et al., 2017; Dedmon, 2020). Por sí solos, el *HLA-DRB*01* y *PTPN22* representan el 50% de la susceptibilidad genética observada para el padecimiento de AR (Dedmon, 2020; Y. J. Lin et al., 2020).

Como factores ambientales preponderantes, destacan el tabaquismo, la obesidad, ciertos agentes infecciosos (ej. virus de Epstein-Barr, *proteus mirabilis* y citomegalovirus), y la enfermedad periodontal (periodontitis por *Porphyromonas gingivalis*) (Aletaha & Smolen, 2018; Smolen et al., 2020). Estudios recientes han demostrado que la deficiencia de vitamina D sérica presenta una relación inversa entre sus niveles séricos y la prevalencia de la enfermedad

(de Rycke et al., 2004). Otros factores de riesgo son: la exposición a la luz ultravioleta, hormonas sexuales, medicamentos, y cambios en el microbioma del intestino, la boca y los pulmones (Y. J. Lin et al., 2020).

2. 2. 3. Fisiopatología de la artritis reumática e interacciones inmunitarias

2.2.3.1. Relación entre factores predisponentes y formación de complejos antígeno-anticuerpo.

Los estresores ambientales previamente descritos pueden llegar a ocasionar efectos en las barreras mucosas de ciertos órganos (como los pulmones, conjuntiva orales u oculares o tejido sinovial). Este efecto deriva de modificaciones postraduccionales (metilación del ADN y acetilación de histonas) a largo plazo, mediante la enzima peptidil arginina deiminasa tipo IV (*PADI4*), misma que puede alterar cuantitativa o cualitativamente la citrulinación de proteínas autólogas (como el colágeno, fibrinógeno, vimentina, a-enolasa o queratina), creando de esta forma neoepítomos, que se definen como determinantes antigénicos de neoantígenos (autoantígenos) (Aletaha & Smolen, 2018; McInnes & Schett, 2017). A su vez, la carbamilación de residuos de lisina también contribuye a la creación de epítomos y la consecuente ruptura de la tolerancia inmunológica (Y. J. Lin et al., 2020).

En definitiva, se produce una reacción de unión entre los anteriores autoantígenos y una clase específica de anticuerpos, denominados anticuerpos antipeptido citrulinados cíclicos (ACCP por sus siglas en inglés) y anticuerpos antiproteínas carbamiladas (ACPA) (de Rycke et al., 2004). Los autoanticuerpos ACCP, pueden ser de isotipos variables, como IgG, IgA o IgM y se encuentran en el 60-80% de los pacientes con AR; aunque, su especificidad para la enfermedad es de hasta el 85-99% (Y. J. Lin et al., 2020).

Otro marcador serológico involucrado en la fisiopatología de la enfermedad, son los anticuerpos factor reumatoideo (FR), considerados parte de la respuesta inmunitaria de defensa contra una gran variedad de estímulos antigénicos, por ejemplo, toxinas bacterianas (lipopolisacáridos), al virus de Epstein-Barr y *Prevotella* spp. En este contexto, forman complejos inmunes contra dichos antígenos, los que posteriormente son fagocitados. Por ende, el FR no es detectable de manera rutinaria en la circulación, es de carácter transitorio y de baja afinidad (Tiwari et al., 2022).

En la artritis reumática, el FR está sujeto a reordenamientos e hipermutaciones somáticas, lo que lo convierte en un autoanticuerpo monoclonal de gran afinidad contra la fracción constante (Fc) de la IgG (Aletaha & Smolen, 2018; Tiwari et al., 2022). El FR se encuentra en el 69% de los pacientes con AR, y tiene una especificidad del 60-85%. Su baja sensibilidad y especificidad se debe a que también es detectable en otras patologías (por ejemplo, infecciones, ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades reumáticas), incluso en pacientes sanos (Y. J. Lin et al., 2020).

Tanto ACCP como FR resultan de una activación aberrante de las células B de defensa autorreactivas, y contribuyen significativamente a la patología de la AR mediante la formación de complejos inmunitarios, la activación de la cascada del complemento y la exacerbación de la respuesta inflamatoria. Cabe recalcar que, si bien la patología de la AR puede ser heterogénea, la presencia de FR y ACCP se han asociado con síntomas de enfermedad agravados, daño articular y aumento de la morbi-mortalidad (Y. J. Lin et al., 2020).

La formación de estos autoanticuerpos se puede dar mucho antes de que aparezcan los signos y síntomas propios de la artritis. Dicha etapa se denomina "pre-AR", y puede durar entre menos de uno hasta más de 10 años. En estas instancias, la enfermedad muy temprana aún no muestra

daño estructural, mientras que las etapas posteriores se caracterizan por enfermedad erosiva o estrechamiento del espacio articular como indicador de degradación del cartílago (Aletaha & Smolen, 2018).

2.2.3.2. *Inmunidad Adaptativa: Celular y Humoral.*

Ante la ruptura de la tolerancia inmunológica ocasionada por la formación de los neo-epítomos, se activan vías de señalización en las CPAs, representadas por las células dendríticas, las cuales mediante el CMH-II efectuarán la presentación del autoantígeno (McInnes & Schett, 2017).

El complejo formado por los CPAs y los neo-epítomos migra hacia los ganglios linfáticos, donde en sus centros germinales presentan a los antes mencionados antígenos mediante el receptor CD80/86, a las células Th0, las cuales tienen como marcadores celulares a los CD28. A su vez, mediante señales de coestimulación, las células B son activadas de forma recíproca y secuencial con las células T, experimentando una hipermutación somática o recombinación de cambio de clase, por lo que comienzan a proliferar y diferenciarse en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos (McInnes & Schett, 2017; Radu & Bungau, 2021).

Los linfocitos Th0 se diferencian en Th1 (TCD8+) y Th17, liberando citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1, IL-6 e IL-17 (McInnes & Schett, 2017). A su vez, otros productos como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) derivados de las CPAs, y las IL-1 β , 21 y 23, proporcionan un medio idóneo para la diferenciación de estas células proinflamatorias (Th1 y Th17), y suprimen la generación de otras filogenias más tolerogénicas, como las células T reguladoras (Treg o Th2)(Tiwari et al., 2022),

lo que desplaza el equilibrio homeostático de las células T hacia la inflamación (McInnes & Schett, 2017).

Las células T reguladoras encontradas en tejidos de pacientes con AR parecen tener una capacidad funcional limitada. El desbalance de la relación entre Th17/Th1 y las células T reguladoras se exagera mediante el TNF- α , que suprime a las células T reguladoras (Chapoval et al., 2010; McInnes & Schett, 2017).

La inmunidad humoral es parte primordial de la AR. Las células B sinoviales (también llamadas plasmablastos) forman conglomerados junto con los linfocitos T. Los linfocitos B poseen ligandos inductores de proliferación APRIL, y receptores estimuladores de linfocitos B (BLyS por sus siglas en inglés), los cuales contribuyen a la activación y maduración de las células B, así con la optimización en la producción de autoanticuerpos (ACCP Y FR) (Chapoval et al., 2010; McInnes & Schett, 2017).

Las células B una vez anexadas al antígeno mediante el marcador CD20, proliferan y abandonan el folículo linfoide, para diferenciarse en plasmablastos productores de anticuerpos. Los plasmablastos, cuando llegan a tener un periodo de vida más largo del habitual, se denominan células plasmáticas, las mismas que se distribuyen ampliamente en la cápsula sinovial, y también, en la médula ósea yuxtaarticular. Lo cual perpetúa la creación local de anticuerpos (McInnes & Schett, 2017).

2.2.3.3. Inmunidad innata y daño articular

Múltiples células efectoras se encuentran en la membrana sinovial, entre las líneas celulares más destacadas se encuentran los macrófagos, mastocitos y células asesinas naturales (Natural

killers o NK en inglés). Por otro lado, en el líquido sinovial se hallan los neutrófilos como principal línea de defensa innata. La diferenciación de estas células, así como su tránsito fuera de la médula ósea y llegada a la membrana sinovial están determinados por ciertas glicoproteínas como el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) (McInnes & Schett, 2017).

Los macrófagos principalmente son efectores centrales en la inflamación de la cápsula sinovial (sinovitis), y a nivel de su membrana poseen los receptores tipo toll (TLR) (TLR 2, 6, 3, 4 y 8), y receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR). Estos últimos se encargan de reconocer patrones moleculares asociados a microbios y patógenos (MAMPs y PAMPs por sus siglas en inglés) (McInnes & Schett, 2017).

Sin embargo, la activación de los macrófagos no depende únicamente de moléculas vinculadas a microorganismos, puesto que, en el caso de la artritis reumática, estas células son activadas por citoquinas, interacciones con linfocitos T, complejos inmunitarios, y la presencia de proteasas a través del receptor 2 activado por proteasas (PAR-2). Consecuente a su activación, los macrófagos liberan citocinas como la TNF- α e ILs; además de producir especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS), enzimas que degradan la matriz, e inducen a la fagocitosis. La producción de citocinas y óxido nítrico sintasa inducible es bastante característico de un fenotipo predominante de macrófagos, conocidos como M1 (McInnes & Schett, 2017; Scherer et al., 2020).

Los mastocitos, también presentes a lo largo de la membrana sinovial, al ser activados van a producir una gran cantidad de aminas vasoactivas, citocinas, quimiocinas y proteasas. Este proceso es factible debido a la unión de los receptores Fc γ y Fc ϵ , mismos que pueden unirse a

autoanticuerpos como el ACCP y ACPA. Finalmente, los neutrófilos ubicados en líquido sinovial, una vez activados a través de sus TLRs, contribuirán a la síntesis de prostaglandinas, proteasas y otras ROS. Todos estos hallazgos demostrarían que la activación articular de la vía inmunitaria innata fomenta a la sinovitis (Giannini et al., 2020; McInnes & Schett, 2017).

La membrana sinovial fisiológicamente contiene un tipo celular llamado sinovicoito similar a fibroblasto (FLS) y algunos macrófagos residentes no activados. En artritis reumática, el revestimiento de la membrana sinovial tiende a engrosarse e inflamarse, debido a que los FLS activados por TLR asumen un fenotipo “semiautónomo”, en el que tienden a proliferar y comienzan a expresar altos niveles de citoquinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas de matriz (MMP); mientras que disminuyen su producción de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). A todo este proceso, se le conoce comúnmente como hiperplasia sinovial (Giannini et al., 2020; Scherer et al., 2020).

Hasta el momento los mecanismos que explicarían la proliferación o hiperplasia sinovial no se conocen de manera precisa; pero una posible explicación sería la resistencia a la apoptosis dada por mutaciones en el gen supresor de tumores p53, que fomentan la supervivencia de los FLS; y también, la función de la ubiquitina ligasa llamada sinoviolina, la cual regula el regula negativamente la expresión de p53 (McInnes & Schett, 2017).

Los FLS juegan un papel tan trascendental en la patogenia, que también participan en la destrucción del cartílago articular, así como en la perpetuación de la inflamación sinovial, y promueven un microambiente permisivo para la supervivencia de los linfocitos T y B. Inclusive, los FLS pueden llegar a modular el fenotipo y la función de las células de inmunidad innata, como los monocitos (McInnes & Schett, 2017; Scherer et al., 2020).

La hiperplasia de la membrana sinovial es la principal causa del daño del tejido cartilaginoso articular. Como se explicó anteriormente, la producción de MMPs (MMP-1, 3, 8, 13, 14 y 16) por parte de los FLS dará inicio al desmontaje de la red de colágeno tipo II, y la alteración de glicosaminoglicanos que sirven como material estructural de la articulación; ocasionando una retención de líquido y finalmente conllevando a la disfunción biomecánica. Los TIMP si bien sirven como amortiguadores del daño tisular, no logran contrarrestar esta cascada destructiva. Además, el propio cartílago articular posee una limitada capacidad regenerativa (McInnes & Schett, 2017).

Los condrocitos que controlan la formación y escisión de la matriz se encuentran disminuidos debido a que sufren apoptosis a causa de las citocinas sinoviales (IL-1 e IL-17A) y los ROS. Estos procesos finalmente conducen a la degradación del cartílago superficial y un acortamiento del espacio interarticular que puede apreciarse a nivel radiográfico (McInnes & Schett, 2017).

El resultado de estos procesos en el largo plazo es la formación de un tejido de granulación llamado pannus reumatoide, compuesto por fibroblastos en proliferación y células inflamatorias. El pannus produce colagenasas y otras enzimas proteolíticas (MMP) capaces de destruir cartílagos, ligamentos, tendones y huesos esta destrucción de tejido puede causar laxitud de los ligamentos y erosiones óseas (McInnes & Schett, 2017; Scherer et al., 2020; Smolen et al., 2020).

2.2.3.4. Daño óseo

La erosión ósea es un efecto secundario de la sinovitis prolongada, pues llega a producirse dentro de un año posterior al diagnóstico, y estadísticamente, afecta hasta el 80% de los

pacientes. Las citoquinas sinoviales, y en específico el GM-CSF, el activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL), TNF- α y las interleucinas-1, 6 y 17, amplifican la diferenciación, activación e invasión de los osteoclastos en la superficie perióstica adyacente al cartílago articular (Giannini et al., 2020).

Los osteoclastos son células multinucleadas y móviles cuya principal función es la de remodelar, degradar y reabsorber tejido óseo. Para ello, poseen componentes enzimáticos y ácidos necesarios para destruir el tejido mineralizado de los huesos, aunque también pueden escindir cartílago mineralizado y hasta hueso subcondral (McInnes & Schett, 2017).

La actividad de los osteoclastos ocasiona una ruptura del hueso cortical, permitiendo la entrada a la médula ósea, lo que provoca inflamación local. Esta osteítis resulta en un reemplazo gradual de la médula ósea por tejido graso, donde también existirán agrupaciones de linfocitos T y B. El hueso periarticular erosionado muestra escasos indicios de reparación en la AR, a diferencia de lo que sucede en otras artropatías inflamatorias (Giannini et al., 2020; McInnes & Schett, 2017).

2.3. Tratamiento convencional de la artritis reumática

Hasta finales de la década de los 80, la artritis reumática era una patología vinculada a altas tasas de discapacidad física, inhabilitación laboral e incluso un aumento considerable en la morbimortalidad de la población que lo padecía, esto debido a que no existían terapias dirigidas contra el proceso autoinmunitario en curso, y su manejo era únicamente sintomático, focalizado en una reducción del dolor (Entezami et al., 2011). A partir de los 1990, se dio inicio al

desarrollo de los FARME, cuyo objetivo principal de tratamiento es reducir la inflamación a nivel celular y, por lo tanto, prevenir la cronificación del daño articular (Smolen et al., 2020).

En la actualidad, existen múltiples opciones terapéuticas recomendadas por las guías de práctica clínica publicadas por el ACR 2021 (Fraenkel et al., 2021); sin embargo, las alternativas pueden clasificarse en dos perspectivas distintas. La primera, siendo un enfoque en el manejo sintomático mediante el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y glucocorticoides (GC); y la segunda, que constituye el manejo modificador de la enfermedad, con el uso de FARMEs (**Tabla 2**) (Radu & Bungau, 2021).

Los FARMEs son medicamentos de acción lenta, cuyo objetivo es el de evitar y prevenir la progresión del daño estructural en la articulación afectada. Esta línea de tratamiento puede ser clasificada según su origen y elaboración farmacológica como: FARMEs sintéticos convencionales (FARMEcs), FARMEs biológicos (FARMEb) y FARMEs sintéticos dirigidos (FARMEts) (Fraenkel et al., 2021; Radu & Bungau, 2021).

Los FARMEcs se usan como la terapia de primera línea para pacientes con AR de reciente diagnóstico. La segunda línea es indicada por la adición de un FARMEb o FARMEts si la terapia de primera línea no se tolera o es ineficaz. Finalmente, los FARMEts, incluida la clase de inhibidores de la quinasa Janus (JAKi), tienen la ventaja de ser administrados por vía oral, y si bien su uso no es hasta el momento muy difundido, se siguen realizando ensayos en fase cuatro para evaluar su tolerancia y eficacia (Fraenkel et al., 2021; Radu & Bungau, 2021).

Tabla 2: Clasificación de los FARMES	
FARMES Sintéticos Convencionales (FARMEcs)	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina (HCQ) • Sulfasalazina (SSZ) • Metotrexato (MTX). • Leflunomida (LEF)
FARMES Biológicos (FARMEb)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol), • Inhibidor coestimulador de células T (abatacept), • Inhibidores del receptor de IL-6 (tocilizumab, sarilumab), anticuerpo anti-CD20 (rituximab)
FARMES Sintéticos Dirigidos (FARMEts)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

Clasificación de los FARMES basada en el ACR 2021 (Fraenkel et al., 2021)

2.3.1. Tratamiento antirreumático: Descripción y objetivos.

La ACR recomienda que debe establecerse un principio terapéutico, referido como “*Treat to target*”, que no es más que la elección de un tratamiento adecuado que permita al paciente alcanzar la remisión de la AR, o en su defecto, lograr una baja actividad de la enfermedad (Radu & Bungau, 2021; Smolen et al., 2020). La definición de remisión ha estado sujeta a múltiples cambios a lo largo del tiempo, y depende mucho de las sociedades de reumatología a nivel mundial. La misma ACR, en colaboración con la EULAR, han postulado sus criterios para determinar los objetivos terapéuticos, los cuales han sido resumidos en la **tabla 3** (Balsa, 2011).

Otro de los objetivos centrales del tratamiento antirreumático, es que la intervención debe ser agresiva y rápida, esto con la finalidad de prevenir las erosiones articulares existentes que no son reversibles (Radu & Bungau, 2021).

Tabla 3: Criterios actualizados de remisión para la artritis reumática (ACR/EULAR)
<i>Debe cumplirse un mínimo de 5 a 6 criterios durante 2 meses consecutivos</i>
1. Articulaciones dolorosas ≤ 1
2. Articulaciones inflamadas ≤ 1
3. Proteína C Reactiva (PCR) ≤ 1 mg/dl
4. Ausencia de dolor articular en el examen físico (presión o movilidad)
5. Valoración de la actividad por el paciente ≤ 1 (en escala de 0-10)
Índices y puntuaciones para valoración de actividad de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • SDAI $\leq 3,3$ • DAS-28 $\leq 2,6$

Criterios actualizados de remisión para la artritis reumática (Balsa, 2011).

Directrices del ACR 2021 para el tratamiento de la AR.

AINES: Los AINEs (naproxeno, ibuprofeno, indometacina) son la primera línea de tratamiento sintomático durante la fase aguda de la AR, de manera que disminuyen el dolor al contrarrestar los efectos de la inflamación. Todos los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la ciclooxigenasa (COX), particularmente la COX-2, que aumenta durante el proceso inflamatorio. No obstante, siempre deben considerarse los efectos secundarios derivados de su administración crónica puesto que al inhibir las prostaglandinas ocasiona efectos graves, en especial, sobre la mucosa gastrointestinal, ocasionando sangrado y ulceración gastrointestinal. Algunos de estos efectos adversos pueden evitarse mediante el uso de AINEs selectivos de COX-2 (coxibs: celecoxib, etoricoxib), pero aun así, su uso debe ser debidamente valorado, puesto que en el largo plazo su efecto secundario principal es la insuficiencia renal (Radu & Bungau, 2021).

Glucocorticoides: Otra opción terapéutica para el tratamiento del dolor son los GCs orales de acción intermedia (prednisona, prednisolona o metilprednisolona). Si bien tienen mayor potencia y eficacia que los AINE en cuanto a la disminución de la inflamación y el dolor, su perfil de seguridad es ligeramente inferior. Algunos efectos no deseados de su administración crónica devienen en: aumento de peso, debilidad muscular, diabetes, osteopenia, etc. Por lo tanto, se recomienda exclusivamente su uso a corto plazo como terapia de mantenimiento (o puente) hasta que los FARME inicien sus efectos (Radu & Bungau, 2021). Este periodo de mantenimiento puede tener una duración de entre seis semanas, hasta seis meses (Fraenkel et al., 2021).

La ACR en su actualización del 2021 sostiene que el manejo GCs siempre debe iniciarse y mantenerse con dosis eficaces bajas durante el mínimo de tiempo posible, puesto que la toxicidad vinculada a GCs supera en muchos casos sus beneficios potenciales (Fraenkel et al., 2021). El uso de GCs de larga duración como dexametasona y betametasona solo están indicados para su administración intraarticular (Radu & Bungau, 2021).

FARMEs sintéticos convencionales: Como se mencionó anteriormente, estos son agentes farmacológicos utilizados para suprimir la hiperactividad inmunitaria a nivel celular, y retrasan o previenen la degeneración articular. Poseen una acción ralentizada, con un inicio de acción entre seis semanas y seis meses. Si bien estos medicamentos han probado ser potencialmente efectivos para mejorar los síntomas de la enfermedad y prevenir su progresión, esto no los exime de estar asociados con algunos efectos secundarios (como toxicidad gastrointestinal, hepática, hematológica y pulmonar) y altos costos financieros (Radu & Bungau, 2021)

La guía ACR 2021 recomienda al metotrexato (MTX) como monoterapia de primera línea para la AR, en pacientes sin tratamiento previo con AR y actividad inflamatoria moderada a alta. En estas condiciones ha mostrado ser superior a otros fármacos como la hidroxicloroquina (HCQ), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ) y FARMEd o los FARMEst. Esto, debido a que posee un buen perfil de eficacia y seguridad, hay flexibilidad en su administración, y tiene un bajo coste (Fraenkel et al., 2021).

El MTX tiene como mecanismo de acción el inhibir la biosíntesis de purinas, citocinas y bloquear a los receptores de adenosina. Una revisión sistemática reciente de más de 70 ECAs evaluó el perfil de eficacia y seguridad de MTX, demostrando que tenía el perfil más seguro de todos los FARMEds utilizados para la AR y altas tasas de eficacia (Alfaro-Lara et al., 2019). A pesar de que existen efectos secundarios asociados al MTX, estos solo son identificables con el tiempo, llegando a consistir en diarrea, náuseas, daño hepático, y con una muy baja incidencia otros problemas como cirrosis, trombocitopenia, leucopenia, fibrosis pulmonar y neumonitis (Radu & Bungau, 2021).

La LEF por su parte, tiene mucha similitud en cuanto a perfiles de eficacia al igual que el MTX, aunque debido a que posee un perfil de seguridad ligeramente inferior (ocasiona un aumento de las enzimas hepáticas) se lo puede utilizar como monoterapia de segunda línea para pacientes con poca tolerancia al MTX (Fraenkel et al., 2021).

El uso de la SSZ está bastante limitado por sus efectos secundarios, como erupción cutánea, reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria, náuseas y diarrea. En el caso particular de los pacientes con AR de baja actividad, la directriz dada por las guías ACR del 2021

recomiendan a la HCQ como tratamiento de primera línea por sobre otros FARMEcs, debido a su excelente perfil de seguridad en bajas dosis (Fraenkel et al., 2021).

FARME biológicos: Esta nueva línea de medicamentos son considerados una proeza de la ingeniería farmacéutica, y hoy en día, son una línea alternativa de tratamiento para pacientes con AR que tuvieron una respuesta deficiente a los FARMEs sintéticos convencionales, o que, en su defecto, no tuvieron una adecuada tolerancia a sus efectos secundarios. Empero, el alto costo de los productos biológicos es una de las principales limitantes en cuanto al acceso de los pacientes a este tipo de terapias (Radu & Bungau, 2021).

Los FARMEb son moléculas proteicas modificadas genéticamente que se dividen en varios subgrupos de acuerdo a su mecanismo de acción. Algunos de los más conocidos son los siguientes: Inhibidores de la TNF- α (etanercept, infliximab y adalimumab, reductores de células B (rituximab y ofatumumab), inhibidores del receptor de células B (belimumab, atacicept, tabalumab), antagonistas de CD28 en células T (abatacept, belatacept), inhibidores de IL-1 (anakinra, rilonacept), inhibidores de IL-6 (tocilizumab, sarilumab, clazakizumab), inhibidores del GMCSF (mavrilimumab, otilimab); y finalmente, los inhibidores del RANKL (denosumab) (Fraenkel et al., 2021; Radu & Bungau, 2021; van Vollenhoven, 2016).

Comparativamente hablando, se ha demostrado que existen algunos fármacos biológicos cuyos efectos han sido preponderantemente superiores a otros de acuerdo a su diana de efecto (Radu & Bungau, 2021). Un metanálisis publicado en Cochrane comparó el perfil de eficacia y seguridad de seis FARMEb. Como resultado, se evidenció que el adalimumab y etanercept (inhibidores de la TNF- α) fueron más efectivos que anakinra (inhibidor de la IL-1), y que el etanercept, posee el perfil farmacológico menos seguro (Singh et al., 2009).

A pesar de esto, el etanercept fue el primer medicamento biológico aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) para el manejo de la AR, y de entre todos los inhibidores de la TNF- α , es el único que no es un anticuerpo, sino una proteína de fusión dimérica, cuyas tasas de remisión clínica en la población reumática alcanzan entre el 50% y 75% (Radu & Bungau, 2021).

Un potencial factor en contra de los FARMEb, y en específico, algunos inhibidores de la TNF- α (etanercept), es que aumenta el riesgo de tuberculosis, incrementando la incidencia general en 18 veces de acuerdo con estudios de cohorte basada en la población de pacientes con AR de un área de alta incidencia (Singh et al., 2009). Por otro lado, un estudio con 1275 personas con AR tratadas con etanercept por diez años dejó como saldo de efectos secundarios a cinco pacientes con infecciones oportunistas, 29 casos de sepsis, 14 linfomas y 61 muertes; aunque cabe puntualizar, que la aparición de estos eventos adversos graves fue mayor en pacientes con AR de larga data. Empero, se demostró que etanercept proporciona una buena relación riesgo/beneficio debido a su perfil de eficacia y seguridad, y actualmente puede ser una opción terapéutica a largo plazo (Weinblatt et al., 2011).

A medida que el uso de los FARMEb es más difundido y/o se requiera administrarlos por períodos de tiempo más prolongados, se vuelve más imperiosa la necesidad de realizar nuevos estudios que valoren la seguridad y eficacia a largo plazo de estos fármacos (Radu & Bungau, 2021).

FARMEs sintéticos dirigidos: En la actualidad, este es el enfoque terapéutico más innovador y al que más se está dedicando investigación sobre eficacia clínica para la AR. Este tipo de fármacos se dividen en dos grupos en función de su selectividad. Los de primera generación,

que consisten en moléculas inhibidoras con baja selectividad que inhiben la señalización de una amplia gama de citocinas; y la segunda generación, que no solo inhiben citocinas, sino que además inhiben selectivamente los procesos de señalización (Radu & Bungau, 2021).

La base molecular de este los FARMEst son las proteínas JAK, las cuales se definen como proteínas citoplasmáticas que conectan la señalización de citoquinas de los receptores de membrana a factores de transcripción denominados “transductores de señal y activadores de transcripción” o STAT (por sus siglas en inglés), de manera que con estas se puede lograr un control óptimo de la respuesta inflamatoria, y también pueden convertirse en una herramienta valiosa para el manejo de no solo la artritis reumática, sino de otras enfermedades autoinmunes (Radu & Bungau, 2021).

Además, hay cuatro miembros en la familia JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosina cinasa 2) y siete tipos de STAT, que pueden ser objetivos para JAK. En adición a los buenos perfiles de eficacia y seguridad, otras ventajas importantes de este tipo de fármacos son su vía de administración (que generalmente es oral), y su coste de producción sustancialmente más bajo en relación con FARMEb o inclusive algunos FARMEcs (Radu & Bungau, 2021).

La guía ACR en su nueva edición de 2021 actualizó sus recomendaciones sobre el uso de FARMEst, indicando esta línea de tratamiento como segunda o tercera alternativa cuando los FARMEcs son ineficaces (Fraenkel et al., 2021; Radu & Bungau, 2021).

2.3.2. Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico se define como toda aquella intervención que no incluya ningún tipo de medicamento registrado. Hoy por hoy, la terapéutica ha evolucionado hacia la

búsqueda de prácticas complementarias que potencien los beneficios del manejo farmacológico convencional, otorgando a los pacientes un abordaje más integral de su patología.

Ejercicio y actividad física: La realización de ejercicio no solo mejora la capacidad cardiovascular y fuerza muscular de los pacientes con AR, pues en suma a ello se han encontrado ciertos beneficios relativos al curso de la enfermedad (Gwinnutt et al., 2020). De hecho, los programas de actividad física centrados en el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia, sumados a una adecuada higiene del sueño y reducción en el hábito tabáquico parecen tener efectos positivos en cuanto a progresión y resultados relacionados a la AR (Chehade et al., 2019).

Ensayos clínicos demuestran que otras modalidades de ejercicio de relajación, como el tai chi y el yoga, han tenido un impacto positivo en la percepción de discapacidad, fatiga y depresión, todo esto en términos de resultados de la enfermedad por AR (Gwinnutt et al., 2020). Otro beneficio se expone en una revisión sistemática, metaanálisis y metarregresión de ECAs del presente año (febrero 2022), que arrojó como conclusiones que las terapias de ejercicio en general aumentaron efectivamente la masa muscular en pacientes con artritis reumatoide (Liao et al., 2022).

Se ha comprobado que el sedentarismo, definido como cualquier comportamiento de vigilia caracterizado por un gasto de energía menor a 1,5 MET (1 MET = oxígeno consumido en reposo, es decir, 3,5 ml/kg/min), puede agravar el proceso inflamatorio de esta patología, y se ha establecido que existe una relación directamente proporcional entre el sedentarismo y la rigidez matutina después de la terapia convencional con FARME (Fenton et al., 2018).

Condiciones como una función física comprometida, producto de la enfermedad, más el aumento de la fatiga y el incremento de la actividad local de la AR, pueden exacerbar el sedentarismo, lo que, a su vez, creará un círculo vicioso en el que la inflamación se prolongará, y ello en consecuencia contribuirá a la gravedad de los resultados de salud relacionados con AR (Fenton et al., 2018).

Estudios actuales concluyen que existe una relación significativa entre la actividad física y la disminución de ciertos factores cardiovasculares, como el índice de masa corporal (IMC) elevado, presión arterial alta, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia), así como una baja probabilidad de desarrollo de osteopenia y osteoporosis en pacientes con AR en curso (Fenton et al., 2018). En definitiva, el ejercicio parece beneficioso para los pacientes con AR y se debe alentar a estos pacientes a participar en el ejercicio, de acuerdo con las guías publicadas por EULAR (Gwinnutt et al., 2020).

Dieta: Una adecuada consejería nutricional debe ser siempre un complemento necesario para el paciente reumático. Se ha constatado de hecho, que las terapias nutricionales dirigidas hacia un consumo rico en ácidos grasos omega (ω) 3 y 6, aumentan el nivel de antioxidantes a nivel sérico, y también simultáneamente disminuyen la cantidad de ácido araquidónico (AA), un precursor inflamatorio de los eicosanoides y responsable de la cascada de liberación de COX (Schönenberger et al., 2021).

Evaluaciones nutricionales indican que las dietas vegetarianas contienen menos AA que las dietas a base de productos cárnicos; de manera que pueden influir favorablemente en una disminución de la inflamación. La ingesta del ácido graso ω -3 eicosapentaenoico (EPA) reduce el contenido de AA en las membranas celulares mediante la sustitución de AA, haciendo una

inhibición competitiva con la COX y lipooxigenasa. En consecuencia, esto da como resultado una menor oxidación de AA, y menor cantidad de mediadores inflamatorios (Schönenberger et al., 2021).

La dieta mediterránea por otra parte también aporta grandes cantidades de ácidos grasos ω -3 EPA y ácido docosahexaenoico, los cuales pueden obtenerse del consumo semanal de pescado, pero pocos lácteos, huevos y carnes rojas (Schönenberger et al., 2021). El consenso general establece que una dieta mediterránea eficaz debe ser baja en sodio y grasas, rica en frutas o verduras, más cereales integrales y frutos secos; y muy pobre en bebidas azucaradas, carnes rojas y procesadas (Chehade et al., 2019).

La fibra puede llegar a incrementar los ácidos grasos de cadena corta antiinflamatorios, aminorando las citocinas proinflamatorias y alterando favorablemente la composición del microbioma intestinal (Chehade et al., 2019).

Otro tipo de dieta que se encuentra actualmente en estudio por sus potenciales beneficios es la dieta cetogénica. Este tipo de alimentación reduce la formación de eicosanoides como el AA a través de una menor producción de ROS a través del metabolismo de la cetona, esto en contraposición a lo que ocurre con el metabolismo de la glucosa. Finalmente, la dieta cetogénica aumenta la cantidad de adenosina, el cual es un nucleósido con un amplio potencial analgésico y antiinflamatorio (Liao et al., 2022).

Abandono del Hábito Tabáquico: Entre los factores ambientales más destacables que se nombraron con anterioridad, probablemente el tabaco es el factor de riesgo no genético más preponderante para el desarrollo de AR, siendo determinante en aquellos pacientes que poseen de inicio cierta susceptibilidad genética (presencial del gen HLA-DRB) (Smolen et al., 2020).

Se debería brindar consejería con el fin de disminuir o cesar el hábito tabáquico; sobre todo, porque se ha evidenciado el impacto negativo que este puede llegar a tener en la eficacia del tratamiento, la progresión de la enfermedad y por ende la probabilidad de recaída. En general, fumar se ha asociado con una mayor probabilidad de dolor crónico, mayor severidad del dolor en personas con condiciones dolorosas crónicas, y con tasas más altas de mortalidad en pacientes con AR (Gwinnutt et al., 2020).

Cirugía articular: Esta opción solo supone una alternativa viable en etapas avanzadas de la AR y es de gran ayuda para disminuir el dolor y restaurar la funcionalidad articular. Existen varias técnicas quirúrgicas disponibles: sinovectomía de tens o de radio, artroscopia, osteotomía, fusión articular, artroplastias de escisión o reemplazo articular total (Radu & Bungau, 2021).

Otras alternativas no farmacológicas: Los masajes, la higiene postural, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la terapia de frío y calor, acupuntura y la relajación muscular progresiva son algunos ejemplos de terapias complementarias efectivas para el abordaje no farmacológico del dolor (Radu & Bungau, 2021). Las terapias psicosociales, en adición, representan un modesto, pero nada despreciable beneficio en cuanto al tratamiento de la fatiga en pacientes con AR (Cramp et al., 2013). Aunque hace falta mayor evidencia para dar recomendaciones al respecto, estas alternativas siempre deben coadyuvar al tratamiento farmacológico y no reemplazarlo (Radu & Bungau, 2021).

2. 4. Suplementación como opción coadyuvante de tratamiento

En general, han existido muchas tentativas de suplementación como alternativas complementarias a las indicaciones farmacológicas y no farmacológicas. Entre algunos por

mencionar, tenemos a los compuestos fenólicos dietéticos, flavonoides, carotenoides y alcaloides, mismos que se presume tendrían una aparente capacidad para modular las vías prooxidantes y proinflamatorias que forman parte de la patogénesis de la AR (Sharma et al., 2021).

Muchas especies herbales contienen dichos compuestos anteriormente citados. Es por ello que plantas como el jengibre y la cúrcuma, además de otras formulaciones ayurvédicas y aceites como aceite de sésamo o el aceite de salvado de arroz han sido empleados como aditamentos en la medicina alternativa, aunque los estudios respecto a su eficacia no han sido concluyentes (Sharma et al., 2021).

Ácido fólico: Han existido fuertes evidencias de que la suplementación con folatos o derivados de la vitamina B9 tienen la capacidad de reducir hepatotoxicidad producto del tratamiento con MTX, tal y como lo constatan amplios ensayos clínicos controlados de entre 700-800 participantes. Se sostiene que la suplementación con ácido fólico aminora los niveles de transaminasas hepáticas (OR: 0,15, IC 95%: 0,10; 0,23, valor de $p < 0,00001$), así como una reducción de los efectos secundarios gastrointestinales del MTX (náuseas y vómitos) (OR: 0,71, IC 95 %: 0,51; 0,99, valor de $p = 0,04$) (Liu et al., 2019).

Ácidos grasos poliinsaturados: Por su efecto en la reducción del AA, existe una amplia bibliografía que sustenta el uso de ácidos grasos poliinsaturados como una alternativa viable de suplementación.

En la revisión sistemática de Radd T. y colaboradores de 2021, se encontraron interesantes resultados después de una intervención de cuatro semanas con suplementación de ω -3 y 6 en una población de 1063 participantes con AR en curso (Raad et al., 2021).

Entre los más destacables, se encontró una disminución significativamente estadística en la percepción de la rigidez matinal por artritis reumatoide (valor de $p = < 0,001$), así como una disminución significativa en DAS 28 (Diferencia de medias= -0,56; valor de $p = < 0,001$). El número de articulaciones sensibles e hinchadas disminuyeron para el grupo que se alimentaba a base de dieta antiinflamatoria suplementada con 30 mg/kg de aceite de pescado (37 % de mejoría, valor de $p = < 0,001$ para articulaciones sensibles). Finalmente, el cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire), mejoró significativamente de 0,7 a 0,6 (valor de $p = 0,02$) en los participantes que siguieron una dieta mediterránea y suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (Raad et al., 2021).

Gkiouras et al., realizó un análisis de subgrupos, en el que se constató un pequeño efecto en la reducción del dolor, sensibilidad y número de articulaciones inflamadas; pero no llegó a ser estrictamente concluyente por su baja significancia estadística (Gkiouras et al., 2022).

Sobre la suplementación con aceites de pescado (ricos en ω -3 y 6), se han informado mediante estudios prospectivos que redujeron la agregación plaquetaria en una población de 60 pacientes reumáticos (Dawczynski et al., 2018; Tomic-Smiljanic et al., 2019). En adición, se ha vinculado que el consumo de ω -3 de origen animal en una cantidad mayor a 2 g/día, puede mejorar la actividad de las enfermedades reumáticas inflamatorias de manera global, y podría ser una terapia adyuvante en la artritis reumatoide (Sigaux et al., 2022).

Coenzima Q10 (CoQ10): Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego elaborado por Nachvak, y colaboradores, tuvo por objetivo el evaluar la suplementación con CoQ10 sobre las MMP y los parámetros clínicos en pacientes con AR. Como resultados, en 54 pacientes se evidenció una baja en los niveles séricos de MMP-3, y podría perfilarse a la CoQ10 como nuevo

material de estudio para abordaje complementario en pacientes con AR durante los próximos años (Nachvak et al., 2019).

Especies herbáceas: La curcumina, jengibre, azafrán y la canela históricamente han servido como sustratos medicinales de origen milenario en el continente asiático, y tal ha sido su difusión, que la medicina moderna ha empezado a analizar objetivamente sus propiedades terapéuticas en pacientes con AR, u otras afectaciones como la espondiloartritis o artritis psoriásica (Letarouilly et al., 2020).

Sobre la cúrcuma, Pourhabibi-Zarandi y colaboradores en el 2022 han investigado los múltiples mecanismos de acción de la curcumina sobre estas enfermedades, incluida la modulación de la vía de los eicosanoides hacia una vía más antiinflamatoria y la modulación de la cantidad de lípidos a nivel sérico. La curcumina suplementada en dosis de 500 mg una vez al día durante ocho semanas reflejó que hay una disminución significativa en la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), los valores de VSG, PCR e IMC, en comparación con el placebo al final del estudio (valor de $p = < 0,05$ para todos los parámetros) (Pourhabibi-Zarandi et al., 2022).

Respecto al azafrán, Hamidi y asociados realizaron en 2020 un ECA, doble ciego, controlado con placebo a 66 mujeres mayores de 18 años, quienes recibieron 100 mg/día como complemento de azafrán en el grupo de intervención. Como resultados llamativos, el TNF- α y el IFN- γ , disminuyeron y la capacidad antioxidante total aumentó, aunque las respectivas diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (valor de $p = > 0,05$) (Hamidi et al., 2020).

En cuanto al jengibre, Aryaeian y colaboradores en 2019 publicaron el más reciente ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de jengibre en una dosificación terapéutica (1500 mg en polvo) versus un grupo placebo durante 12 semanas. Tras la intervención, la expresión de los genes FoxP3 (gen antirreumático) aumentó para el grupo de jengibre, así como la expresión de los genes T-bet y ROR γ t (genes proreumáticos) disminuyó considerablemente (valor de $p = <0,05$) (Aryaeian et al., 2019).

Probióticos: El papel de la microbiota intestinal juega un papel vital dentro de la patogenia de la artritis reumática. La disbiosis intestinal induce una respuesta inflamatoria crónica que puede relacionarse a una falta de remisión de la AR. Además, en estudios observacionales, se ha visto que los pacientes con AR tienen cambios significativos en la microbiota intestinal en comparación con los controles sanos (Ferro et al., 2021).

Se han investigado especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, mismos que han demostrado efectos levemente beneficiosos sobre la actividad de la enfermedad en sujetos humanos con AR. Pero en la actualidad, la bacteria probiótica *Lactobacillus casei* parece ser el referente más importante en investigación para su aplicación como terapia adyuvante (Cannarella et al., 2021).

En un ECA hecho por Cannarella y colaboradores, el grupo probiótico mostró una reducción en el recuento de glóbulos blancos (valor de $p = 0,012$), el TNF- α (valor de $p = 0,004$) y los niveles plasmáticos de IL-6 (valor de $p = 0,039$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la IL-10, PCR, VSG, ferritina o la puntuación DAS-28 (Cannarella et al., 2021).

Vitamina E: La vitamina E parece tener capacidad para restaurar la barrera intestinal y posee propiedades antioxidantes. Los suplementos de vitamina E que se usan con regularidad pueden ayudar a las personas con AR a reducir la incomodidad, el edema y la rigidez de las

articulaciones, así como reestablecer su calidad de vida en general. En este sentido, una revisión sistemática publicada en este año, que comprendió un total de 39.845 pacientes distribuidos en nueve ensayos, demostró que la vitamina E es eficaz en pacientes con AR que padezcan de articulaciones dolorosas e inflamadas (Kou et al., 2022).

Melatonina: La melatonina ha demostrado tener efectos antioxidantes, antiinflamatorios e hipolipémicos. Por ello, múltiples investigaciones se han llevado a cabo para determinar el rol de la melatonina sobre la actividad de la enfermedad, el estrés oxidativo y parámetros inflamatorio/metabólicos en pacientes con AR. Un ECA publicado hace un año indica que la suplementación con melatonina no tiene efectos beneficiosos sobre el DAS-28; aunque demostró disminuir los niveles séricos de malondialdehído sérico y colesterol LDL. No obstante, se recomienda que deberían realizarse más investigaciones para comprender completamente los efectos de la melatonina en la AR (Esalatmanesh et al., 2021).

N- acetilcisteína (NAC): Teniendo en consideración las características antiinflamatorias y antioxidantes de la NAC, reciente literatura ha sugerido un posible papel sobre la AR. Es así como varios estudios han sugerido que tiene un impacto positivo al disminuir los niveles de óxido nítrico séricos, glicemia en ayunas y aumento del colesterol HDL. Aunque no se ha determinado con exactitud otros beneficios significativos en indicadores de la actividad de la enfermedad, como DAS-28, VSG y actividad de glutatión peroxidasa. Por ende, la NAC no debe consumirse como reemplazo de los medicamentos de rutina prescritos en la terapia de la AR, pero podría usarse como terapia complementaria (Esalatmanesh et al., 2022).

Agracejo negro: Se ha sugerido evidencia sobre el efecto del extracto hidroalcohólico de agracejo negro sobre los mediadores inmunitarios en pacientes con AR activa. En un reciente

ECA la suplementación con agracejo negro redujo los niveles séricos de IL-17 significativamente, mientras que aumentó los niveles IL-10. El extracto de agracejo parece reducir la inflamación, aumentar las citoquinas antiinflamatorias en la AR, al mismo tiempo que estimula la respuesta inmune al aumentar la producción de células Th2 (Aryaeian et al., 2021).

Resveratrol: Varios estudios han sugerido que la suplementación con resveratrol, una fitoalexina derivada de algunas frutas como la uva, puede ser eficaz en la prevención y el tratamiento de la AR. Una reciente revisión sistemática (agosto, 2022), que abarcó 32 estudios, indica que la suplementación con resveratrol puede ejercer efectos beneficiosos sobre las complicaciones de la AR al atenuar la inflamación, el estrés oxidativo, modular la respuesta inmunitaria y disminuir la expresión del ARN mensajero de los genes relacionados con las vías inflamatorias. No obstante, debido al número limitado de estudios en humanos, que en su mayoría son de baja calidad, se sugieren más ensayos clínicos (Karimi et al., 2022).

2. 5. Vitamina D

2. 5. 1. Definición

La vitamina D es un grupo de secosteroides liposolubles que tienen una función multisistémica en el organismo, y desempeña un papel fundamental en la homeostasis del calcio y metabolismo musculoesquelético; aunque también interviene en otros aparatos como el cardiovascular, reproductor e inclusive el inmunitario. Por todas sus características y su intrincada complejidad, la vitamina D no se la define estrictamente como una “vitamina”, sino como una hormona, puesto que es una sustancia química (molécula mensajera) producida en el organismo que regula la actividad de tejidos determinados, y viaja a través del torrente sanguíneo para desempeñar dichas funciones (Norman, 2008).

2. 5. 2. Fisiología y metabolismo de la vitamina D.

La molécula primigenia de la vitamina D se denomina provitamina D (o también llamada 7-dihidrocolesterol), la cual se encuentra en la epidermis de forma inactiva. Por acción de la luz ultravioleta (UV), la misma se convierte en colecalciferol (Ross et al., 2011).

Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol (forma de vitamina D proveniente de las plantas y obtenida de la dieta, también llamada vitamina D₂) son transportados hasta el hígado, donde tiene lugar un proceso de hidroxilación para producir la principal forma circulante de la vitamina D (25-hidroxi vitamina D) (Public Health England, 2007; Ross et al., 2011).

En el riñón, a este proceso le sucede una segunda hidroxilación (en la que actúa la enzima hidroxilasa-1 α , cuya actividad la regula la paratohormona o PTH), generando vitamina D metabólica y hormonalmente activa (1,25(OH)₂ vitamina D₃), también conocida como calcitriol. Este paso a nivel renal es inhibido por el calcio (Ca²⁺) y la 1,25(OH)₂ vitamina D₃ (Public Health England, 2007; Ross et al., 2011).

La vitamina D incrementa la absorción del calcio a nivel intestinal, la resorción renal de Ca²⁺ y disminuye la resorción ósea; así como contrarregula la producción de PTH en las glándulas paratiroides. El efecto global de la vitamina D es aumentar la concentración plasmática de Ca²⁺. Este aumento de las concentraciones de Ca²⁺ en plasma inhibe a la hidroxilasa-1 α y favorece la hidroxilación en C-24. Esto ocasiona la biosíntesis de un metabolito inactivo de la vitamina D, la 24,25(OH)₂ vitamina D₃ (Public Health England, 2007; Ross et al., 2011).

2. 5. 3. Niveles séricos óptimos y su repercusión en enfermedades autoinmunes.

Hasta el momento, pocas publicaciones han tratado de establecer lo que significa una correcta suplementación con Vitamina D y niveles séricos óptimos en pacientes con AR u otras enfermedades autoinmunes. El Instituto de Medicina de Washington DC redefinió que la reposición de vitamina D no es necesaria en pacientes con niveles séricos de 25(OH) vitamina D ≥ 20 ng/mL para la población en general sin otros factores de riesgo asociados (Ross et al., 2011).

Sin embargo, los niveles séricos descritos previamente, quizás no sean aplicables en pacientes con artritis reumática y otras comorbilidades (Charoenngam, 2021). Por ejemplo, la Guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrina sobre la vitamina D (Holick et al., 2011), indica que la suplementación en pacientes con alteración de la farmacocinética de la vitamina D (atribuible a problemas como obesidad, malabsorción intestinal, corticoterapia, anticonvulsivantes, antirretrovirales, entre otros), debería ser 2 a 3 veces la dosis recomendada en un adulto promedio (600-1000 UI) (Holick et al., 2011).

Otras pautas de la Sociedad Endocrina indican que la concentración sérica de 25 (OH)D debe ser superior a 30 ng/mL, para maximizar los efectos positivos y minimizar el riesgo de hiperparatiroidismo que predispone a la osteoporosis (Ishikawa et al., 2017). Además, definen a la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D como un nivel sérico de 25(OH)D de menos de 20 ng/mL y entre 20-30 ng/mL, respectivamente (Hansen et al., 2014).

El hecho de no reponer adecuadamente a los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D, también podría estar relacionado con un cumplimiento deficiente del tratamiento o una

duración inadecuada de la suplementación (Ishikawa et al., 2017). Aun así, no se han establecido claramente pautas de dosificación óptimas y ninguna recomendación actualizada es específica para pacientes con AR.

En un consenso de expertos en el año de 2010, se recomendó un rango objetivo de al menos 30 a 40 ng/mL como requerimiento mínimo a nivel sérico, para pacientes con enfermedades autoinmunes. No obstante, dado que la respuesta a los tratamientos con suplementación varía en función de muchos factores ambientales, y, en suma, los niveles iniciales de 25(OH)D, es posible que se justifique la realización de pruebas después de al menos tres meses de iniciar la suplementación (Souberbielle et al., 2010).

2. 5. 4. Funciones celulares e inmunitarias con la Artritis reumática.

Las células linfocitarias T, críticas en el desarrollo de reacciones y enfermedades autoinmunes, tendrían un vínculo entre sus mecanismos de regulación con la vitamina D, fundamentalmente a través del receptor VDR (siglas en inglés para receptor de vitamina D), encargado de modular la maduración y proliferación de progenies celulares inmunitarias, siendo de mayor interés su efecto sobre los linfocitos T-CD4+ (Herly et al., 2018).

Las células que componen al sistema inmunitario en general expresan el gen del VDR, junto con las enzimas esenciales (1α -hidroxilasa) para la transformación de la vitamina D a su metabolito activo (Herly et al., 2018). Por este motivo, no es extraño vincular de manera lógica que los polimorfismos de este gen pueden incrementar o reducir la susceptibilidad de padecer artritis reumática y de manifestarse clínicamente según su penetrancia. Existe evidencia clara al respecto, en la cual se demuestra en ciertas poblaciones que los polimorfismos de un solo

nucleótido, como Bsm1, aumentan la susceptibilidad de AR; mientras que el polimorfismo Fok1, demostró un efecto protector (Bagheri-Hosseini et al., 2020).

Esta vitamina supone un cambio sustancial en la homeostasis inmunológica, aumentando la diferenciación de células Th-2, o T CD-4+ CD25+, y T reguladores, disminuyendo los fenotipos Th-1 y Th-17; de tal forma que se promueve la expresión de citocinas antiinflamatorias, como IL-4, IL-5 e IL-10 (Buondonno et al., 2017), inhibiendo la presentación de antígenos y producción de anticuerpos que perpetúan la inflamación en la artritis reumática (Herly et al., 2018; J. Lin et al., 2016).

Además, se ha demostrado que la activación del receptor VDR, desencadena mecanismos inmunorreguladores pro-tolerogénicos, indirectamente; al actuar sobre las células dendríticas, capaces de mejorar la acción inmunosupresora, mediada por las células T CD4+ CD25+, que inhiben las respuestas de las células Th1 (Feldman, 2005). En suma, afecta la función de las células dendríticas como CPAs, al regular a la baja la expresión del MHC II (por sus siglas en inglés, complejo mayor de histocompatibilidad tipo II), disminuyendo la quimiotaxis, lo que, en definitiva, afecta el sistema inmunitario adaptativo (Bellan et al., 2017).

El RANKL, estimula a la diferenciación de osteoclastos y promueve su migración a la superficie perióstica. Es por ello, que la disminución de las citocinas Th-1 vinculadas a la inducción del RANKL, como la proteína-10 inducible por el IFN- γ o CXCL10 y los mismos TNF α , IL-1 e IL-6 comentados anteriormente; atenuarían la degeneración ósea en la artritis reumática (Ilchovska & Barrow, 2021).

Un ejemplo del probado efecto celular e inmunitario de la vitamina D (en su forma 1,25-(OH)₂D₃), sería su papel como coadyuvante para terapias biológicas en estudio. Un ECA

publicado en el año de 2015, demostró que el abatacept (preparado de anticuerpos modificados para inhibir la activación de las células T y promover un fenotipo prorregulador de CD28) en combinación con calcifediol, tiene el potencial para mejorar los efectos antiinflamatorios, justificados por una disminución en las citocinas TNF-B, IL-1B e IL-6 (Ross et al., 2011).

Interacción con la proteína C reactiva (PCR): Uno de los marcadores más sensibles para valorar la actividad inflamatoria de la AR es PCR, misma que en respuesta a una variedad de citocinas proinflamatorias, es producida en el hígado y liberada a nivel sistémico. No obstante, se ha descubierto que también puede ser producida localmente en las articulaciones afectadas de los pacientes (Fang et al., 2020).

Fang y colaboradores, afirman que la PCR se secreta por los fibroblastos como producto de las vías de señalización intracelular de los marcadores CD32 y CD64 por la proteína p38, y también, por la vía del NF- κ B (Fang et al., 2020). La vitamina D, particularmente, tiene la propiedad de inhibir a la molécula p38 mediante la inducción de MAPK fosfatasa-1 (MKP 1), conduciendo a la desfosforilación de p38 por MKP1. En consecuencia, se reducen los niveles de p38 activados, mismos que están involucrados en la producción local de PCR. Lo cual sugiere un probable nexo entre la suplementación con Vitamina D y la disminución de los niveles séricos de PCR (Aslam et al., 2019; Mateen et al., 2017).

Por otro lado, recientes análisis han identificado que el aumento de la osteoprotegerina, un importante inhibidor de la formación de osteoclastos, el decremento del RANKL y la supresión de la cascada inflamatoria mediada por NF- κ B, están fuertemente relacionados a la suplementación con vitamina D (Ilchovska & Barrow, 2021).

Interacción con parámetros clínicos de la enfermedad (DAS-28): Otra de las funciones de la vitamina D, involucradas en la regulación inmunitaria, es que interviene en la vía de señalización redox, controlando la generación de ROS, al existir una relación inversa entre los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D y las ROS. Estas moléculas, se han implicado como segundos mensajeros en la activación del NF- κ B, estimulando la transcripción de los mediadores proinflamatorios (Mateen et al., 2017).

En el estudio publicado por Mateen S. y colaboradores, mostraron como resultados que la producción excesiva de ROS está relacionada con el aumento de la gravedad de la AR, como lo sugiere el hallazgo de niveles más altos de ROS en pacientes con una puntuación de actividad clínica DAS-28 mayor a 3,2 (Mateen et al., 2017).

Interacción con los mecanismos del dolor (nociceptivo y neuropático): La limitación funcional presente en los pacientes con AR está estrechamente vinculada con la severidad de la percepción del dolor. Dicha sensación álgida puede ser tanto de etiología nociceptiva como neuropática. La estimulación crónica de los receptores nociceptivos en las articulaciones inflamadas (mediante TNF- α , IL-1 e IL-6), ocasiona una sensibilización de los nervios periféricos, y a su vez, la regulación al alza del factor de crecimiento nervioso beta, dando origen al dolor neuropático (Yesil et al., 2018).

2. 5. 5. Beneficios de la vitamina D en manifestaciones extraarticulares.

Los beneficios de la vitamina D no solo se limitan a disminuir la actividad de la enfermedad por AR, sino que se ha demostrado que sus beneficios tienen un impacto en el riesgo cardiovascular. Es un hecho conocido que la AR está vinculada a la aparición de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, asociándose con un aumento de la morbilidad y mortalidad en

1,48 y 1,6 veces respectivamente, en comparación con la población general. Esto podría explicarse mediante la relación entre la AR y el incremento de la inflamación sistémica, resistencia a la insulina y disfunción endotelial; procesos involucrados en la aterosclerosis acelerada. Los niveles más bajos de calcitriol parecerían exacerbar estos procesos proaterogénicos, y por consecuencia, incrementar el riesgo cardiovascular (Caraba et al., 2017).

Con respecto al anterior enunciado, un estudio publicado en el 2016 (estudio COMEDRA) que incluyó 894 pacientes, determinó la asociación entre deficiencia de vitamina D en pacientes con AR y factores de riesgo cardiovascular. Se llegó a la conclusión que un nivel bajo de vitamina D con rangos definidos como, deficiencia de vitamina D: <10 ng/ml y la insuficiencia: 10 a 29,9 ng/ml se correlacionaron con un aumento del IMC (valor de $p = <0,001$), pero no con la presión arterial, el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL o la glucosa en sangre (Cecchetti et al., 2016).

No obstante, la evidencia contradictoria es amplia, pues se sustenta que, en el contexto del aumento del riesgo cardiovascular en la AR, el estado alterado de la vitamina D produciría aterogénesis acelerada y disfunción inmunitaria. Por otro lado, diversas investigaciones indican que el estado deficiente de vitamina D se complica con un mayor riesgo cardiovascular (Dessein, 2013).

A su vez, se ha visto que las concentraciones reducidas de vitamina D circulante se vinculan con el origen de factores de riesgo metabólicos como la hipertensión arterial, alteraciones de la secreción y sensibilidad a la insulina, diabetes y dislipidemia, así como disfunción vascular endotelial (Dessein, 2013).

La forma 1,25 (OH)₂ vitamina D₃, puede influir favorablemente en la secreción de insulina, ya que induce la activación transcripcional del gen de la insulina humana, regular el calcio extracelular y el flujo de calcio hacia la célula beta.

Con respecto a la sensibilidad a la insulina, parece tener un efecto positivo al estimular la expresión del receptor de insulina y se ha demostrado que mejora la capacidad de respuesta de la insulina para el transporte de glucosa, así como la regulación a la baja del NF- κ B, mismo que también está envuelto en procesos de insulinoresistencia (Dessein, 2013).

Finalmente, tanto para la propia enfermedad de la AR como el tratamiento con glucocorticoides, la vitamina D puede utilizarse como fármaco profiláctico para reducir el riesgo de osteoporosis en estos pacientes (Dessein, 2013).

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3. 1. Justificación

La suplementación vitamínica, como una opción de tratamiento coadyuvante para ciertas patologías crónicas, ha sido un tema de profundo debate a lo largo de las últimas dos décadas. Uno de los postulados plantea que existe una relación entre el curso clínico desfavorable de la artritis reumática en adultos y los bajos niveles séricos de vitamina D (Charoenngam, 2021).

Varias publicaciones respaldadas por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), demostraron que el porcentaje de pacientes con buena respuesta a la AR fue significativamente menor en el subgrupo con hipovitaminosis D (Garcia et al., 2021).

Sin embargo, la evidencia es contradictoria, tal y como se demuestra en un estudio de corte transversal elaborado en el Centro de Reumatología del Hospital Luis Vernaza de la ciudad de Guayaquil durante el 2018, donde no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D de los pacientes y la actividad de la AR (de la Torre Lossa et al., 2020).

En general, la bibliografía que se encuentra respecto a la suplementación con vitamina D es variada, pero pocas o casi ninguna de las veces llega a conclusiones concretas sobre su efectividad. Además, la información resulta desactualizada y no posee la significancia estadística suficiente como para aplicarse a la práctica clínica.

De las referencias bibliográficas encontradas en la base de datos de atención primaria electrónica Dynamed, se obtuvo un artículo publicado en 2004, en el que se demuestra que la ingesta de vitamina D parece no estar asociada con un riesgo elevado de desarrollar AR

(Dynamed, 2019; Merlino et al., 2004). Del mismo modo, si bien existen revisiones sistemáticas cuya estructura metodológica es correcta, no incluyen artículos de publicación reciente con los que justificar sus resultados (Franco et al., 2017)

La Guía de Práctica Clínica nacional de AR del 2016 elaborada por el Ministerio de Salud Pública (MSP), no menciona la aplicación de calciferol como inmunomodulador de la enfermedad; y se limita a comentar que la vitamina D y el calcio pueden estar indicados solo como terapia aditiva en pacientes que reciben corticoides por un periodo mayor a 12 semanas, sin determinar una dosificación terapéutica y clasificándose como una recomendación Tipo C (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2016)

Por lo expuesto anteriormente, se consideró la elaboración de esta revisión sistemática para clarificar la evidencia contradictoria o heterogénea respecto al efecto que podría ocasionar la suplementación de la vitamina D en el curso de la artritis reumática.

3. 2. Problema de investigación

A pesar de que en la actualidad existen trabajos que han tratado de probar la eficacia de la vitamina D para mejorar la actividad clínica e inflamatoria de la artritis reumática; sus limitaciones metodológicas, la heterogeneidad de las poblaciones, los sesgos de publicación y temporalidad de los mismos hacen relevante y necesaria la realización de una revisión sistemática actualizada sobre la eficacia de estos suplementos en la modificación del curso de la enfermedad sintomática por AR.

3. 2. 1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de la suplementación oral con vitamina D en la actividad de la artritis reumática, en pacientes mayores de 18 años diagnosticados con los criterios del Colegio Americano de Reumatología / Liga Europea contra el Reumatismo 2010, con relación al mantenimiento del tratamiento estándar y/o placebo?

Componentes de la pregunta clínica (PICO):

- **Población:** Pacientes adultos mayores de 18 años con artritis reumática que cumplieron con los criterios diagnósticos del ACR /EULAR del 2010.
- **Intervención:** Suplementación oral con vitamina D3 (≥ 50.000 UI) en un periodo de al menos 8 semanas.
- **Comparación:** Tratamiento Estándar (sin suplementación), y/o placebo.
- **Resultados:** Mejoría en la actividad de la enfermedad mediante puntuaciones DAS-28, PCR y EVA.

3. 3. Objetivos

Objetivo general: Determinar la eficacia de la suplementación con vitamina D en la actividad de la artritis reumática, en pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios de diagnóstico del ACR/EULAR 2010.

Objetivos específicos:

- Estimar la actividad clínica de la enfermedad a través del DAS-28 como resultado de la suplementación con Vitamina D.

- Determinar el estado proinflamatorio de la enfermedad con la suplementación de vitamina D mediante los valores de PCR.
- Evaluar la percepción del dolor según la escala de valoración analógica (EVA), como resultado de la suplementación con Vitamina D.

3. 4. Hipótesis

La suplementación oral con vitamina D (≥ 50.000 UI) en un periodo de al menos 6 semanas, en pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados con AR, disminuirá el estado proinflamatorio de la enfermedad a través del marcador sérico proteína C reactiva, así como la repercusión clínica de la enfermedad por artritis reumática valorada con la puntuación DAS-28 y la percepción del dolor según la escala de valoración analógica (EVA).

3. 5. Diseño de estudio

Revisión sistemática y metaanálisis.

3. 6. Estrategia de búsqueda.

Se efectuó la búsqueda de estudios publicados en las principales bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, ClinicalKey y Ovid) desde el 2017 hasta agosto de 2022, de manera independiente por cada investigador. Se limitó a este periodo de tiempo debido a que, se encontró un estudio con metodología similar publicado en el 2017 (Franco et al., 2017). Adicionalmente se realizó la búsqueda en Google Scholar®.

Se emplearon los siguientes términos MeSH: Vitamin D”, “25-hidroxi-vitamin D”, “Calcifediol”, "Cholecalciferol", “Ergocalciferol”, “Vitamin D supplementation”; “Rheumatoid

Arthritis”, “C-Reactive Protein”, “CPR”; “DAS-28”; “Disease activity”. La búsqueda se efectuó realizando distintas combinaciones entre los términos MeSH de acuerdo con los objetivos del estudio. Se seleccionaron las referencias bibliográficas que contengan ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados. La estrategia de búsqueda descrita fue adaptada según los requerimientos de cada base de datos.

3. 7. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Para esta Revisión Sistemática se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que cumplieron con los siguientes criterios: *1) Participantes:* pacientes adultos mayores de 18 años, que cumplan con los criterios del ACR/EULAR 2010 o sus similares revisados de 1987 (ACR revised criteria 1987) para el diagnóstico de artritis reumática por un mínimo de tres meses, independientemente del estado de remisión de la enfermedad, y con tratamiento farmacológico antirreumático modificador de la enfermedad (FARME). *2) Intervención:* Suplementación oral con vitamina D3 (≥ 50.000 UI) al tratamiento estándar con FARME en un periodo mayor a seis semanas. *3) Comparación:* Tratamiento Estándar (sin suplementación con vitamina D3), y/o placebo. *4) Resultados:* Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante las puntuaciones DAS-28 y la escala de valoración analógica del dolor (por sus siglas, EVA) como parámetros clínicos, y PCR como parámetro bioquímico.

Se consideraron como criterios de exclusión a los estudios con diseños metodológicos observacionales, investigación con animales, y artículos duplicados.

3. 8. Extracción de datos.

Ambos autores de forma independiente evaluaron los resúmenes de artículos para su inclusión. Posterior a identificar los artículos potencialmente elegibles los evaluadores aplicaron los criterios de inclusión previamente definidos y se determinó en consenso la elegibilidad final.

Se recopilaron y registraron las características y resultados de los estudios en dos matrices estandarizadas de manera independiente por los autores. Con relación a las características de los ensayos clínicos se incluyó: autores y año del estudio, diseño, revista indexada, número de participantes (intervención y control), características de la población, tipo y duración de la intervención. La matriz de resultados comprendió a los parámetros DAS-28, EVA y PCR, como indicadores de la actividad de la enfermedad.

3. 9. Calidad metodológica de los estudios.

Se aplicó la lista de comprobación de ensayos clínicos CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), una guía de 25 parámetros para evaluar la calidad de los ensayos clínicos y sus resultados (Cuschieri, 2019).

3. 10. Evaluación del riesgo de sesgos.

La evaluación fue realizada por ambos autores de manera independiente. Se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo y efectividad de las intervenciones (Higgins & Thomas, 2022), dada por la agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica de los Estados Unidos, con última actualización de marzo de 2012

(Hartling et al., 2012). Para la presentación del resumen del riesgo de sesgo se empleó el programa Review Manager (RevMan ® 5.4.1, versión 2020), software estadístico creado por la Colaboración Cochrane.

3. 11. Medidas de resultado primarias

DAS-28: Escala que permite medir la actividad de la enfermedad aplicada en la AR. Sus siglas traducidas del inglés significan: 'puntaje de actividad de la enfermedad' y el 28 hace referencia a las 28 articulaciones evaluadas. Fue el principal parámetro utilizado para determinar la respuesta y modificación del tratamiento (Aletaha & Smolen, 2018; van Riel & Renskers, 2016). Los indicadores de este parámetro se expresan de la siguiente manera:

- Número de articulaciones dolorosas de las 28 mencionadas.
- Número de articulaciones tumefactas de las 28 mencionadas.
- Percepción global de la salud: evaluación subjetiva realizada por el paciente sobre la actividad de la enfermedad en una escala del 0 (muy buena/ no activa) al 10 (muy mala/ muy activa) o bien del 0-100 (Craig et al., 2020; Nikiphorou et al., 2016). La definición propuesta de “evaluación global baja” es ≤ 2.0 (escala 0–10) (Nikiphorou et al., 2016).

Si bien a día de hoy existen otro tipo de escalas o índices que permiten mensurar la actividad clínica de forma similar, como lo es el SDAI o CDAI (Simplified Disease Activity Index y Clinical Disease Activity Index, por sus siglas en inglés respectivamente), a la luz de la evidencia, el DAS-28 continua siendo el gold estándar en comparación a estas u otras escalas en común (Dhaon et al., 2018), a tal punto, que sirve como marco de referencia para valorar la sensibilidad y especificidad de otros sistemas de puntuación internacionales (Cruyssen et al.,

2005). Aunque investigaciones recientes postulan que los criterios de remisión basados en los índices SDAI y CDAI serían superiores a los criterios de remisión basados en DAS28-PCR (Dhaon et al., 2018), este hecho no afecta de ninguna manera a los resultados de este estudio.

En los estudios en los que se reportaron variantes de la escala DAS-28 como lo son el DAS-28/PCR y DAS-28/VSG, se seleccionó el valor dado por el DAS-28/PCR, debido a se ajusta mejor a los lineamientos teóricos explicados anteriormente.

PCR: definida como miembro de las proteínas pentraxinas que aumenta sus niveles en plasma durante procesos inflamatorios, se considera un reactante no específico de fase aguda (Yale et al., 2016). Los datos extraídos fueron reportados en miligramos/ decilitro (mg/dl).

3. 12. Medidas de resultado secundarias.

EVA: Escala que permite una determinación subjetiva de la intensidad del dolor por parte del paciente, en un rango del 0 (ausencia de dolor) al 10 (severo), posee una alta reproducibilidad entre observadores. Existen variantes de la escala que modifican el rango de 0 (ausencia de dolor) al 100 (severo) (Haefeli & Elfering, 2006). La mayoría de los estudios emplearon esta última escala modificada, con excepción de Chaohong Li y colaboradores (Li et al., 2018).

3. 13. Análisis de datos

Las diferencias de medias (MD) y las desviaciones estándar (SD) fueron extraídas para las variables continuas correspondientes a DAS-28, PCR y EVA en cada uno de los estudios seleccionados. Posteriormente, se realizó un metaanálisis de las medidas primarias, aplicando un modelo de efectos aleatorios, considerando la heterogeneidad de los estudios, parámetro que

fue obtenido mediante el cálculo de I², y que oscila entre 56% a 85%. Se utilizaron los correspondientes intervalos de confianza (IC) mayores o iguales al 95% para considerar significancia estadística, y también, un valor de $p < 0,05$ y de $I^2 > 50\%$ para indicar heterogeneidad significativa.

Se obtuvieron diagramas de “forest-plot” con la finalidad de presentar individualmente un resumen estadístico de los resultados de cada estudio seleccionado, incluyendo la diferencia de medias y sus intervalos de confianza. Adicionalmente, se incluyeron tres diagramas de “funnel-plot” con el fin de graficar los sesgos de publicación de los estudios seleccionados para cada variable respectivamente (DAS-28, PCR y EVA). Para el análisis estadístico se empleó el programa Review Manager (RevMan ® 5.4.1, versión 2020).

CAPITULO IV: RESULTADOS

4. 1. Selección de los estudios

Como resultado de la estrategia de búsqueda realizada en las bases de datos y aplicando los filtros de selección por temporalidad y tipo de estudio, se obtuvieron un total de 280 respuestas; de las cuales se excluyeron 18 referencias por estar duplicadas. Mediante la lectura de títulos y resúmenes de los artículos, 252 referencias fueron eliminadas, ya que no se referían a la temática principal de esta investigación y varios de los ellos eran sobre los efectos de los niveles séricos de vitamina D en poblaciones humanas en lugar de suplementación vitamínica.

Luego de la revisión completa de los once artículos, fueron eliminados cinco estudios por las siguientes razones: un estudio era de tipo retrospectivo observacional 2017 (Wu et al., 2020), uno tenía como objetivo principal valorar el impacto de la suplementación con vitamina D y Omega 3, en el riesgo futuro de desarrollar una enfermedad autoinmune, a través de la determinación de la incidencia de estas patologías a lo largo de 5 años y no valoraba la eficacia de la suplementación sobre la actividad de la enfermedad (Hahn et al., 2022), dos estudios no contaban con un grupo control (Adami et al., 2019; Chandrashekara & Patted, 2017), y finalmente, uno de los estudios no fue seleccionado por falta de accesibilidad al texto completo, además de que su enfoque se centraba en estudiar la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D y los polimorfismos del VDR en pacientes con AR (Khoja et al., 2018).

En total, seis estudios fueron seleccionados (Buondonno et al., 2017; El-Banna & Gado, 2020; Li et al., 2018; Mukherjee et al., 2019; Soubrier et al., 2018; Yashasvi et al., 2022), con un número total de 631 participantes. En la **ilustración 2**, se encuentra detallado el diagrama de flujo PRISMA los pasos llevados a cabo para la selección de los estudios.

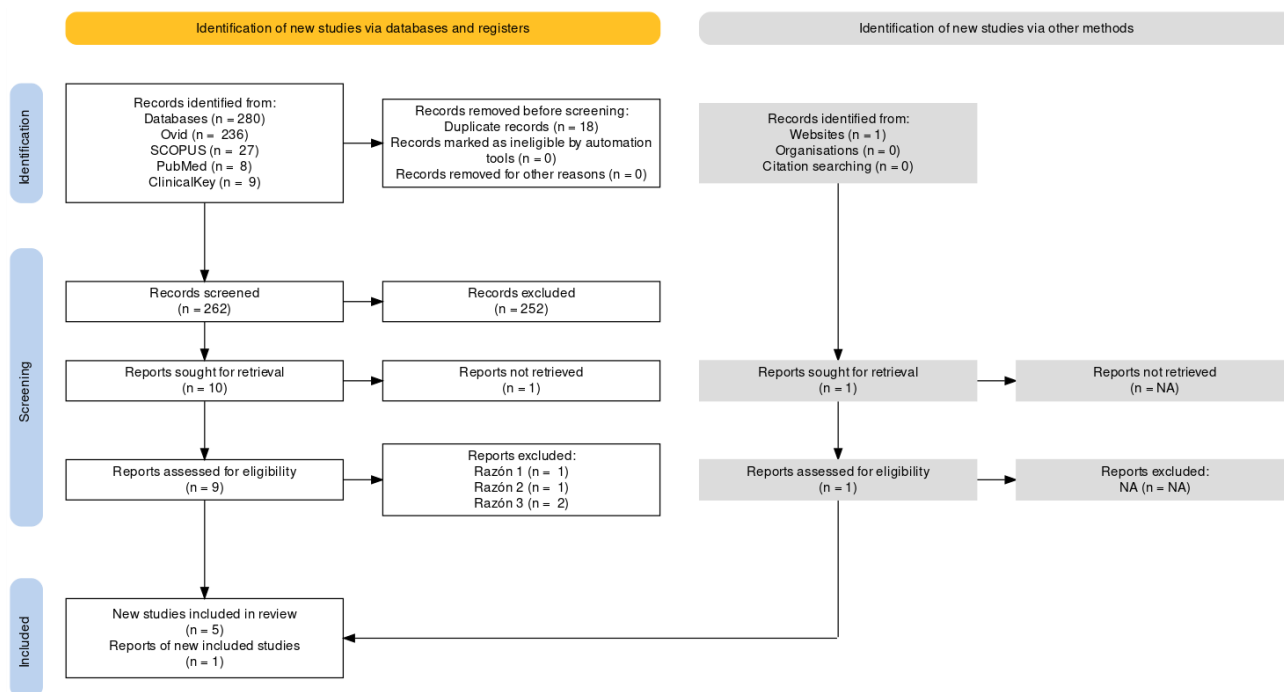


Ilustración 2: Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.

El listado y las razones de cada uno de los estudios excluidos se encuentran en el **anexo 1** al final de la presente revisión.

4. 2. Características de los estudios

En la **tabla 4**, se presenta un resumen detallado de las características de los seis estudios incluidos en este análisis. La muestra total de participantes es de 631 de los cuales 315 pertenecían al grupo de intervención y 316 al grupo control. Cuatro de los seis estudios presentaron información sobre la actividad de la enfermedad (DAS-28), cinco sobre la actividad

inflamatoria sérica (PCR) y tres hacen referencia al dolor (EVA). En todos los estudios se empleó el placebo y tratamiento FARME como comparación a la intervención, a excepción del estudio de El-Banna y Gado de 2020, en el cual solo se emplea el tratamiento estándar para el grupo control.

La media de edad de los participantes fue de 47.85 años, (con una desviación estándar de \pm 9.66), el porcentaje de mujeres y hombres fue de 83.03% (524 personas) y 16.96% (107 personas) respectivamente. El tiempo promedio con suplementación de vitamina D fue de 15 semanas, con un rango de 6 a 24 semanas.

Tabla 4: Características de los estudios incluidos.

Autores	Año	Diseño de estudio	Revista indexada	Participantes (Tratamiento /Control)	Edad	Duración de la enfermedad y criterios diagnósticos	Niveles basales de 25 OH vitamina D3 (ng/mL) en la población	Tipo de FARME	Tipo de intervención (Dosis de Vitamina D suministrada)	Tiempo de Intervención	Grupo Control
(Soubrier et al., 2018)	2018	ECA, doble ciego, controlado con placebo	Clinical and Experimental Rheumatology . Italy.	59 (29/30)	59.8±10.9 años.	17,0 ± 9,7 años. Criterios revisados ACR 1987	13 pacientes: <10 ng/mL 23 pacientes: 10 y 20 ng/mL 23 pacientes: 20 y 30 ng/ml	35,6% pacientes: Corticoides 72,9% pacientes: MTX 83,1% pacientes: Bioterapia (anti-TNF, tocilizumab, abatacept y rituximab)	<10 ng/mL 25OHD3: 200.000 UI c/2 semanas. 10 y 20 ng/mL 25OHD3: 200.000 UI c/2 semanas. 20 y 30 ng/ml 25OHD3: 200 000 UI c/2 semanas. Dosis de mantenimiento: 100.000 UI c/4 semanas	24 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + Placebo
(Buondono et al., 2017)	2017	ECA, controlado con placebo, doble ciego, ensayo	PLOS ONE Global Public Health.	36 (18/18)	Grupo experimental: 54 ± 8 Grupo Control: 55 ± 13	< 6 meses, ACR/EULAR 2010	Grupo Experimental: 16 ± 2.1 ng/ml . Grupo Control: 26 ± 2.23 ng/ml.	MTX 15 mg/semana intramuscular y metilprednisolona (GC) oral 2 a 4 mg/día	Colecalciferol 300.000 UI, dosis única	12 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + Placebo
(Mukherjee et al., 2019)	2019	ECA, parallel, open-label	Journal of Family Medicine and Primary Care. Wolters Kluwer	150 (75/75)	36.7±10.9	Grupo experimental: 7.2 ± 4.2 meses Grupo Control: 7.6 ± 3.8 NR.	14.17 ± 3.27 ng/ml (23.3 %), ≥ 20 ng /ml (82%)	FARME no especificado	Vitamina D3 60.000 UI c/semana + carbonato de calcio (1000 mg/día).	8 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + carbonato de calcio 1000 mg/día- placebo.

(El-Banna & Gado, 2020)	2020	ECA, simple ciego, controlado	Expert Review of Clinical Immunology	40 (20/20)	45,43±5,53 años.	Grupo experimental: 6 - 20 meses Grupo control: 8 - 24 meses. ACR/EULAR 2010.	Grupo experimental: 14.95 ±4.85 ng/ml Grupo control: 15.16± 4.26 ng/ml	MTX (inyección subcutánea 20 mg/semana) más HCQ (200 mg dos veces al día)	50.000 UI semanales de vitamina D2 (comprimido de 1,25 mg de ergocalciferol).	12 semanas	Tratamiento estándar (FARME)
(Li et al., 2018)	2018	ECA	Clinical Research	246 (123/123)	48.47±11.12 años.	79±13 meses. ACR/EULAR 2010	Grupo experimental: 16.01±1.98 ng/ml. Grupo control: 15.45±1.53 ng/ml.	MTX (no específica dosis)	50.000 UI/semana de calcitriol.	6 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + Placebo (Lactosa en polvo 5 g/semana)
(Yashasvi et al., 2022)	2022	ECA	Journal of Clinical and Diagnostic Research	100(50/50)	Grupo experimental: 41.46±8.89 Grupo control: 41.94±9.01	Grupo experimental: 3.38±1.19. Grupo Control: 3.18±1.25, criterios de EULAR/ACR 2010	Grupo experimental: 22.94±12.41 ng/mL Grupo control: 25.54±12.79 ng/mL	MTX 25g/semana	400 UI de vitamina D dos veces al día.	24 semanas	Placebo adicionado al tratamiento estándar (FARME)

4. 3. Descripción de los resultados de los estudios: Efectos de la Vitamina D sobre la actividad de la enfermedad reumática
A continuación, se presentan los resultados de la Vitamina D sobre el proceso inflamatorio y el dolor (**Tabla 5**).

Tabla 5: Resumen de resultados recopilados por estudios.

Autores y año de publicación	Parámetros	Grupo Intervención		Grupo Control		Valor <i>p</i> (intervención vs control)
	DAS-28, PCR o EVA	Media antes de la intervención/Baseline (SD)	Medias posteriores a la intervención/Tratamiento (SD)	Media antes de la intervención (SD)	Medias posteriores a intervención/Control (SD)	
(Soubrier et al., 2018)	DAS-28 (VSG)	3.7(±0.8)	NR	3.7(±0.8)	NR	≥ 0.05
	DAS-28 (PCR)	3.5(±0.8)	3.03 (±0.8)	3.5(±0.8)	3.7 (±0.8)	≥ 0.05
	PCR	NR	17.8 (±11.2)	NR	18.8 (±9.8)	0.04
(Buondonno et al., 2017)	DAS-28	5.7 (± 0.9)	5.6 (± 0.9)	5.7 (± 0.9)	5.8 (± 0.9)	< 0.0001
	EVA	NR	57.5 (±20.6)	NR	68.3 (± 18.9)	< 0.001
	PCR	10.0 (4.0-25.0)	16.7 (±10)	10.0 (4.0-25.0)	14.5 (± 12.35)	≥0.05
(Mukherjee et al., 2019)	DAS-28	3.5 (±0.4)	2.9 (±0.6)	3.9 (±2.8)	3.1 (±0.4)	0.012
	EVA	74.2 (±9.6)	(80% reducción escala EVA) (SD: NR)	73.9 (±9.9)	(30% reducción escala EVA) (SD: NR)	< 0.001
	PCR	5.7 (±2.2)	NR	5.2 (±1.8)	NR	NR
(El-Banna & Gado, 2020)	DAS-28	5.69 (±1.27)	2.53 (±1.52)	5.53 (±1.55)	3.83 (±1.27)	< 0.001
	PCR	35.50 (±31.94)	35.5 (±31.94)	24.30 (±22.74)	24.3 (±22.74)	NR
(Li et al., 2018)	PCR	1.72 (±0.1)	17.8 (±11.2)	1.81 (±0.71)	18.8 (±9.8)	0.023
	EVA	5.82 (±0.62)	5.15 (±0.81)	5.91 (±0.51)	5.89 (±0.53)	0.005
(Yashasvi et al., 2022)	PCR	7.91(±1.28)	5.85 ± (1.41)	7.02 (±0.74)	7.55 (±1.81)	0.001

4. 3. 1. Efecto de la suplementación con Vitamina D en la actividad de la enfermedad según la escala en DAS-28.

Se incluyeron cuatro estudios con un total de 285 participantes, de los cuales 142 se suplementaron con vitamina D, y 143 pertenecieron al grupo control (de este grupo, 123 recibieron tratamiento estándar con FARME más placebo, y 20 solo se les administró FARME). La heterogeneidad de los estudios fue significativamente alta con un $I^2 = 82\%$ (valor de $p = 0,0007$). El puntaje de DAS-28 fue menor en el grupo de suplementación con Vitamina D en contraste al grupo control (Ponderación de la Diferencia de medias o PDM = -0,80, IC 95%: -1,44; -0,15, valor de $p = 0,01$), (**Ilustración 3**); mostrando un resultado favorable al grupo con suplementación.

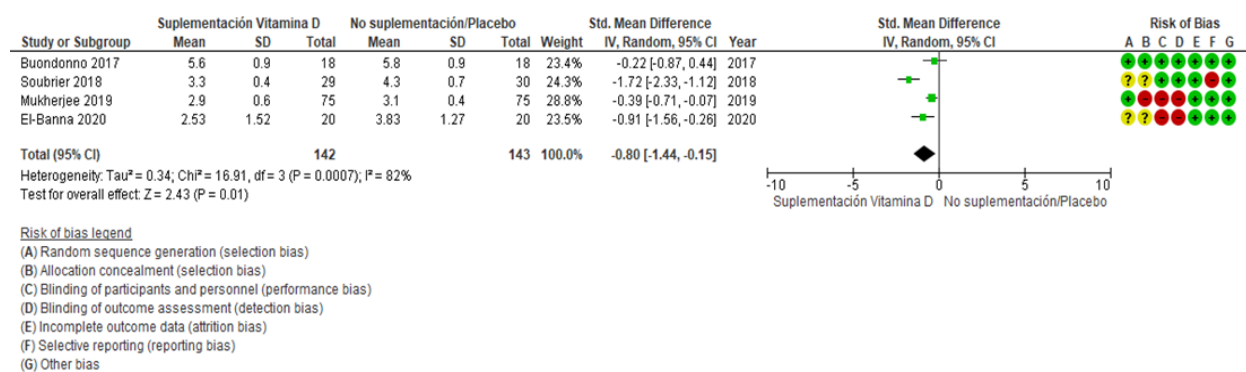


Ilustración 3: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre el DAS-28 (Forrest plot).

4. 3. 2. Efecto de la Suplementación con Vitamina D en la actividad inflamatoria de la enfermedad según PCR.

Se incluyeron cinco estudios con 481 participantes (240 del grupo de suplementación y 241 del grupo control) para obtener los datos pertinentes a la variable PCR. Los estudios tuvieron una heterogeneidad significativamente alta con un $I^2 = 81\%$ (valor de $p = 0,0004$). El análisis de datos reporta que la suplementación con vitamina D no tiene efecto sobre los niveles séricos de

PCR (PDM= -0,27, IC 95%: -0,73; 0,20, valor de p=0,26), en comparación al grupo control (**Ilustración 4**).

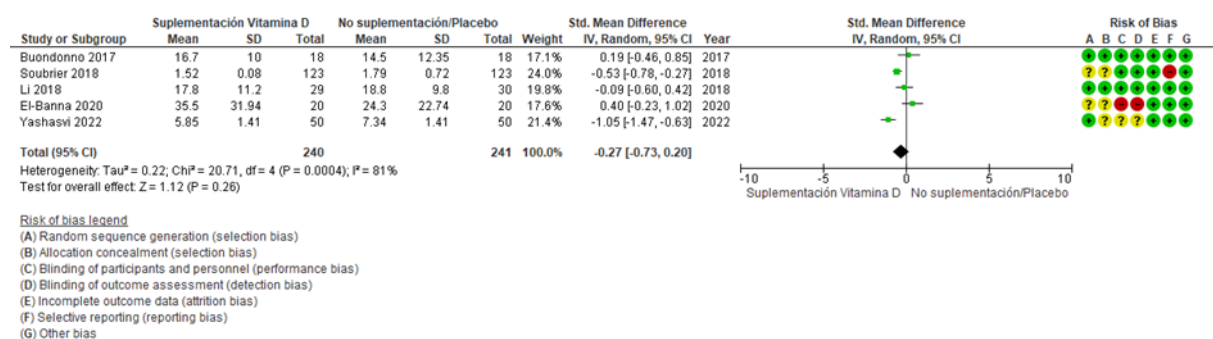


Ilustración 4: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre la PCR (Forrest plot).

4. 3. 3. Efecto de la Suplementación con Vitamina D sobre el dolor según EVA.

Se incluyeron tres estudios con 341 participantes en total (170 para el grupo de suplementación y 171 para el grupo control), para valorar la eficacia del EVA. La heterogeneidad entre los artículos fue significativamente moderada, con I² = 56% (valor de p=0,10). La diferencia de medias ponderada mostró una menor puntuación en la escala analógica favorable para el grupo experimental (PDM = -0,79, IC 95%: -1.20; -0,39, valor de p=0,0001), comparado con el grupo no suplementado (**Ilustración 5**).

El estudio de Mukherjee y colaboradores no pudo ser incluido a pesar de evaluar el efecto de la suplementación sobre el dolor, debido a que presenta sus resultados a modo de porcentaje y no describe las puntuaciones precisas de EVA en cada grupo. De este modo, se reporta una reducción significativa del EVA del 80% en el grupo experimental (FARME y Vitamina D3), y del 30% en el grupo control (FARME y Placebo) (valor de p=<0,001).

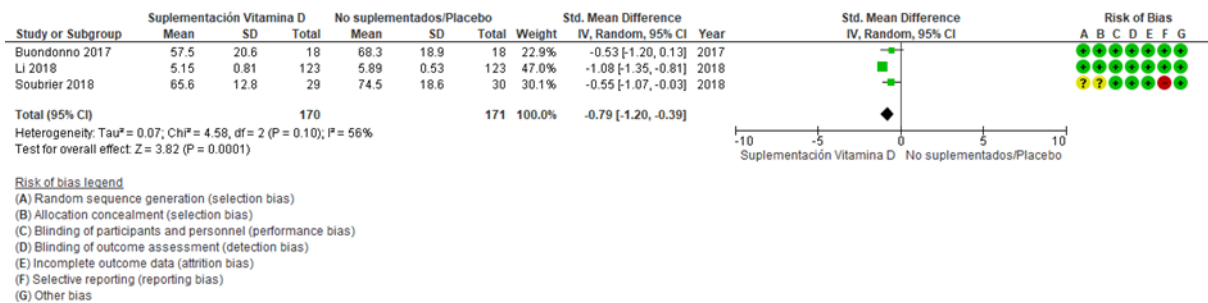


Ilustración 5: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre el EVA (Forrest plot).

4. 4. Sesgos de publicación.

Los sesgos de publicación considerando los seis artículos incluidos fueron evaluados mediante un funnel plot correspondiente para cada variable (**Ilustraciones 6, 7 y 8**). En las **ilustraciones 6 y 7**, concernientes al efecto de la vitamina D sobre el DAS-28 y PCR respectivamente, existe una distribución equitativa entre los estudios a ambos lados de la línea que representa el valor estimado global del metaanálisis, incluyendo ensayos con resultados significativos y no significativos; de tal forma, que no se sobreestima o subestima el efecto real de la suplementación sobre la actividad clínica e inflamatoria de la enfermedad. El error estándar entre estudios para ambas variables es $SE < 0.35$. Los estudios de las dos variables se encuentran graficados dentro del intervalo de confianza (IC = 95%) y; por tanto, son funnel plots homogéneos.

En la **ilustración 8** referente a los estudios escogidos para EVA, a pesar de que no puede existir una dispersión simétrica entre las diferencias de medias reportadas debido a que el número de estudios seleccionados es impar (tres), estos sí se distribuyen a ambos lados del efecto global estimado. Por ende, los ensayos no favorecen a un efecto positivo o negativo en lo referente a la suplementación sobre la apreciación del dolor. Además, se encuentran dentro del IC aceptado, son homogéneos y poseen un error estándar $SE < 0.40$.

Se concluye que no existe un sesgo de publicación para ninguna de las tres variables, habiéndose delimitado correctamente los criterios de inclusión y exclusión, y realizándose una búsqueda global y sin restricciones de la literatura médica.

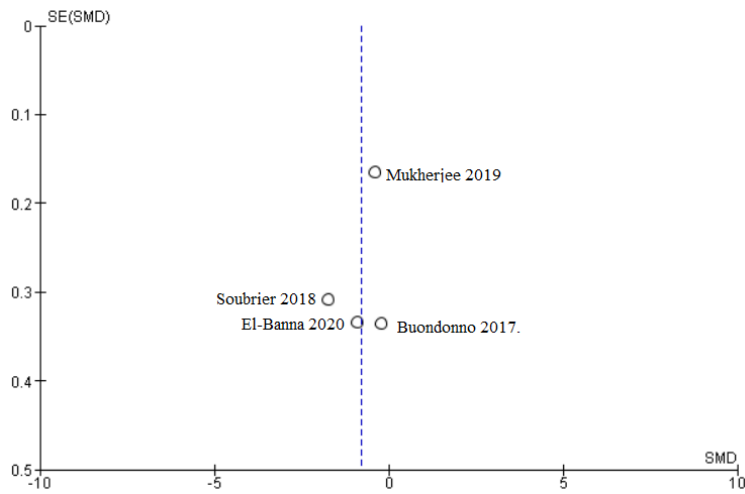


Ilustración 6: Funnel plot DAS-28.

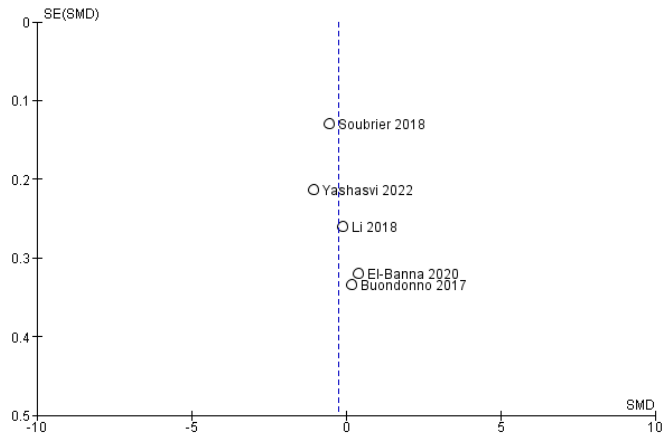


Ilustración 7: Funnel plot PCR.

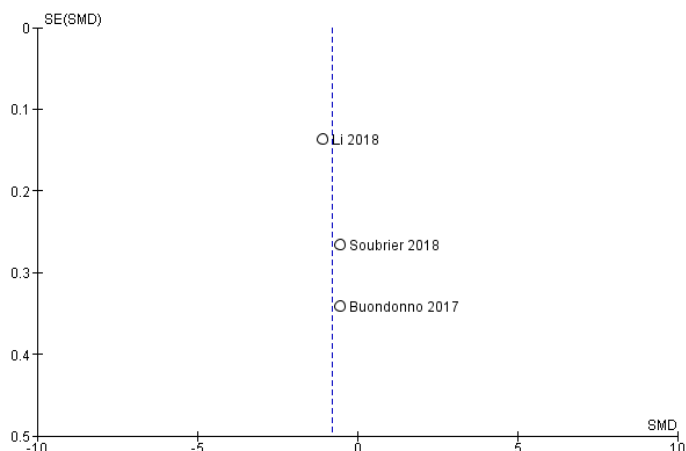


Ilustración 8: Funnel plot EVA.

4. 5. Evaluación de calidad y sesgos de los estudios

El riesgo de sesgo de los seis estudios seleccionados fue valorado mediante el Manual de Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (Hartling et al., 2012; Higgins & Thomas, 2022). Esta herramienta permite evaluar seis distintos posibles sesgos en los ensayos elegidos, incluyéndose: sesgo de rendimiento (cegamiento de participantes, personal), de selección (generación de secuencia, ocultación de la asignación), de detección (cegamiento de la evaluación de resultados), de deserción (datos de resultados incompletos), de informe (informe selectivo de resultados), y otros sesgos potenciales que comprometan la validez de los ensayos.

Tal como lo indica la **Ilustración 9**, entre los seis estudios existe alrededor de un 35% de alto riesgo en el sesgo de rendimiento (cegamiento de participantes, personal) y en el sesgo de detección (cegamiento de la evaluación de resultados), atribuidos a los estudios de El- Banna y Mukherjee et al., (**Ilustración 10**). Además, existe un riesgo alto del 15% en los sesgos de selección (ocultación de la asignación) y de informe (informe selectivo de resultados),

representado por los estudios de Mukherjee y colaboradores, y Soubrier y asociados., correspondientemente (**Ilustración 10**).

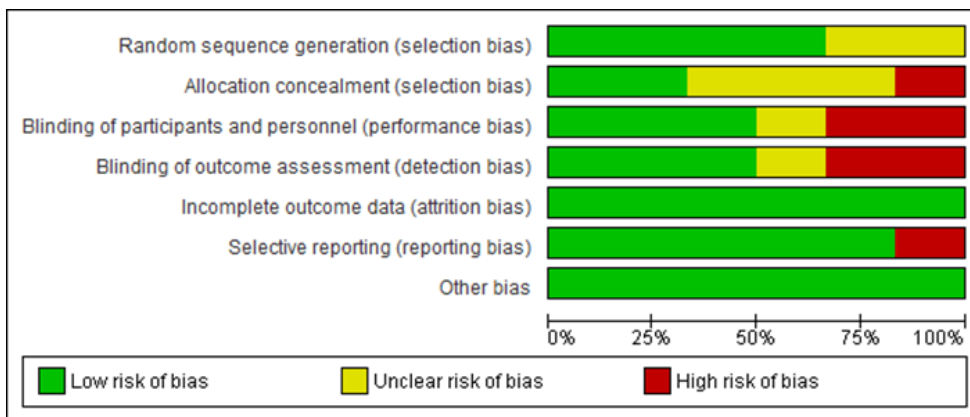


Ilustración 9: Gráfico de riesgo de sesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Buondonno 2017	+	+	+	+	+	+	+
El-Banna 2020	?	?	-	-	+	+	+
Li 2018	+	+	+	+	+	+	+
Mukherjee 2019	+	-	-	-	+	+	+
Soubrier 2018	?	?	+	+	+	-	+
Yashasvi 2022	+	?	?	?	+	+	+

Ilustración 10: Resumen del riesgo de sesgo.

Finalmente, se tiene presente un riesgo indeterminado del 48% para la ocultación de la asignación entre los estudios, probablemente debido a que en los estudios de Soubrier, et al., Yashasvi, et al., y El-Banna, et al., brindan información insuficiente sobre el método de ocultación. Por lo demás, el riesgo global de los sesgos es categorizado como bajo, por lo que no habría una repercusión negativa sobre la calidad de los estudios. Las justificaciones respectivas para determinar el tipo y grado de sesgo se encuentran en el **anexo 2**, al final de esta revisión.

Adicionalmente, se realizó la evaluación de la calidad de los ECAs mediante la aplicación de la herramienta CONSORT (Cuschieri, 2019), observándose que todos los artículos cumplen con al menos 20 de los 25 criterios de la lista de comprobación. Según las pautas de la declaración CONSORT, mayoritariamente, los seis estudios poseen el mínimo de recomendaciones basadas en la evidencia para reportar ensayos aleatorios, de manera completa, transparente y estandarizada. El checklist de cada estudio se encuentra en el **anexo 3**.

CAPITULO V: DISCUSIÓN.

La presente revisión sistemática está enfocada en evaluar la eficacia de la suplementación oral con vitamina y su repercusión en la actividad clínica e inflamatoria de la AR en pacientes adultos.

Los resultados de este estudio mostraron que la suplementación con vitamina D puede ser útil en el mejoramiento de la actividad de la enfermedad de pacientes reumáticos mediante el índice DAS-28, y la percepción de mejoría clínica con la reducción del dolor a través de la puntuación EVA, (**Ilustraciones 3 y 5**), similar a lo reportado en la literatura internacional. Sin embargo, no se evidenció una reducción estadísticamente significativa del reactante de fase aguda PCR (**Ilustración 4**). A pesar de lo anterior, no se puede inferir que el papel de la suplementación no suponga beneficio alguno en la reducción de otros reactantes que manifiesten un proceso de inflamación activa.

5. 1. Efecto en la Actividad clínica e Inflamatoria

5. 1. 1. *Disease Activity Score-28 (DAS-28).*

El meta-análisis realizado en la presente revisión sistemática sobre los valores del DAS-28 evidenció una disminución en la actividad inflamatoria con el uso de suplemento de vitamina D (PDM = -0,80, IC 95%: -1,44; -0,15, valor de p= 0,01); sin embargo, estos resultados son contradictorios a los reportados en la revisión sistemática publicada por Nguyen y colaboradores, que concluyó que la suplementación con vitamina D no tuvo una reducción significativa del DAS-28 (PMD= -0,32, IC 95%: -0,70; 0,05, valor de p= 0,09). Sin embargo, se debe aclarar que esta revisión no estuvo enfocada específicamente en pacientes con artritis

reumática, sino que engloba diferentes enfermedades autoinmunitarias (Lupus eritematoso, artritis psoriásica y espondiloartritis), además, se evalúa la eficacia del uso de distintas vitaminas (A, E, K y B9), y no exclusivamente la vitamina D (Nguyen et al., 2020). Los autores plantean este hecho como una posible limitación de su estudio.

En otra revisión sistemática realizada por Guan y asociados, si bien se respaldan los hallazgos del presente estudio en cuanto a la eficacia de la suplementación en el DAS-28 (PMD= -0,41, IC 95%: -0,59; -0,23, valor de $p < 0,001$), y señala que existe un efecto beneficioso al disminuir el número de articulaciones dolorosas, por sus siglas en inglés, tender joint count (TJC) (PMD= -1,44, IC 95%: -2,74; -0,14, valor de $p = 0,03$) (Guan et al., 2020). Cabe mencionar que, en esta revisión, de los cinco ensayos que emplean para el análisis de los valores del DAS-28, PCR y VAS, uno de los artículos (Adami et al., 2019), cuyos resultados corresponden al grupo experimental, fueron duplicados para el grupo control (Número de población, Medias y desviaciones estándar), lo que podría sobreestimar los efectos beneficiosos reportados (Guan et al., 2020).

En la revisión sistemática, publicada por Franco y colaboradores, al igual que en la investigación de Nguyen, et al, se determina el efecto de la suplementación con vitamina D en distintas patologías autoinmunes (Síndrome de Behçet, espondilitis, vasculitis, artritis juvenil, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis); e incluyó un total de dos estudios a partir de los cuales se concluye que la vitamina D no tiene efecto estadístico significativo en la variable DAS-28 (PMD = -0,31, IC 95%: -1,86; 0,25, valor de $p = 0,28$) (Franco et al., 2017).

Algunas investigaciones relacionadas con los objetivos de la presente revisión sistemática, fueron descartadas durante el proceso de selección, debido a que no cumplían con el criterio de inclusión de ser ensayos clínicos controlados; a pesar de ello, demostraron hallazgos relevantes sobre la repercusión de la suplementación en pacientes reumáticos, como es el estudio de Wu et al, quienes realizaron un análisis retrospectivo desde 2015 a 2019, con aproximadamente 1200 historias clínicas, concluyendo que la adición de la vitamina D no provee una diferencia significativa (valor de $p= 0,499$) entre el grupo experimental y control para la respuesta al tratamiento con antirreumáticos convencionales tipo FARME tras 12 meses de seguimiento. Para ello, se tomó como referencia la respuesta EULAR basada en la puntuación DAS-28 en los pacientes (Wu et al., 2020).

En el artículo publicado por Chandrashekara y Patted, se estudió el efecto de la suplementación oral con vitamina D en 150 pacientes; sin embargo, al no contar con un grupo control, se dio la suplementación únicamente a los pacientes con un índice DAS-28 mayor a 2,6 y niveles de vitamina D sérica menores a 2 mg/ml; obteniendo como resultado una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación DAS-28 /VSG (valor de $p= 0,01$) y DAS-28/PCR (valor de $p= <0,01$) (Chandrashekara & Patted, 2017).

En el estudio de Adami y colaboradores, se suministró a la población durante 3 meses con 100,000 UI de vitamina D3 mensualmente. Al momento de realizar el análisis de subgrupos con base a los niveles séricos de 25-OH vitamina D iniciales, se observó una disminución significativa del DAS-28 solo para pacientes con una suficiencia de vitamina D mayor igual a 20 ng/ml ($3,7\pm 0,7$ a $2,9\pm 1,0$; valor de $p= <0,01$). No obstante, no se replicó este resultado favorable para el grupo con niveles séricos <20 ng/ml ($3,9\pm 1,1$ a $3,7\pm 1,1$; valor de $p= >0,05$).

Por otro lado, se evidenció una relación inversa entre las concentraciones séricas de 25-OH vitamina D y DAS-28 al inicio de la investigación ($r = 0,237$, valor de $p = <0,05$), lo cual justificaría la complementación de vitamina D para mantener unos niveles séricos adecuados de la misma, y en consecuencia, disminuir el puntaje de DAS-28 (Adami et al., 2019).

5. 1. 2. Proteína C Reactiva (PCR).

Los niveles séricos más altos de PCR se asocian con una mayor actividad de la enfermedad de AR, siendo relevante para la correlación clínica, por ende, se lo incluye como componente adicional a la puntuación DAS 28-PCR (Pope & Choy, 2021).

En esta revisión sistemática, a pesar de esperarse que la vitamina D por sus mecanismos antiinflamatorios disminuiría los niveles séricos de PCR; no se encontró que la suplementación en pacientes con AR tenga un efecto positivo reduciendo este marcador (PDM= $-0,27$, IC 95%: $-0,73$; $0,20$, valor de $p = 0,26$). Lo mismo se describe en otras revisiones similares, demostrándose que hasta el momento no hay una probable asociación entre un esquema de suplementación vitamínico, y la atenuación de la respuesta inflamatoria medible mediante la PCR.

Para Guan & cols, el efecto sobre la PCR se evaluó en cuatro de seis estudios seleccionados, con un total de 318 pacientes. Los niveles de PCR disminuyeron en el grupo de suplementación en comparación con el grupo control, pero no se encontraron diferencias significativas (PMD = $-1,03$, IC 95%: $-4,25$; $2,20$, valor de $p = 0,53$). Del mismo modo, en el análisis de subgrupos no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes intervenidos y el grupo control (Guan et al., 2020).

En el estudio de Wu y asociados, un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 1180 personas (712 grupo experimental y 468 grupo control) a lo largo de 12 meses, se comprobó que no existía una relación estadísticamente significativa entre la suplementación con vitamina D y los niveles séricos de PCR a lo largo del tiempo (PMD = -0,10, IC 95%: -0,22; 0,02, valor de $p= 0,10$). Sin embargo, la suplementación no fue estandarizada, con una duración alrededor de $4,4 \pm 4,9$ meses y dosis variables de calcitriol (0,25 a 0,5 $\mu\text{g}/\text{día}$), o tabletas de carbonato de calcio y vitamina D3 (200 a 400 UI/día) (Wu et al., 2020).

Al contrario, para Chandrashekara y colaboradores, al suplementar a los pacientes con un índice DAS-28 mayor a 2,6 y vitamina D sérica menor a 2 ng/mL, se concluyó que la suplementación con vitamina D no redujo estadísticamente el valor de PCR (valor de $p= 0,339$) (Chandrashekara & Patted, 2017).

A pesar de que lo anteriormente mencionado podría justificar la no administración de la vitamina D por la falta de eficacia en el proceso inmunoinflamatorio, cabe señalar que la utilidad de las pruebas de PCR como medida de rutina de la actividad inflamatoria de la AR, no es universal; pues existe una proporción significativa de pacientes que experimentan recurrencias y mantienen niveles normales de PCR (Pope & Choy, 2021; Smolen et al., 2020). Además, están en desarrollo muchas otras alternativas de marcadores inflamatorios de la AR que podrían tener mayor sensibilidad y especificidad que la PCR. Es así, que se han planteado como alternativas la proporción de albúmina a fibrinógeno (AFR) y la proporción de proteína C reactiva a albúmina (CAR) como biomarcadores útiles para predecir la inflamación sistémica.

En el estudio de Yang y asociados, se observó una correlación positiva entre la puntuación DAS 28-VSG y CAR ($r = 0,645$, valor de $p = <0,001$), mientras que la correlación entre DAS

28-VSG y AFR ($r = -0,836$, valor de $p = <0,001$) fue negativo. Otro hallazgo notable en el mismo análisis retrospectivo es que la AFR se relaciona inversamente con una disminución del riesgo de actividad de la enfermedad por AR (PMD = 0,33, IC 95%: 0,21; 0,53, valor de $p = <0,001$) (Yang et al., 2018).

5. 1. 3. Efecto sobre el dolor (*Escala de valoración analógica del dolor - EVA*).

El dolor es una variable clínica clave en la artritis reumatoidea, pues representa un impacto sustancial en la funcionalidad del paciente. Existen varias herramientas para cuantificar el dolor, entre las que se destacan ciertas escalas multidimensionales o de elementos múltiples, de tipo subjetivo, como la escala analógica visual (EVA) simple (Wolfe & Michaud, 2007).

Al contrario de los hallazgos de esta revisión sistemática, en donde se encontró una clara diferencia significativa a favor de la suplementación con Vitamina D para disminuir el dolor (PDM = -0,79, IC 95%: -1,20; -0,39, valor de $p = 0,0001$); en el estudio de Nguyen y asociados, se concluyó que los valores de EVA no tuvieron una mejoría significativa para la suplementación (PMD = 0,19, IC 95%: -0,93; 1,31, valor de $p = 0,74$), aunque cabe mencionar que existió una alta heterogeneidad entre los cuatro estudios incluidos ($I^2 = 88\%$) (Nguyen et al., 2020).

Los resultados de Nguyen, et al., son similares a los obtenidos en la revisión de Guan, et al., donde la suplementación con vitamina D no disminuyó las puntuaciones de EVA (PMD = -2,85, IC 95%: -6,90; 1,20, valor de $p = 0,17$). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, se mostró que los parámetros EVA y DAS-28 sí mejoraron significativamente en los pacientes suplementados por más de 12 semanas y con una dosis semanal de vitamina D > 50.000 UI (Guan et al., 2020).

En la revisión de Franco & cols., a partir de dos ensayos clínicos, se observó que la vitamina D no tiene efecto estadístico significativo sobre el dolor reflejado en la escala EVA (PMD = 2,79; IC 95%: -1,87; 7,44, valor de $p=0,24$) (Franco et al., 2017).

De igual forma, en el estudio de intervención de Chandrashekara y asociados, se obtuvo que la suplementación con vitamina D disminuye la apreciación subjetiva del dolor tras un periodo de tres meses (PMD = 3,77; DE= $\pm 2,06$; valor de $p= 0,015$) (Chandrashekara & Patted, 2017).

En Adami, et al., el dolor medio en el EVA al inicio del estudio fue de 5,8 con una SD $\pm 2,2$; siendo significativamente mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D que en los pacientes sin deficiencia (6,8 frente a 4,9, respectivamente). En el análisis de subgrupo por valores séricos de vitamina D, el dolor en EVA disminuyó significativamente de $6,8 \pm 1,9$ a $5,4 \pm 2,0$ (valor de $p < 0,01$) en los pacientes con deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) al inicio del estudio (Adami et al., 2019). Al valorar el efecto de la suplementación en el EVA con independencia de los valores séricos, no hubo una reducción significativa (valor de $p > 0,05$) de la escala, contrastando con los resultados de la presente revisión (Adami et al., 2019).

5. 2. Implicaciones clínicas y metodológicas

Las prácticas terapéuticas alternativas o coadyuvantes al tratamiento estándar con FARMES para la artritis reumática, como la suplementación con Vitamina D y sus variantes para su administración oral, constituye un tema relevante en la práctica clínica debido a los beneficios clínicos, la mejoría funcional y la calidad de vida.

Aunque en la actualidad la suplementación con vitamina D todavía se encuentra en debate, todavía no consta como una práctica estandarizada en la mayoría de las guías de práctica clínica.

De hecho, la Guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 2021) no hace mención respecto al uso de suplementos vitamínicos en su última actualización (Fraenkel et al., 2021).

Similar a lo observado en la guía ACR, existen otras guías de práctica internacionales, como la Asociación Canadiense de Reumatología (Hazlewood et al., 2022), el Colegio Japonés de Reumatología (Ito et al., 2022), las directrices egipcias (el Miedany et al., 2022) y la Sociedad de Reumatología Británica (Luqmani et al., 2009), que no incluyen recomendaciones no farmacológicas en el manejo de la AR a pesar de los múltiples estudios llevados a cabo en esta última década que sustentan estas intervenciones.

Para el 2023, la ACR publicará la primera guía enfocada en el manejo integral del paciente con artritis reumática (“ACR Directrices para enfermedades físicas, psicosociales, intervenciones mente-cuerpo y nutricionales para la AR: un enfoque integrador del tratamiento”). Hasta la presente fecha, se ha difundido un resumen preliminar de la guía, en el que se anuncia la existencia de un consenso por parte de un panel de votación, en el que se menciona como única recomendación fuerte al ejercicio, mientras que se establecen como recomendaciones condicionales: el tipo de ejercicio, intervenciones de rehabilitación, intervenciones dietéticas e intervenciones integradoras adicionales (American College of Rheumatology, 2022).

La presente revisión sistemática muestra evidencia consistente para la complementación de los tratamientos convencionales con antirreumáticos. Los suplementos vitamínicos se caracterizan por no ser tóxicos, tener una tolerancia adecuada en dosis bajas o moderadas, son relativamente asequibles y poseen menos efectos secundarios y/o interacciones comparadas con otro tipo de tratamientos farmacológicos convencionalmente utilizados en la AR, como lo son

el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), FARMES de origen sintético o biológico (Harrison et al., 2020).

A pesar de que los resultados de esta revisión son favorables a la suplementación vitamínica, se requiere realizar más ECAs para definir con mayor claridad la dosis óptima de vitamina D para los pacientes con AR, así como los efectos adversos de la administración a largo plazo. En lo que respecta a la dosificación de vitamina, la postura de la Sociedad Endocrina de los EEUU es la única bibliografía que al momento propone un esquema focalizado para pacientes con comorbilidades que afectan la farmacocinética de la vitamina D, instituyendo que la suplementación debería ser 2 a 3 veces la dosis recomendada en un adulto promedio (600-1000 UI) (Holick et al., 2011).

Las guías internacionales como la NICE (por sus siglas en inglés The National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido) no definen hasta el momento los valores adecuados de vitamina D sérica en pacientes de diferentes edades, sexo, etnias o distintas enfermedades, así como en pacientes con AR establecida (National Institute for Health and Care Excellence, 2017).

5. 3. Limitaciones

La poca cantidad de publicaciones de ensayos clínicos sobre el tema constituyó una limitación en la elaboración de la presente revisión, además del número limitado de participantes.

Los limitados artículos incluidos en la revisión no permitieron la realización de un análisis de subgrupos, considerando otras características individuales relevantes de la población (Ej.

comorbilidades asociadas, niveles basales de 25 OH vitamina D, tiempo de suplementación vitamínica, la gravedad o duración de la enfermedad, la exposición a la luz solar de los participantes, etc.). Con esto, en definitiva, se podrían abstraer resultados más precisos a futuro, y en consecuencia, determinar una dosificación y tiempos de complementación vitamínica adecuados a las necesidades de cada paciente.

El alto riesgo de sesgo respecto al cegamiento de participantes, personal y evaluación de resultados en dos de los estudios seleccionados (El-Banna & Gado, 2020; Mukherjee et al., 2019); así como, el alto riesgo de sesgo en la ocultación de la asignación en el estudio de Mukherjee, et al., e informe selectivo de resultados en el ensayo de Soubrier et al., podría llegar a comprometer la confiabilidad de los datos reportados.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6. 1. Conclusiones

Los resultados de esta revisión sugieren que la vitamina D constituye una alternativa plausible y eficaz como coadyuvante de los tratamientos antirreumáticos estándar con FARME, mejorando parámetros clínicos como la actividad de la enfermedad (DAS-28) y el dolor (EVA). No obstante, no se tendría una repercusión en la actividad inflamatoria según el valor de la PCR.

De la misma manera, el tratamiento de una patología de características tan multifactoriales y complejas como lo supone la AR siempre requerirá de un abordaje multidisciplinario, en el que exista un acompañamiento por parte de especialistas en reumatología, pero también de personal que brinde una correcta asesoría nutricional para supervisar el cumplimiento del aporte diario de vitamina D en estos pacientes.

6. 2. Recomendaciones.

- La suplementación con vitamina D debe estar indicada con base a los niveles séricos de 25(OH) vitamina D de los pacientes candidatos a recibirla, de tal forma que no se emplee una terapia alternativa ineficaz e innecesaria.
- Aunque no se ha podido establecer todavía un nivel óptimo de 25-OH vitamina D para los pacientes con AR, se justifica provisoriamente el indicar la suplementación a esta población si sus niveles séricos son menores a 20-30 ng/ml, con la finalidad de prevenir una hipovitaminosis concurrente.
- La suplementación no se recomienda en pacientes que poseen contraindicaciones generales a la ingesta oral de vitamina D3 o sus variantes (reacción de hipersensibilidad,

síndrome de malabsorción, hipercalcemia, hipervitaminosis D, disfunción renal grave) (Feldman, 2005).

- A pesar de la falta de un análisis de subgrupos en este metanálisis, se podrían considerar como pautas de suplementación los criterios de inclusión que corresponden a la dosis de 50.000 UI semanales o un periodo superior a seis semanas, mismos que demostraron una mejoría significativa de la actividad clínica (DAS-28 y EVA). Sin embargo, la posología continuaría siendo inespecífica, y sólo sería aplicable a pacientes que cumplan las características de inclusión de esta revisión.
- Es importante realizar modificaciones saludables al estilo de vida. La adición de esquemas dietarios equilibrados y ricos en ácidos grasos omega (ω 3 y 6); así como la realización de actividad física mediante ejercicios aeróbicos y de resistencia, han demostrado ser pautas efectivas para complementar al tratamiento antirreumático no farmacológico (Chehade et al., 2019).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Adami, G., Rossini, M., Bogliolo, L., Cantatore, F. P., Varenna, M., Malavolta, N., del Puente, A., Muratore, M., Orsolini, G., Gatti, D., & Viapiana, O. (2019). An exploratory study on the role of vitamin D supplementation in improving pain and disease activity in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 29(6), 1059–1062.
<https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1532622>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, 320(13), 1360–1372. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.13103>
- American College of Rheumatology. (2022). *Guideline for Exercise, Rehabilitation, Diet, and Additional Integrative Interventions for Rheumatoid Arthritis*. 2022 American College of Rheumatology (ACR) . <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Integrative-RA-Treatment-Guideline-Summary.pdf>
- Aryaeian, N., Hadidi, M., Mahmoudi, M., Asgari, M., Hezaveh, Z. S., & Sadehi, S. K. (2021). The effect of black barberry hydroalcoholic extract on immune mediators in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Phytotherapy Research : PTR*, 35(2), 1062–1068. <https://doi.org/10.1002/PTR.6874>
- Aryaeian, N., Shahram, F., Mahmoudi, M., Tavakoli, H., Yousefi, B., & Arablou, T. (2019). The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Gene*, 698, 179–185.
<https://doi.org/10.1016/J.GENE.2019.01.048>

- Aslam, M. M., John, P., Bhatti, A., Jahangir, S., & Kamboh, M. I. (2019). Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3494937>
- Bagheri-Hosseiniabadi, Z., Imani, D., Yousefi, H., & Abbasifard, M. (2020). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 39(12), 3555–3569. <https://doi.org/10.1007/S10067-020-05143-Y>
- Balsa, A. (2011). Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatología Clínica*, 6(SUPPL. 3), 12–15. <https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2010.10.006>
- Bellan, M., Sainaghi, P. P., & Pirisi, M. (2017). Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 155–168. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_13
- Buondonno, I., Rovera, G., Sassi, F., Rigoni, M. M., Lomater, C., Parisi, S., Pellerito, R., Carlo Isaia, G., & D'Amelio, P. (2017). Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0178463>
- Cannarella, L. A. T., Mari, N. L., Alcântara, C. C., Iryioda, T. M. V., Costa, N. T., Oliveira, S. R., Lozovoy, M. A. B., Reiche, E. M. V., Dichi, I., & Simão, A. N. C. (2021). Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 89. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2021.111282>

- Caraba, A., Crişan, V., Romoşan, I., Mozoş, I., & Murariu, M. (2017). Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Disease Markers*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5241012>
- Cecchetti, S., Tatar, Z., Galan, P., Pereira, B., Lambert, C., Mouterde, G., Sutton, A., Soubrier, M., & Dougados, M. (2016). Prevalence of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis and association with disease activity and cardiovascular risk factors: data from the COMEDRA study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(6), 984–990. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10116>
- Chandrashekara, S., & Patted, A. (2017). Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(7), 825–831. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12770>
- Chapoval, S., Dasgupta, P., Dorsey, N. J., & Keegan, A. D. (2010). Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6. *Journal of Leukocyte Biology*, 87(6), 1011–1018. <https://doi.org/10.1189/JLB.1209772>
- Charoenngam, N. (2021). Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/IJMS221910659>
- Chehade, L., Jaafar, Z. A., el Masri, D., Zmerly, H., Kreidieh, D., Tannir, H., Itani, L., & el Ghoch, M. (2019). Lifestyle Modification in Rheumatoid Arthritis: Dietary and Physical Activity Recommendations Based on Evidence. *Current Rheumatology Reviews*, 15(3), 209–214. <https://doi.org/10.2174/1573397115666190121135940>

- Craig, E. T., Perin, J., Zeger, S., Curtis, J. R., Bykerk, V. P., Bingham, C. O., & Bartlett, S. J. (2020). What does the patient global health assessment in RA really tell us? Contribution of specific dimensions of health-related quality of life. *Arthritis Care & Research*, 72(11), 1571. <https://doi.org/10.1002/ACR.24073>
- Cramp, F., Hewlett, S., Almeida, C., Kirwan, J. R., Choy, E. H. S., Chalder, T., Pollock, J., & Christensen, R. (2013). Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008322.PUB2>
- Cruyssen, B. vander, Looy, S. van, Wyns, B., Westhovens, R., Durez, P., Bosch, F. van den, Veys, E. M., Mielants, H., Clerck, L. de, Peretz, A., Malaise, M., Verbruggen, L., Vastesaeger, N., Geldhof, A., Boullart, L., & Keyser, F. de. (2005). DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Research & Therapy*, 7(5), R1063. <https://doi.org/10.1186/AR1787>
- Cuschieri, S. (2019). The CONSORT statement. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 13(Suppl 1), S27. https://doi.org/10.4103/SJA.SJA_559_18
- Dawczynski, C., Dittrich, M., Neumann, T., Goetze, K., Welzel, A., Oelzner, P., Völker, S., Schaible, A. M., Troisi, F., Thomas, L., Pace, S., Koeberle, A., Werz, O., Schlattmann, P., Lorkowski, S., & Jahreis, G. (2018). Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(2), 494–504. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2017.02.021>

- de la Torre Lossa, P., Moreno Álvarez, M., González Guzmán, M. del C., López Martínez, R., & Ríos Acosta, C. (2020). Vitamin D is not useful as a biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis. *Reumatologia Clinica*, *16*(2 Pt 1), 110–115.
<https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2018.02.016>
- de Rycke, L., Peene, I., Hoffman, I. E. A., Kruithof, E., Union, A., Meheus, L., Lebeer, K., Wyns, B., Vincent, C., Mielants, H., Boullart, L., Serre, G., Veys, E. M., & de Keyser, F. (2004). Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *63*(12), 1587.
<https://doi.org/10.1136/ARD.2003.017574>
- Dedmon, L. E. (2020). The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *59*(10), 2661–2670. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA232>
- Dessein, P. H. (2013). Vitamin D replacement therapy: a promising adjunct in cardiovascular risk management among patients with rheumatoid arthritis? *The Journal of Rheumatology*, *40*(9), 1463–1465. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.130763>
- Dhaon, P., Das, S. K., Srivastava, R., & Dhakad, U. (2018). Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *21*(11), 1933–1939.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13110>
- Dynamed. (2019). *Rheumatoid Arthritis (RA)*. Dynamed EBSCO.
<https://dynamed.puce.elogim.com/condition/rheumatoid-arthritis-ra>

el Miedany, Y., Abu-Zaid, M. H., el Gaafary, M., Mansour, M., Fathy, N., Hassan, W.,
Mortada, M., Eissa, M., Tabra, S. A., Galal, S., Foad, N., Ibrahim, R. A., Medhat, B., el
Olemy, G., Adel, Y., Ghaleb, R., Saber, S., & GadAllah, N. (2022). Egyptian guidelines
for the treatment of Rheumatoid Arthritis — 2022 update. *Egyptian Rheumatology and
Rehabilitation 2022 49:1*, 49(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S43166-022-00153-X>

El-Banna, H. S., & Gado, S. E. (2020). Vitamin D: does it help Tregs in active rheumatoid
arthritis patients. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16(8), 847–853.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1805317>

Entezami, P., Fox, D. A., Clapham, P. J., & Chung, K. C. (2011). Historical Perspective on the
Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clinics*, 27(1), 1.
<https://doi.org/10.1016/J.HCL.2010.09.006>

Esalatmanesh, K., Jamali, A., Esalatmanesh, R., Soleimani, Z., Khabbazi, A., & Malek
Mahdavi, A. (2022). Effects of N-acetylcysteine supplementation on disease activity,
oxidative stress, and inflammatory and metabolic parameters in rheumatoid arthritis
patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Amino Acids*, 54(3), 433–
440. <https://doi.org/10.1007/S00726-022-03134-8>

Esalatmanesh, K., Loghman, A., Esalatmanesh, R., Soleimani, Z., Khabbazi, A., Mahdavi, A.
M., & Mousavi, S. G. A. (2021). Effects of melatonin supplementation on disease
activity, oxidative stress, inflammatory, and metabolic parameters in patients with
rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical
Rheumatology*, 40(9), 3591–3597. <https://doi.org/10.1007/S10067-021-05670-2>

- Fang, Z., Lv, J., Wang, J., Qin, Q., He, J., Wang, M., Zhou, G., Liu, G., Zhong, F., Zheng, Y., Lan, H. Y., & Wang, Q. (2020). C-Reactive Protein Promotes the Activation of Fibroblast-Like Synoviocytes From Patients With Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00958>
- Feldman, D. P. J. G. (2005). Regulation of Immune Responses by Vitamin D Receptor Ligands. In *Vitamin D.: Vol. Volume 1* (2nd Edition). ELSEVIER.
- Fenton, S. A. M., van Zanten, J. J. C. S. V., Duda, J. L., Metsios, G. S., & Kitas, G. D. (2018). Sedentary behaviour in rheumatoid arthritis: definition, measurement and implications for health. *Rheumatology (Oxford, England)*, *57*(2), 213–226. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEX053>
- Ferro, M., Charneca, S., Dourado, E., Guerreiro, C. S., & Fonseca, J. E. (2021). Probiotic Supplementation for Rheumatoid Arthritis: A Promising Adjuvant Therapy in the Gut Microbiome Era. *Frontiers in Pharmacology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.711788>
- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, *73*(7), 924–939. <https://doi.org/10.1002/ACR.24596/ABSTRACT>
- Franco, A. S., Freitas, T. Q., Bernardo, W. M., & Pereira, R. M. R. (2017). Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic

diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(23).

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007024>

Garcia, S., Fernandes, B. M., Pinheiro, F. O., Rato, M., Fonseca, D., Martins, A., Oliveira, D.

S., Martins, F. R., Terroso, G., Bernardes, M., & Costa, L. (2021). POS0100 VITAMIN

D LEVEL IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS STARTING A BIOLOGIC

DISEASE-MODIFYING DRUG AND ITS CORRELATION WITH DISEASE

ACTIVITY AND RESPONSE TO TREATMENT. *Annals of the Rheumatic Diseases*,

80(Suppl 1), 260–260. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-EULAR.1172>

Giannini, D., Antonucci, M., Petrelli, F., Bilia, S., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2020). One year

in review 2020: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental*

Rheumatology, 38(3), 387–397. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15504>

Gkiouras, K., Grammatikopoulou, M. G., Myrogiannis, I., Papamitsou, T., Rigopoulou, E. I.,

Sakkas, L. I., & Bogdanos, D. P. (2022). Efficacy of n-3 fatty acid supplementation on

rheumatoid arthritis' disease activity indicators: a systematic review and meta-analysis of

randomized placebo-controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–

15. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2104210>

Global Burden of Diseases. (2019). *VizHub - GBD Compare, Rheumatoid Arthritis Statistics*

DALYs and YLDs. BGD Compare. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

Guan, Y., Hao, Y., Guan, Y., Bu, H., & Wang, H. (2020). The Effect of Vitamin D

Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.596007>

- Gwinnutt, J. M., Verstappen, S. M., & Humphreys, J. H. (2020). The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 34(2).
<https://doi.org/10.1016/J.BERH.2020.101562>
- Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. *European Spine Journal : Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 15 Suppl 1(Suppl 1).
<https://doi.org/10.1007/S00586-005-1044-X>
- Hahn, J., Cook, N. R., Alexander, E. K., Friedman, S., Walter, J., Bubes, V., Kotler, G., Lee, I. M., Manson, J. A. E., & Costenbader, K. H. (2022). Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*, 376. <https://doi.org/10.1136/BMJ-2021-066452>
- Hamidi, Z., Aryaeian, N., Abolghasemi, J., Shirani, F., Hadidi, M., Fallah, S., & Moradi, N. (2020). The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research : PTR*, 34(7), 1650–1658.
<https://doi.org/10.1002/PTR.6633>
- Hansen, K. E., Bartels, C. M., Gangnon, R. E., Jones, A. N., & Gogineni, J. (2014). An Evaluation of High-Dose Vitamin D for Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 20(2), 112.
<https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000072>

- Harrison, S. R., Li, D., Jeffery, L. E., Raza, K., & Hewison, M. (2020). Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified Tissue International*, 106(1), 58–75. <https://doi.org/10.1007/S00223-019-00577-2>
- Hartling, L., Hamm, M., Milne, A., Vandermeer, B., Santaguida, P. L., Ansari, M., Tsertsvadze, A., Hempel, S., Shekelle, P., & Dryden, D. M. (2012). *Guidelines for Risk of Bias Assessments*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92290/>
- Hazlewood, G. S., Pardo Pardo, J., Barnabe, C., Schieir, O., Barber, C. E. H., Proulx, L., Richards, D. P., Tugwell, P., Bansback, N., Akhavan, P., Bombardier, C., Bykerk, V., Jamal, S., Khraishi, M., Taylor-Gjevre, R., Thorne, J. C., Agarwal, A., & Pope, J. E. (2022). Canadian Rheumatology Association living guidelines for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *The Journal of Rheumatology*, jrheum.220209. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.220209>
- Herly, M., Stengaard-Pedersen, K., Vestergaard, P., Østergaard, M., Junker, P., Hetland, M. L., Hørslev-Petersen, K., & Ellingsen, T. (2018). The D-vitamin metabolite 1,25(OH)₂D in serum is associated with disease activity and Anti-Citrullinated Protein Antibodies in active and treatment naïve, early Rheumatoid Arthritis Patients. *Scandinavian Journal of Immunology*, 88(3). <https://doi.org/10.1111/SJI.12704>
- Higgins, J., & Thomas, J. (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions / Cochrane Training*. Cochrane Training. Version 6.3. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- 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. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of

vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930.

<https://doi.org/10.1210/JC.2011-0385>

Ilchovska, D. (Daisy), & Barrow, D. M. (2021). An Overview of the NF-kB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-kB ligand RANKL and related nutritional interventions. *Autoimmunity Reviews*, 20(2).

<https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2020.102741>

Ishikawa, L. L. W., Colavite, P. M., Fraga-Silva, T. F. de C., Mimura, L. A. N., França, T. G. D., Zorzella-Pezavento, S. F. G., Chiuso-Minicucci, F., Marcolino, L. D., Penitenti, M., Ikoma, M. R. V., & Sartori, A. (2017). Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 52(3), 373–388.

<https://doi.org/10.1007/S12016-016-8577-0>

Ito, H., Nishida, K., Kojima, T., Matsushita, I., Kojima, M., Hirata, S., Kaneko, Y., Kishimoto, M., Kohno, M., Mori, M., Morinobu, A., Murashima, A., Seto, Y., Sugihara, T., Tanaka, E., Nakayama, T., Yamanaka, H., Kawahito, Y., & Harigai, M. (2022). Non-Drug and Surgical Treatment Algorithm and Recommendations for the 2020 Update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis - Secondary Publication. *Modern Rheumatology*.

<https://doi.org/10.1093/MR/ROAC019>

Karimi, A., Azar, P. S., Kadkhodayi, M., Tandorost, A., Vajdi, M., Shoorei, H., & Farhangi, M. A. (2022). A comprehensive insight into effects of resveratrol on molecular

mechanism in rheumatoid arthritis: A literature systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(8), 827–843. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14356>

Khoja, S. O., El-Miedany, Y., Iyer, A. P., Bahlas, S. M., Balamash, K. S., & Elshal, M. F. (2018). Associations of Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Genotypes with Patient-Reported Outcome/Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Laboratory*, 64(1), 51–58. <https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2017.170610>

Kou, H., Qing, Z., Guo, H., Zhang, R., & Ma, J. (2022). Effect of vitamin E supplementation in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/S41430-022-01148-9>

Letarouilly, J. G., Sanchez, P., Nguyen, Y., Sigaux, J., Czernichow, S., Flipo, R. M., Sellam, J., & Daien, C. (2020). Efficacy of Spice Supplementation in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Nutrients*, 12(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/NU12123800>

Li, C., Yin, S., Yin, H., Cao, L., Zhang, T., & Wang, Y. (2018). Efficacy and Safety of 22-Oxa-Calcitriol in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Phase II Trial. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24, 9127–9135. <https://doi.org/10.12659/MSM.911628>

Liao, C. de, Chen, H. C., Huang, S. W., & Liou, T. H. (2022). Exercise therapy for sarcopenia in rheumatoid arthritis: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, 36(2), 145–157. <https://doi.org/10.1177/02692155211035539>

- Lin, J., Liu, J., Davies, M. L., & Chen, W. (2016). Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *11*(1), e0146351. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0146351>
- Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, *9*(4). <https://doi.org/10.3390/CELLS9040880>
- Liu, L., Liu, S., Wang, C., Guan, W., Zhang, Y., Hu, W., Zhang, L., He, Y., Lu, J., Li, T., Liu, X., Xuan, Y., & Wang, P. (2019). Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, *25*(5), 197–202. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000810>
- Luqmani, R., Hennell, S., Estrach, C., Basher, D., Birrell, F., Bosworth, A., Burke, F., Callaghan, C., Candal-Couto, J., Fokke, C., Goodson, N., Homer, D., Jackman, J., Jeffreson, P., Oliver, S., Reed, M., Sanz, L., Stableford, Z., Taylor, P., ... Wilkinson, M. (2009). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford, England)*, *48*(4), 436–439. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEN450A>
- Mateen, S., Moin, S., Shahzad, S., & Khan, A. Q. (2017). Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLOS ONE*, *12*(6), e0178879. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0178879>

- McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, 389(10086), 2328–2337.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
- Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R., Cerhan, J. R., Criswell, L. A., & Saag, K. G. (2004). Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and Rheumatism*, 50(1), 72–77.
<https://doi.org/10.1002/ART.11434>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2016). *Artritis Reumatoidea, Guía de Practica Clínica (GPC)*. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC_Artitis_Reumatoide.pdf
- Mukherjee, D., Lahiry, S., Thakur, S., & Chakraborty, D. S. (2019). Effect of 1,25 dihydroxy vitamin D3 supplementation on pain relief in early rheumatoid arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(2), 517.
https://doi.org/10.4103/JFMPC.JFMPC_446_18
- Nachvak, S. M., Alipour, B., Mahdavi, A. M., Aghdashi, M. A., Abdollahzad, H., Pasdar, Y., Samadi, M., & Mostafai, R. (2019). Effects of coenzyme Q10 supplementation on matrix metalloproteinases and DAS-28 in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Rheumatology*, 38(12), 3367–3374. <https://doi.org/10.1007/S10067-019-04723-X>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017, August). *Overview / Vitamin D: supplement use in specific population groups / Guidance / NICE*.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>

Nguyen, Y., Sigaux, J., Letarouilly, J. G., Sanchez, P., Czernichow, S., Flipo, R. M., Soubrier, M., Semerano, L., Seror, R., Sellam, J., & Daïen, C. (2020). Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, *13*(1), 1–17.
<https://doi.org/10.3390/NU13010107>

Nikiphorou, E., Radner, H., Chatzidionysiou, K., Desthieux, C., Zabalán, C., van Eijk-Hustings, Y., Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Askling, J., & Gossec, L. (2016). Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Research & Therapy*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-016-1151-6>

Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(2). <https://doi.org/10.1093/AJCN/88.2.491S>

Philippou, E., Petersson, S. D., Rodomar, C., & Nikiphorou, E. (2021). Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutrition Reviews*, *79*(4), 410–428. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUAA033>

Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *51*(1), 219–229.
<https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRT.2020.11.005>

Pourhabibi-Zarandi, F., Rafraf, M., Zayeni, H., Asghari-Jafarabadi, M., & Ebrahimi, A. A. (2022). Effects of curcumin supplementation on metabolic parameters, inflammatory factors and obesity values in women with rheumatoid arthritis: A randomized, double-

blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research : PTR*, 36(4), 1797–1806.

<https://doi.org/10.1002/PTR.7422>

Public Health England. (2007). *The Scientific Advisory Committee on Nutrition update on current evidence on Vitamin D*. SACN Update on Vitamin D - 2007.

<https://www.gov.uk/government/publications/sacn-update-on-vitamin-d-2007>

Raad, T., Griffin, A., George, E. S., Larkin, L., Fraser, A., Kennedy, N., & Tierney, A. C.

(2021). Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(10).

<https://doi.org/10.3390/NU13103506>

Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview.

Cells, 10(11). <https://doi.org/10.3390/CELLS10112857>

Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Valle, H. B. del. (2011). Dietary Reference

Intakes for Calcium and Vitamin D. *Institute of Medicine (US) Committee to Review*

Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. <https://doi.org/10.17226/13050>

Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis.

Journal of Autoimmunity, 110, 102400. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2019.102400>

Schönenberger, K. A., Schüpfer, A. C., Gloy, V. L., Hasler, P., Stanga, Z., Kaegi-braun, N., &

Reber, E. (2021). Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(12).

<https://doi.org/10.3390/NU13124221>

- Sharma, D., Chaubey, P., & Suvarna, V. (2021). Role of natural products in alleviation of rheumatoid arthritis-A review. *Journal of Food Biochemistry*, 45(4).
<https://doi.org/10.1111/JFBC.13673>
- Sigaux, J., Mathieu, S., Nguyen, Y., Sanchez, P., Letarouilly, J. G., Soubrier, M., Czernichow, S., Flipo, R. M., Sellam, J., & Daien, C. (2022). Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acid supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-022-02781-2>
- Singh, J. A., Christensen, R., Wells, G. A., Suarez-Almazor, M. E., Buchbinder, R., Lopez-Olivo, M. A., Ghogomu, E. T., & Tugwell, P. (2009). A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 181(11), 787–796. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.091391>
- Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O'Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., ... McAlindon, T. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 68(1), 1–25.
<https://doi.org/10.1002/ACR.22783>
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M.

H., Buttgereit, F., Caporali, R., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), S685–S699. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-216655>

Souberbielle, J. C., Body, J. J., Lappe, J. M., Plebani, M., Shoenfeld, Y., Wang, T. J., Bischoff-Ferrari, H. A., Cavalier, E., Ebeling, P. R., Fardellone, P., Gandini, S., Gruson, D., Guérin, A. P., Heickendorff, L., Hollis, B. W., Ish-Shalom, S., Jean, G., von Landenberg, P., Largura, A., ... Zittermann, A. (2010). Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews*, 9(11), 709–715. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2010.06.009>

Soubrier, M., Lambert, C., Combe, B., Gaudin, P., Thomas, T., Sibia, J., Dougados, M., & Dubost, J. J. (2018). A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(6), 1056–1060. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12453>

Tiwari, V., Jandu, J. S., & Bergman, M. J. (2022). Rheumatoid Factor. *Measuring Immunity: Basic Science and Clinical Practice*, 187–192. <https://doi.org/10.1016/B978-012455900-4/50276-2>

Tomic-Smiljanic, M., Vasiljevic, D., Lucic-Tomic, A., Andjelkovic, N., Jakovljevic, V., Bolovich, S., & Veselinovic, M. (2019). Influence of different supplementation on

platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 38(9), 2443–2450. <https://doi.org/10.1007/S10067-019-04569-3>

van Riel, P. L. C. M., & Renskers, L. (2016). The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, 40–44. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11135>

van Vollenhoven, R. F. (2016). New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, 45(6 Pt 2), e179–e192. <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2016.05.004>

Weinblatt, M. E., Bathon, J. M., Kremer, J. M., Fleischmann, R. M., Schiff, M. H., Martin, R. W., Baumgartner, S. W., Park, G. S., Mancini, E. L., & Genovese, M. C. (2011). Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, 63(3), 373–382. <https://doi.org/10.1002/ACR.20372>

Wolfe, F., & Michaud, K. (2007, August 30). *Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy.* | *The Journal of Rheumatology*. The Journal of Rheumatology. <https://www.jrheum.org/content/34/8/1674.long>

Wu, J., Dong, J., Li, S., Luo, J., Zhang, Y., Liu, H., Ni, Y., Li, X., Zhou, J., Yang, H., Xie, Q., Jiang, X., Wang, T., Wang, P., Zeng, F., Chu, Y., Yang, J., & Zeng, F. (2020). The Role of Vitamin D in Combination Treatment for Patients With Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.00312>

Yale, S. H., Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaiksow, F., & Mazza, J. J. (2016).

Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. 115(6).

Yang, W. ming, Zhang, W. heng, Ying, H. qun, Xu, Y. mei, Zhang, J., Min, Q. hua, Huang,

B., Lin, J., Chen, J. juan, & Wang, X. zhong. (2018). Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *International*

Immunopharmacology, 62, 293–298. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2018.07.007>

Yashasvi, B., Singh, P., Agrawal, P., & Saini, H. (2022). Efficacy of Vitamin D

Supplementation among Newly Diagnosed Cases of Rheumatoid Arthritis Proposed to be Managed by Methotrexate Monotherapy: A Randomised Controlled Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.*

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/58232.16837>

Yesil, H., Sungur, U., Akdeniz, S., Gurer, G., Yalcin, B., & Dundar, U. (2018). Association

between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(2), 431–439.

<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13160>

ANEXOS.

ANEXO 1: Tabla de exámenes excluidos.

Autor y Año de Publicación	Título del Estudio	Motivo de Exclusión
(Wu et al., 2020)	The Role of Vitamin D in Combination Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis	No cumple con el criterio de ser un ensayo clínico aleatorizado, es un estudio retrospectivo observacional.
(Hahn et al., 2022)	Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial	Tiene como objetivo principal valorar el impacto de la suplementación con vitamina D y Omega 3, en el riesgo futuro de desarrollar una enfermedad autoinmune, mediante la determinación de la incidencia de estas patologías a lo largo de 5 años.
(Chandrashekara & Patted, 2017)	Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study	Carece de un grupo control para comparar la intervención. El estudio tiene como objetivo suplementar con Vitamina D a pacientes con artritis reumática, niveles séricos disminuidos de vitamina D (< 20 ng/ml) y alta actividad de la enfermedad (DAS-28 >2.6). Tras un periodo de 3 meses, se evalúa la eficacia de la suplementación en parámetros que valoran la actividad de la enfermedad sin comparar la intervención con un grupo control.
(Adami et al., 2019)	An exploratory study on the role of vitamin D supplementation in improving pain and disease activity in rheumatoid arthritis.	Carece de un grupo control para comparar la intervención. Los pacientes con artritis reumática incluidos en el estudio reciben suplementación con vitamina D y se evalúa el impacto de dicha suplementación sobre parámetros de la actividad de la enfermedad, considerando si existe alguna diferencia en dependencia de los valores de vitamina d séricos iniciales (niveles < 20 ng/ml o ≥ 20 ng/ml). No obstante, no compara la intervención con un grupo control.

(Khoja et al., 2018)	Associations of Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Genotypes with Patient-Reported Outcome/Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis	Artículo no disponible para libre lectura. Además, en el resumen disponible se especifica que su objetivo es principalmente determinar la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D y los polimorfismos del VDR en pacientes con AR y su asociación con la actividad de la enfermedad. Por tanto, no valora la eficacia de la suplementación de la vitamina D en la actividad de la enfermedad.
----------------------	--	---

ANEXO 2: Tablas del Riesgo de Sesgo de los estudios seleccionados (extraído de RevMan Versión 5.4.1)

Buondonno 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Cita: "The randomization was done by computer generated tables to allocate treatments" (Buondonno, 2017). Comentario: Se describe explícitamente el uso de secuencias aleatorias por computadora.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Cita: "The randomization was done by computer generated tables to allocate treatments." (Buondonno, 2017). Comentario: Probablemente realizado.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "Randomization was done by the principal investigator, patients were enrolled by participants in the study, lab measurement and statistical analyses were done in blind to treatment" (Buondonno, 2017) Comentario: Se describe que este es un estudio aleatorizado controlado de doble ciego.

Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	<p>Cita: "The effect of administration of cholecalciferol on clinical and laboratory parameters was subsequently evaluated, by a parallel, randomized double blind, placebo controlled trial." (Buondonno, 2017).</p> <p>Comentario: Se detalla que se ocultó la identidad del grupo de tratamiento a los evaluadores de resultados, después de su asignación de tratamiento a través de la aleatorización.</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	<p>Cita: "3 patients did not come back to the follow up visit due to personal problems, physician were asked to register any adverse event, and to judge if such event may be related to cholecalciferol. None of the patients experienced adverse events. Data from patients dropped out were considered for the comparison with healthy controls, but not on the second part of the study." (Buondonno, 2017).</p> <p>Comentario: Más del 90% de los pacientes inscritos están incluidos en el análisis Y los retiros y los motivos de los retiros se equilibran entre los grupos y parecen no estar relacionados con el resultado.</p>
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	<p>Comentario: Se informaron todos los resultados primarios preespecificados del estudio: DAS-28, PCR, EVA, VSG, HAQ, GH, 25-OH vitamina D, Lineas celulares TCD4, precursores de osteoclastos y citocinas proinflamatorias".</p>
Other bias	Low risk	<p>Comentario: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.</p>

El-Banna 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Cita: "This study is a randomized, non-blinded interventional study. Randomization occurred at baseline" (El-Banna 2020). Comentario: La descripción solo incluye 'aleatorio', o 'generado aleatoriamente'. No se especifica metodológicamente cómo se realizó la aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Comentario: El método de ocultación no se describe.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Cita "This study is a randomized, non-blinded interventional study." (El-Banna 2020).
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Cita: "This study is a randomized, non-blinded interventional study. Randomization occurred at baseline" (El-Banna 2020).
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: No faltan datos de resultados, todos fueron documentados.

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: El protocolo del estudio se encuentra habilitado y los resultados preespecificados del estudio que son de interés en la revisión fueron debidamente informados.
Other bias	Low risk	Comentario: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo. No declara financiamiento por parte de entidades comprometidas bajo conflicto de intereses.

Li 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Cita: "Patients were subjected to simple randomization (1: 1: 1), double-blind study. The software to generate a random sequence was OpenEpi 3.01-English" (Li, 2018). Comentario: Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de secuencias mediante un generador de números aleatorios por computadora.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Cita: "Blinding was performed by prefilled envelopes" (Li, 2018). Comentario: Se describe el uso de sobres cerrados, numerados secuencialmente.

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "Patients were subjected to simple randomization (1: 1: 1), double-blind study" (Li, 2018).
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Comentario: Se aseguró el cegamiento de los participantes y del personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: No faltan datos de resultados primarios ni secundarios.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: Los resultados se encuentran descritos en métodos y fueron informados en su totalidad en la sección de resultados. El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés en la revisión se informaron de la manera preespecificada.
Other bias	Low risk	Comentario: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Mukherjee 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Cita: "Eligible patients (n = 150) were then randomized using on site computergenerated block randomization schedule in blocks of 4." (Mukherjee 2019). Comentario: Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de secuencias mediante un generador de números aleatorios por computadora.
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Comentario: Los participantes o los investigadores que inscriban a los participantes posiblemente podrían prever las asignaciones debido a que la característica metodológica del estudio responde a un modelo abierto, sin doble ciego.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Cita: "The study was designed as 8week, parallel, openlabel, randomized trial" (Mukherjee 2019).
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Cita: "The study was designed as 8 week, parallel, openlabel, randomized trial" (Mukherjee 2019).
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: Los resultados reportados son acordes a los objetivos de evaluación inicialmente propuestos en el estudio.

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés en la revisión se informaron de la manera preespecificada.
Other bias	Low risk	Comentario: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Soubrier 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Cita: "Patients were randomised according to a 1:1 ratio to receive either vitD (100,000IU vial) or placebo" (Soubrier 2018). Comentario: Información insuficiente sobre el proceso de generación de secuencias. En el estudio la descripción solo incluye que se 'aleatorizó' la selección.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Comentario: El método de ocultación no se describe con suficiente detalle para permitir un juicio definitivo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "For these reasons, we implemented a double-blind randomised placebo controlled 24-week study" (Soubrier 2018). Comentario: Se indica explícitamente que el estudio responde a un modelo de doble ciego.

Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Cita: "For these reasons, we implemented a double-blind randomised placebo controlled 24-week study" (Soubrier 2018). Comentario: Se detalla que se ocultó la identidad del grupo de tratamiento a los evaluadores de resultados, después de su asignación de tratamiento a través de la aleatorización.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: Más del 90% de los pacientes inscritos están incluidos en el análisis Y los retiros y los motivos de los retiros se equilibran entre los grupos y parecen no estar relacionados con el resultado. Aparentemente uno de los participantes perteneciente al grupo experimental abandonó la investigación; no obstante, no se reportan o explican los motivos de su deserción.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Comentario: Uno o más resultados de interés en la revisión se informan de forma incompleta, en particular con los relativos a los resultados secundarios (DAS-28 VSG, DAS-28 PCR, EVA, VSG, PCR, etc).
Other bias	Low risk	Comentario: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo(33) (34).

Yashasvi 2022

Bias	Authors judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Cita: "...a total of 100 patients were included in the study and were randomised to one of the following two groups using computerised random number tables" (Yashasvi, 2022). Comentario: Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de secuencias mediante un generador de números aleatorios por computadora.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Comentario: El método de ocultación no se describe con suficiente detalle para permitir un juicio definitivo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Comentario: El método de ocultación no se describe con suficiente detalle para permitir un juicio definitivo.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Comentario: El método de ocultación no se describe con suficiente detalle para permitir un juicio definitivo.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: No faltan datos de resultados, todos fueron reportados de acuerdo a los objetivos propuestos inicialmente en el estudio.

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés en la revisión se informaron de la manera preespecificada.
Other bias	Low risk	Comentario: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

ANEXO 3: Lista de comprobación CONSORT 2010 de cada uno de los estudios seleccionados.



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado
BUONDONNO, ET AL 2017.

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
¿Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	1
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	1-2
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	2-3
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	3
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	3
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	3
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	3
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	3
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	5
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	6-7
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	-
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	3
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	-
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	5
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	5
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	5
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Página nº 1

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	5
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	5
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	6
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	6
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	3
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	7
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	7
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	7
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	7-9
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	5
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	15
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	14
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	14
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	3
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	3
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	-

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbariales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado
YASHASVI, ET AL 2022.

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	1
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	1
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	1
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	1
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	1
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	1
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	1
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	2
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	1-2
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	2
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	2
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	2
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	-
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	2
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	-
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	-
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	2
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	2
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	2
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	-
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	1
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	2
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	2
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	3
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	-
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	-
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	3
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	3
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	3
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	1
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	1
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	3

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herboles y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado * SOUBRIER, ET AL 2018

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	1
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	1
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	2-3
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	1
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	2
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	2
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	3
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	3
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	3
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	3
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	-
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	-
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	-
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	3
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	-
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	3
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	3
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	3
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	3
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	-
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	-
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	-
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	-
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	3-4
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	4
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	-
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	5
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	4-5
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	4-5
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	3
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	3
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	5

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *
LI, ET AL 2018.

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	-
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	1
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	2
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	2
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	4
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	2
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	2
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	5
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	5
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	2-4
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	4
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	4
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	4
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	4
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	4
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	5
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	5
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	4
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	4
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	-
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	3
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	6
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	6
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	7
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	-
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	8
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	8
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	8
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	2
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	2
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	-

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *
MUKHERJEE, ET AL 2019.

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	-
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	1
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	2
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	2
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	2
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	2
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	2
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	2
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	2
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	2
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	2
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	2
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	-
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	-
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	-
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	2
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	2
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	2-3
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	3
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	2
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	4
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	4
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	4
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	4
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	5
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	5
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	3-5
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	3-5
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	2
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	2
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	5

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *
EL BANNA Y GANO, 2020.

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	-
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	5
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	6-8
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	5
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	7
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	8
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	7
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	7
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	8
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	-
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	-
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	-
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	-
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	-
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	-
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	9
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	-
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	7
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	-
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	-
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	20-21
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	-
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	20-21 23
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	-
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	-
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	8
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	13-14
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	13
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	10-12
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	5
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	5
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	14

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org