



**UNIVERSIDAD ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

VITAMINA D COMO BIOMARCADOR PARA EL ÍNDICE DE  
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE.  
HOSPITAL LUIS VERNAZA Y CERER, 2016-2017

**TÍTULO ACADÉMICO:**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

**AUTOR:** PAOLA DE LA TORRE LOSSA

**TUTOR:** DR. CARLOS RÍOS ACOSTA

SAMBORONDÓN, AGOSTO 2017

## **CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR**

Samborondón, 21 de agosto del 2017

Por medio del presente, yo Carlos Ríos Acosta, en calidad de tutor del trabajo de titulación sobre el tema **“VITAMINA D COMO BIOMARCADOR PARA EL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE. HOSPITAL LUIS VERNAZA Y CERER, 2016-2017”**, presentado por la estudiante Paola de la Torre Lossa egresada de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de junio del 2016 a junio del 2017 en el Hospital Luis Vernaza y Centro de Reumatología y Rehabilitación.

---

**Dr. Carlos Ríos Acosta**

Médico Reumatólogo

## **DEDICATORIA**

A mis padres, con su esfuerzo constante me han proporcionado la mejor educación. Papá, gracias por toda tu voluntad, sacrificio, constancia, protección, y por inculcarme la responsabilidad y perseverancia. Mamá, por siempre estar a mi lado, por confiar en mí e impulsarme alcanzar mis sueños, por ser mi mejor amiga. Han sido mi fuente de motivación, y por eso mi triunfo lleva sus nombres.

A mis hermanos, por todo su amor.

Y para quienes me han acompañado en este largo camino y que le regalan a mi vida algo de ellos.

## **RECONOCIMIENTO**

Agradezco sinceramente al Dr. Mario Moreno por su esfuerzo, dedicación y colaboración. Y al resto del personal del área de reumatología del hospital Luis Vernaza por su amabilidad y cooperación.

A mi asesor de tesis, al Dr. Carlos Ríos por su paciencia, criterio y guía. Y el Centro de Reumatología y Rehabilitación por su atención.

## ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1 .....	4
1.1.    Antecedentes .....	4
1.2.    Descripción del problema.....	5
1.3.    Justificación .....	7
1.4.    Objetivos generales y específicos .....	8
1.4.1.  Objetivo general.....	8
1.4.2.  Objetivos específicos .....	8
1.5.    Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.....	8
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO .....	10
2.1    Vitamina D.....	10
2.1.1.  Definición .....	10
2.1.2.  Fuentes de Vitamina D.....	10
2.1.3.  Metabolismo .....	11
2.1.4.  Funciones .....	12
2.2.    Artritis reumatoide .....	16
2.2.1.  Definición .....	16
2.2.2.  Fisiopatología .....	17
2.2.3.  Clínica.....	18
2.2.4.  Diagnóstico .....	19
2.2.5.  Evaluación de la actividad.....	23
2.3.    Artritis reumatoide y la vitamina D .....	24
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA .....	27
3.1.    Diseño de la investigación.....	27
3.1.1.  Tipo de investigación .....	27
3.1.2.  Alcance .....	27
3.1.3.  Lugar .....	27
3.1.4  Operacionalización de las variables.....	28
3.2.    Población y muestra.....	31
3.2.1.  Criterios de inclusión.....	31
3.2.2.  Criterios de exclusión.....	32

3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	32
3.4. Análisis estadístico.....	35
3.5. Aspectos éticos .....	36
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	38
4.1. Análisis de resultados .....	38
4.1.1. Características de los participantes de estudio .....	39
4.1.2. Relación entre niveles de vitamina D y Actividad de la Artritis reumatoide .....	42
4.2. Discusión de Resultados .....	47
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS .....	59

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación de AR 2010 ACR/EULAR.....	20
Tabla 2. Características Socio-demográficas, clínica y parámetros de laboratorio de los 100 pacientes con AR .....	39
Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de las principales manifestaciones extra-articulares en los 100 pacientes con AR .....	40
Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de medicamentos usados en los 100 pacientes con AR. ....	41
Tabla 5. Correlación de Spearman ( $\rho$ ) entre vitamina D sérica y DAS28.	42
Tabla 6. Relación de medias de vitamina D sérica entre los diferentes grupos según la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR.....	43
Tabla 7. Análisis univariado en relación a niveles séricos de vitamina D y características de los pacientes con AR. ....	45
Tabla 8. Media de niveles séricos de vitamina D y densitometría ósea ...	46
Tabla 9. Diferencia de medias de los valores de vitamina D sérica de acuerdo al uso de medicamentos modificadores de niveles de vitamina D .....	47

## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de los participantes del estudio .....	38
Gráfico 3. Diagrama de dispersión de vitamina D sérica y DAS 28. Se muestra línea de ajuste con IC 95% de la media. ....	42
Gráfico 2. Comparación de medias de niveles de vitamina D sérica entre los diferentes grupos según la actividad de la enfermedad por DAS 28. Barras de error muestran $\pm 1$ DE.....	43

## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Metabolismo de la Vitamina D. ....	11
Imagen 2. Efecto de la Vitamina D en las células del sistema inmune	15
Imagen 3. DAS 28 DAWN .....	34

## RESUMEN

La deficiencia de la vitamina D es común en la artritis reumatoide (AR) y podría ser uno de los factores ambientales relacionados con la actividad de la enfermedad. Reciente evidencia demuestra que la vitamina D interviene en la progresión de enfermedades inflamatorias, dada a sus actividades inmunomoduladoras. *Objetivo:* Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el índice de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Metodología:* Estudio transversal, analítico, retrospectivo realizado en la consulta externa del área de reumatología de dos centros diferentes. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas virtuales y se evaluó la actividad de la enfermedad con el DAS28 y el PCR como reactante de fase aguda. Los niveles de 25(OH)D se analizaron por inmunoensayo de electroquimioluminiscente. *Resultados:* Se estudiaron un total de 100 pacientes con AR. La media de vitamina D fue de  $32,9 \pm 11,5$  ng/ml, el 45% presentó insuficiencia de 25(OH)D y el 55% niveles normales, no se hallaron valores deficientes de vitamina D. De acuerdo al DAS28-PCR en moderada, baja y alta actividad se obtuvo una media de vitamina D de  $30,4 \pm 10,7$ ,  $31,9 \pm 10,7$ , y  $31,8 \pm 12,1$  ng/ml respectivamente. La actividad de la enfermedad y el nivel sérico de vitamina D no se correlacionaron significativamente  $p > 0,60$ . *Conclusiones:* No hubo correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad evaluada por DAS28-PCR. Tampoco se asociaron a otras variables determinantes a los niveles de vitamina D.

**Palabras claves:** Vitamina D, artritis reumatoide, inmunomodulador, actividad de la enfermedad, DAS28

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una prohormona esteroidea esencial, que participa principalmente en procesos fisiológicos que regulan el metabolismo fosfocálcico (1). Y actualmente su deficiencia ha sido vinculado con varias patologías como enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias y tasas de mortalidad en la población general (2).

La evaluación de la vitamina D se realiza por medio de la determinación de 25-hidroxivitamina D 25 (OH) D en la sangre (2). La concentración sérica de la misma depende de varios factores: exposición a la luz solar, edad, etnicidad, índice de masa corporal, uso de medicamentos (esteroides e inmunosupresores) así como suplementos alimenticios (3).

Recientemente se han descrito acciones no clásicas de la vitamina D, lo que indica que no solo regula el calcio y metabolismo del fósforo; sino que desempeña funciones inmunológicas y antiinflamatorias mediante el ajuste del crecimiento y diferenciación de macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B. A su vez promueve la inhibición del Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) y la generación de factores antiinflamatorios (IL-4 e IL-10) (4).

Dicha actividad antiinflamatoria ha atraído la atención a investigar su papel en la regulación de la progresión de enfermedades inflamatorias, demostrándose que tanto las actividades inmunomoduladoras directas e indirectas de la molécula afectan las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Además, puede ejercer efectos antiinflamatorios a través de la regulación de la biosíntesis de las moléculas pro inflamatorias en la vía de las prostaglandinas a través del potenciador de cadena ligera del factor nuclear Kappa de células activas (4).

Estas acciones pueden explicar las asociaciones entre los bajos niveles de Vitamina D y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, asma, Diabetes tipo 1 y lupus eritematoso sistémico.

La vitamina D se sintetiza a partir del colesterol en la piel (80-90%) bajo la luz solar y luego se metaboliza en una hormona D activa en el hígado, los riñones y las células inmunes / inflamatorias periféricas. Estos efectos endocrino-inmunes incluyen también las actividades coordinadas de la enzima activadora de la vitamina D, la 1-hidroxilasa (CYP27B1) y el receptor de vitamina D (VDR) en las células del sistema inmune en la mediación de las acciones intracrina y paracrina (5).

Un ritmo circanual de los niveles mínimos de vitamina D en invierno y picos en verano mostró correlación negativa con el estado clínico al menos en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Recientemente, el inicio de los síntomas de la artritis temprana durante el invierno o la primavera se han asociado con una mayor evidencia radiográfica de la progresión de la enfermedad a los 12 meses, posiblemente también están relacionados con los niveles séricos de vitamina D más bajos (6).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de carácter inflamatoria sistémica crónica caracterizada por sinovitis. La etiología y patogénesis aún no se han descrito con claridad, pero se conoce la intervención de muchos factores asociados. Se ha apoyado que la disminución de los niveles de 25 (OH) D puede estar asociado a un mayor riesgo para el desarrollo de AR (7,8). Por lo tanto su papel en la fisiopatología de la AR y la relación entre la deficiencia de la Vitamina D y la actividad de la enfermedad se ha discutido entre los profesionales de

salud e investigadores (9). No obstante algunos estudios han demostrado una correlación negativa significativa entre los niveles séricos de 25 (OH) D y la actividad de AR (8,10,11).

Por tanto, esta investigación busca determinar la relación entre los niveles séricos de 25 (OH) D y el índice de actividad de AR en la población de estudio. Con la finalidad de constituir un estudio piloto que permita el desarrollo de investigaciones posteriores que ayuden a la comprender la evolución de la patología en estudio.

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1. Antecedentes**

La AR afecta al 1% de la población aproximadamente con una mayor prevalencia en el género femenino. Es de etiología desconocida, pero se ha teorizado que está influenciada por diversos factores que desencadenan una respuesta de hipertrofia sinovial acompañado de inflamación crónica y destrucción asociada a manifestaciones extra articulares potenciales (12). Estudios previos han enunciado una asociación entre la 25 (OH) D y el índice de actividad de la AR (9,10).

Cutolo y cols., han descrito cambios en los niveles de concentración sérica de la 25 (OH) D y la intensificación de síntomas articulares en pacientes con AR, en referencia a una relación entre la disminución de 25 (OH) D y mayor actividad de la AR (5). En otro estudio, se correlacionó niveles de 25 (OH) D, diagnóstico de AR y clínica de los pacientes comparado con grupo control. Se encontró niveles significativamente más bajos de vitamina D en individuos con AR que aquellos que no tenían la enfermedad (3).

Otra investigación describe que una alta ingesta de Vitamina D se traduce en una relación inversa con la actividad de la enfermedad, con observación de linfocitos T reguladores y apoptosis de linfocitos T auto reactivos (13). Por otro lado, autores han determinado que la correlación entre las variables es negativa o no existe una asociación clara (8,14). Por ello, la división de opiniones ha atraído a la curiosidad y desarrollo de estudios para determinar la fisiopatología de la patología.

La definición de los niveles séricos deseables de 25 (OH) D ha sido un tema de debate reciente (15). En base a los requisitos básicos para una salud ósea, se definió como valor de corte 10ng/mL (25 nM/L); puesto que valores inferiores presentaron síntomas clínicos en estudios epidemiológicos. De igual forma valores entre 30- 10 ng/mL (25-50 nM/L) se consideran insuficientes. Según datos publicados, el 50-80% de la población general de Estados Unidos reporta niveles insuficientes de Vitamina D (16).

En Ecuador, se han realizados estudios que indican una descripción de la situación actual de la patología. Ríos y cols., reportó una descripción de características clínicas, inmunológicas y estado de actividad de pacientes con AR. Siendo la cohorte de pacientes más grande del país (17). Se encontró que las características clínicas no difieren de otras poblaciones.

## **1.2. Descripción del problema**

Se ha identificado que la AR constituye una enfermedad autoinmune inflamatoria con un compromiso sistémico. Su etiología es desconocida, pero se cree que implica la interacción entre factores genéticos y ambientales. Se ha reportado que la incidencia anual de AR es de alrededor de 40 por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 1% en caucásicos con una variación entre 0.1 % y 5%; siendo las mujeres más afectadas con una relación 3:1 frente a los hombres (18). La expectativa de vida es de 3.6% para mujeres y 1.7% para hombres (19).

Afecta a cualquier edad, con pico de inicio entre 50 a 75 años, y debido a las tasas consistentemente más altas en las mujeres, la prevalencia de AR en mujeres mayores de 65 años es de hasta el 5%. Esta patología, debido a la historia natural de su evolución puede afectar

considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que produce reducciones significativas de empleo, productividad y función con un consiguiente impacto económico negativo (20).

El curso de la enfermedad es variable. Aproximadamente el 20% de pacientes presentan enfermedad intermitente con periodos de exacerbación y un pronóstico relativamente bueno. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen enfermedad progresiva con una curso lento o rápido (21). La afectación dependerá del daño articular, estado físico funcional del individuo, la salud psicológica y la presencia de comorbilidades como enfermedades cardíacas, infecciones o linfomas. Además, aquellos que tienen AR pueden verse afectado negativamente por los fármacos empleados como tratamiento debido a sus efectos adversos.

Debido al daño producido tanto físico como la calidad de vida de estos pacientes, se requiere el desarrollo de marcadores que permitan identificar en etapas tempranas la enfermedad además de ofrecer información sobre las mismas, conocidos como biomarcadores. Como se ha expuesto el curso de la AR es variable, por lo que la identificación temprana de los pacientes con AR y de aquellos que puedan asumir una forma más rápidamente destructiva de la enfermedad, supone un reto.

La respuesta a la terapia en pacientes con AR suele evaluarse mediante una combinación de informes subjetivos, hallazgos físicos y de laboratorio; ninguna medida biológica ha demostrado ser suficiente para medir la actividad de la enfermedad. Estas observaciones destacan la necesidad de marcadores biológicos en sangre y fluidos articulares que puedan servir como indicadores objetivos confiables de pronóstico, la respuesta al tratamiento y el grado de actividad de la enfermedad en curso.

Los principales biomarcadores empleados en el diagnóstico de la AR son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos frente a péptidos citrulinados (anti-CCP). Además, su presencia predice peores resultados funcionales y radiográficos (22). El FR se encuentra en el 75-80% de los pacientes con AR. Sin embargo tiene una especificidad moderada y puede presentarse en otras patologías como enfermedades de tejido conectivo (23). Por otro lado, el anti-CCP tiene una sensibilidad que varía de 50-75%, con una especificidad relativamente alta (90%) en relación a FR. Además su medición es útil para el diagnóstico temprano (24).

No obstante, se requiere nuevos biomarcadores que aumenten los porcentajes de identificación de dichos pacientes. Por ello y debido a la asociación de la vitamina D con la AR, se ha considerado como biomarcador adecuado analizar de mejor manera la actividad y optar por opciones terapéuticas adecuadas para la enfermedad.

### **1.3. Justificación**

Se ha descrito la asociación entre la deficiencia de la vitamina D y el índice de actividad de la AR que se ha supuesto a través del tiempo. Su relación con la presencia de inflamación y actividad inmunoreguladora constituye un factor importante e influyente sobre la prevalencia de enfermedades autoinmunes como AR (25).

La AR constituye una patología relativamente frecuente en este medio observándose un comportamiento clínico similar a los reportes de la literatura (17). Los datos epidemiológicos de las concentraciones de vitamina D son bajas en individuos con enfermedades autoinmunes. Por ello, la vitamina D puede ser usado como un biomarcador clínico en la AR y otras enfermedades autoinmunes, siendo un predictor de la actividad de

la enfermedad. A partir de dichas mediciones, se puede generar una línea base para que en estudios posteriores a mayor escala establecer dicho marcador en la toma de decisiones frente al abordaje de pacientes con AR en este medio, como una opción diagnóstica y de ayuda terapéutica para dichos pacientes.

#### **1.4. Objetivos generales y específicos**

##### **1.4.1. Objetivo general**

Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de Vitamina D y el índice de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide de la consulta externa del Hospital Luis Vernaza (HLV) y Centro de Reumatología y Rehabilitación (CERER).

##### **1.4.2. Objetivos específicos**

- Definir los niveles séricos de Vitamina D en pacientes con artritis reumatoide de la consulta externa del Hospital Luis Vernaza y del Centro de Reumatología y Rehabilitación.
- Identificar el índice de actividad de la enfermedad en la población estudiada.
- Correlacionar los niveles séricos de Vitamina D y el índice de actividad de artritis reumatoide en la población estudiada.

#### **1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación**

Los pacientes con artritis reumatoide que presentan niveles bajos de vitamina D, tienen un mayor índice de actividad de la enfermedad.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO**

### **2.1 Vitamina D**

#### **2.1.1. Definición**

Conocida por su nombre genérico, vitamina D, es una hormona esteroidea esencial (14). Está compuesta por una cadena principal de cuatro anillos de colesterol (A, B, C y D) con cadenas laterales que le dan la estructura como un secoesteroide con anillos abiertos (26).

#### **2.1.2. Fuentes de Vitamina D**

La vitamina D, a diferencia de las vitaminas A, E y C, puede ser producida por el organismo a través de una reacción fotosintética al exponerse a la luz solar. La zona de espectro de radiación UV más eficaz para la formación de la vitamina D es entre los 295 – 330 nm (27).

De hecho, la luz ultravioleta del sol es la fuente principal de vitamina D, se estima que alrededor del 80% a 90% es adquirida por medio de la síntesis cutánea (26). Y la fuente restante por alimentos que, a excepción del hígado de pescados grasos, son relativamente pocos los alimentos ricos en Vitamina D (28).

Existen dos moléculas diferentes en estructura y origen de la vitamina D. La vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol, que es producto de la acción de la radiación ultravioleta sobre las plantas. Y la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, producto de la absorción de la luz ultravioleta por la piel (26,27).

### 2.1.3. Metabolismo

El primer paso para la formación de la vitamina D3, inicia a partir del 7-dehidrocolesterol, o provitamina D3. Posterior a la absorción de la luz ultravioleta B proveniente del sol, ocurren reacciones fotoreversibles que forman el compuesto pre-vitamina D3 en la piel (27). La vitamina D3 es una prohormona biológicamente inactiva, que requiere de dos hidroxilaciones sucesivas para activarse (26). La primera, la vitamina D se une al cofactor de la proteína transportadora de la vitamina D (DBP) y es transportada al hígado (27) donde es hidroxilada y convertida en 25-hidroxitamina D3 (25 OH D3), conocida como calcidiol. Esta es la principal forma circulante en sangre, considerada como forma de almacenamiento de la vitamina D, y con una vida de dos a tres semanas. Tiene además actividad en el hueso e intestino, pero es menos activa. A continuación, el calcidiol se convierte en las células tubulares renales en su principal metabolito 1,25 dihidroxivitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub> D3) o calcitriol (26). Este es el metabolito más activo de la vitamina, tiene una vida media de cuatro a seis horas, y se une a receptores intracelulares y regula la transcripción de genes (27,29).

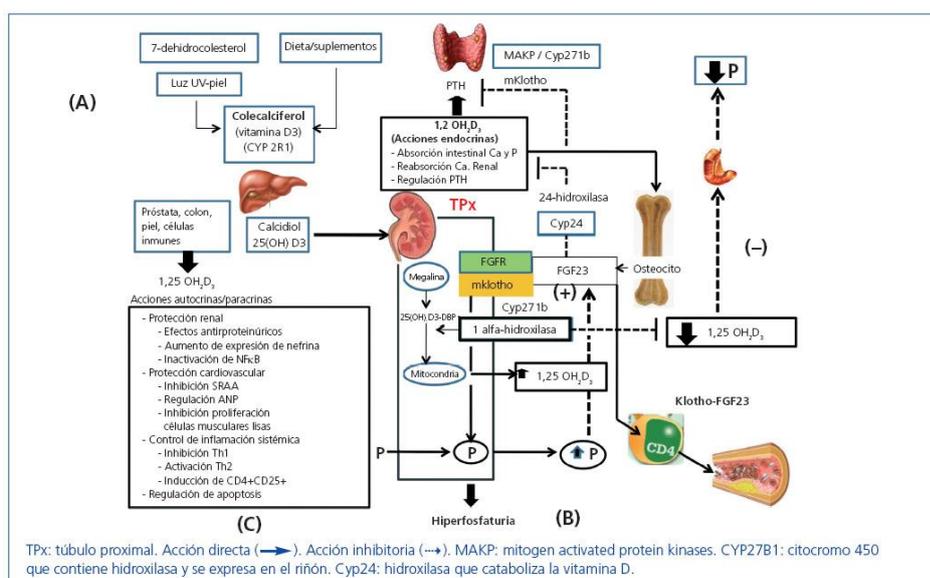


Imagen 1. Metabolismo de la Vitamina D.

Fuente: Ramos R, Alcázar R, Otero A, Francisco ALM de, Pino MD del. Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrol Madr. 2011;31(5):528-36.

El punto más importante de la regulación del metabolismo de la vitamina D, ocurre en el riñón, a través de la enzima 1-  $\alpha$  hidroxilasa (26). Se cree que alrededor de 10 tejidos expresan esta enzima, encargada de la conversión de la vitamina a su forma activa (29).

La producción del calcitriol varía según las concentraciones de calcio y necesidades del organismo. Los principales factores que regulan su producción, es la propia 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, la hormona paratiroidea (PTH) y concentraciones de calcio y fosfato sérico (27).

La vitamina D y sus metabolitos por sus acciones en el intestino, riñón, huesos y glándulas paratiroideas, tienen un papel clínico importante en el metabolismo óseo y la homeostasis fosfocálcica (30). Adicionalmente, el 3% del genoma humano está controlado por la 1,25 dihidroxivitamina D (29). Recientemente, se ha vinculado la vitamina D con una serie de procesos fisiológicos y patológicos como cáncer, infecciones, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, neurológicos e incluso con el dolor (27).

#### **2.1.4. Funciones**

La vitamina D es fundamental para la utilización adecuada del calcio, ya que permite la estimulación de la mineralización ósea y evita la tetania por hipocalcemia. Existen tres mecanismos por el cual se lleva a cabo esta función: En primer lugar, cuando los niveles de calcio sérico disminuyen, las glándulas paratiroideas secretan la hormona paratiroidea. Cuando esta hormona aumenta, se eleva la enzima 1-  $\alpha$  hidroxilasa en el riñón, aumentando la producción de calcitriol de esta manera el calcio sérico se regula mediante el aumento de la absorción de calcio en el sistema gastrointestinal, principalmente en el duodeno y yeyuno, y fósforo en el

yeyuno e íleon. Asimismo, aumenta la reabsorción de calcio en el filtrado en el túbulo renal. Y finalmente, cuando el calcio dietético no es suficiente para mantener los niveles de calcio séricos normales, favorece la movilización de calcio de los huesos al torrente sanguíneo, estimulando la osteoclasteogénesis (26,27).

Además de otras acciones de la vitamina D en la formación de hueso incluye la inhibición de síntesis del colágeno tipo I; inducción de la síntesis de osteocalcina; y estimula la producción del ligando RANK, que facilita la maduración de los osteoblastos a osteoclastos (26).

De esta manera en la deficiencia de vitamina D ocurre una inadecuada mineralización o desmineralización del esqueleto óseo. En consecuencia, la deficiencia lleva a la disminución de calcio sérico y un aumento en la producción y secreción de la PTH. La deficiencia severa de vitamina D tiene consecuencias graves en la salud ósea en niños, provoca una mineralización ósea inadecuada lo que conlleva a fracturas patológicas y en consecuencia retraso del cierre de fontanelas y deformidades óseas. Y en casos severos incluso derrame cerebral. En adultos, provoca osteomalacia, osteoporosis, e hipertiroidismo secundario (26).

No hay consenso sobre qué nivel de vitamina D es esencial para mantener el metabolismo de calcio. Sin embargo, existe evidencia científica que muestra un aumento del requerimiento de niveles de vitamina D en el adulto mayor con el fin de mantener el metabolismo de calcio y disminuir el riesgo de osteoporosis. Por lo que se recomienda mantener niveles de 25 (OH) D3 entre 30 y 40 ng/ml (26,28). Además, se ha relacionado la eficacia de la vitamina D como prevención de caídas con niveles de vitamina D debajo de la línea basal. Se sugiere que la suplementación de Vitamina D

con dosis desde 700 a 1000 unidades diarias más calcio, ejercicios y las intervenciones necesarias adicionales se consigue una reducción del riesgo relativo de caídas hasta un 20% (29) y fracturas entre un 15 a 29% (27).

La vitamina D en las últimas décadas ha destacado por el descubrimiento de sus funciones inmunoregulatoras, dado por el receptor de la vitamina D (RVD). Favoreciendo la auto tolerancia y mejorando la respuesta inmune innata contra microorganismos (31). Los receptores de esta hormona se han encontrado en casi todos los tejidos del organismo, incluso en diferentes células del sistema inmune, como linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas (26). La unión de 1,25 (OH) 2 D3 al receptor de la vitamina D provoca:

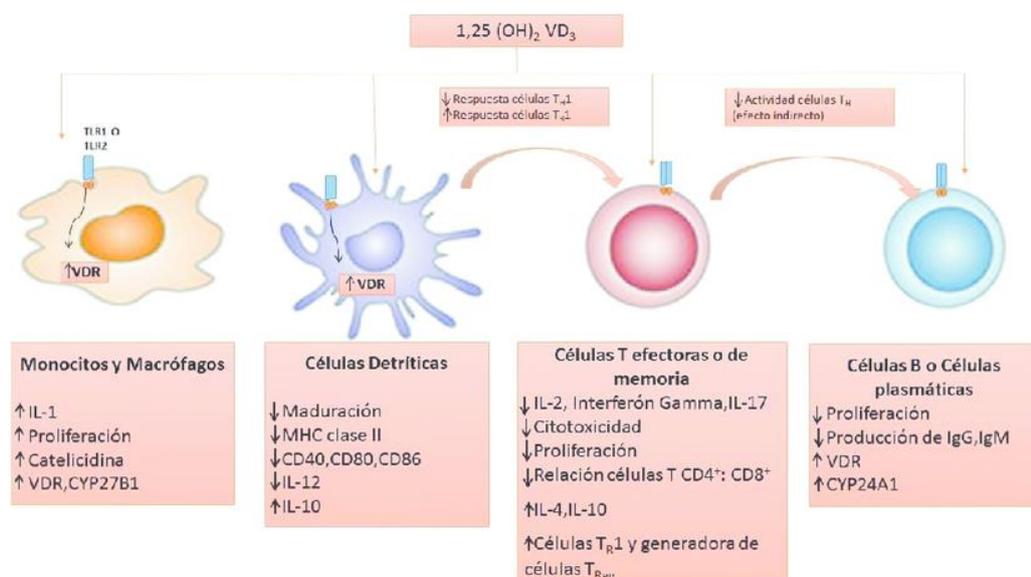
- Aumento de la fagocitosis.
- Reduce la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II en las células dendríticas. Conjuntamente también acorta la expresión y respuesta a moléculas coestimuladoras encargadas de su maduración y migración, de esta manera bloqueando su diferenciación final.
- Induce a la madurez de las células asesinas naturales (Natural Killer NK) y de células TCD4 + CD25 + Foxp3. Estas células son capaces de medir la tolerancia inmune, y por lo tanto disminuir el desarrollo de trastornos autoinmunes.
- Reduce la diferenciación y proliferación de linfocitos B a células plasmáticas con disminución de niveles séricos de anticuerpos y facilita la apoptosis de células B autorreactivas (27).

También tiene su acción sobre las citocinas inflamatorias, provoca:

- Disminución de la producción de IL17A, IL-17, IL-22, IL-23, IL12, IL-2, IL6, interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) y Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).
- Incrementa la producción de las citocinas antiinflamatorias: IL-10 y Factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ).

- Activación de genes GATA-3 y c-maf las cuales están involucradas en la síntesis de IL-4, IL-5-IL13 (27,31,32).

Por lo tanto, sus acciones dan como resultado un desequilibrio entre linfocitos T, a favor de la vía Th2 y Treg, y suprime la respuesta Th1 y Th17. De esta manera, beneficiando así la respuesta de la inmunidad humoral, procesos antiinflamatorios y la inmunosupresión (27).



## Imagen 2. Efecto de la Vitamina D en las células del sistema inmune

Fuente: The role of vitamin d in the immune response and allergic diseases (in spanish) [Internet]. Researchgate. [citado 3 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/303855756\\_the\\_role\\_of\\_vitamin\\_d\\_in\\_the\\_immune\\_response\\_and\\_allergic\\_diseases\\_in\\_spanish](https://www.researchgate.net/publication/303855756_the_role_of_vitamin_d_in_the_immune_response_and_allergic_diseases_in_spanish)

El mecanismo por el cual ocurre la interacción de la vitamina D con su receptor RVD es a través del factor nuclear de la célula T activada (NF-AT), con el factor nuclear Kb (NF-Kb) y modulando las regiones promotoras en los genes de las citocinas. También eleva la concentración de IL-4, el ARNm de IL-2, además de citocinas células Treg (CD4 + CD25 +); y así mismo también destaca la expresión de TLR4 (33). Estos mecanismos moleculares de la vitamina D son lo más importantes que insinúan la capacidad protectora contra la autoinmunidad (31).

Se sugiere que la vitamina D además de prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes también se podría usar como parte del tratamiento (26,34). Incluso se ha propuesto que al ser un secoesteroide, puede reducir la respuesta inmunológica de forma similar que los esteroides (31).

Valores deficientes de vitamina D, por sus funciones en la mayoría de las células del sistema inmune innato y adaptativo, la han relacionado con el desarrollo y perpetuidad de algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus insulino dependientes, enfermedad inflamatoria intestinal (EII, y esclerosis múltiple (EM) (14).

## **2.2. Artritis reumatoide**

### **2.2.1. Definición**

La AR es una enfermedad sistémica, crónica e inflamatoria progresiva. Afecta el 1% de la población, con mayor predominio en mujeres con una relación 3:1, y con un pico entre los 35 y 50 años de edad (35–37).

Su etiología es desconocida, pero se la ha relacionado con una combinación de eventos predefinidos y estocástico (38). La susceptibilidad a la AR está claramente definida por un patrón genético, relacionado con los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) –DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad, que constituye uno de los sitios de unión a péptidos de ciertas moléculas HLA-DR asociadas con AR. Los genes no son la única influencia, también ha sido relacionado con estímulos ambientales que desencadena una reacción autoinmune en individuos genéticamente susceptibles. Varios de los desencadenantes relacionados

se encuentra el tabaquismo, sienta el mejor definido, y otros como infecciones, factores hormonales, traumatismos (35,36,38,39).

La artritis reumatoide se caracteriza por inflamación de la membrana sinovial de articulaciones periféricas proximales. La enfermedad puede progresar a erosiones del hueso y cartílago que llegan a deformidades articulares, discapacidad y complicaciones sistémicas (40). Por tal razón, su diagnóstico temprano y tratamiento adecuado son importantes para el control de la enfermedad y prevención de la incapacidad articular para realizar tareas de la vida cotidiana.

### **2.2.2. Fisiopatología**

Factores tanto genéticos y anomalías del sistema inmune contribuyen a la propagación de la enfermedad. Se ha mostrado que el revestimiento de la membrana sinovial muestra una mayor angiogénesis, hiperplasia celular y aglomeración de células inflamatorias en etapas tempranas del proceso patológico (35).

En la fisiopatología de la AR los elementos inmunológicos juegan un papel fundamental. Se ha demostrado la producción anormal de numerosas citoquinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios en pacientes con AR, como factor de necrosis tumoral alfa, Interleucina IL -1, IL-6, IL-8, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (35,36,38).

El jugador clave en este proceso se supone que son las células CD4 T helper (Th1). Estas células pueden activar posteriormente macrófagos y

otras poblaciones celulares, incluyendo fibroblastos sinoviales, que son los principales productores de FNT  $\alpha$  e IL-1 (36).

Las células B también juegan un importante proceso patológico, sirven como células presentadoras de antígeno, secretan citoquinas y producen autoanticuerpos. Es decir, factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (36).

Esta formación de tejido sinovial localmente invasivo se transforma principalmente en *pannus* y contribuyen a la destrucción de las articulaciones, hueso, tendones, ligamentos y vasos sanguíneos (35).

### **2.2.3. Clínica**

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, en la mayoría de los pacientes (36). Las manifestaciones articulares se describen por sinovitis, que puede afectar cualquier articulación diartrodaria del cuerpo, comúnmente la metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), y muñecas. La artritis de la AR se caracteriza por ser poliarticular, periférica, simétrica y aditiva. Adicionalmente, caracterizada por rigidez matutina de más de 1 hora de evolución, considerada como un signo de inflamación sinovial (39).

La afección clínica comprende dolor, hinchazón, y limitación de la amplitud del movimiento en las articulaciones afectadas. Al examen físico se puede encontrar sensibilidad articular, aumento del volumen articular, derrame intrarticular, calor e incluso enrojecimiento (36,40).

Otras manifestaciones musculoesqueléticas incluyen tenosinovitis, y la ruptura del tendón, afectando principalmente el cuarto y quinto tendón extensor digital de la muñeca. Comúnmente también osteoporosis periarticular o generalizada y síndrome del túnel carpiano (36,40).

Las manifestaciones articulares pueden ser reversibles en estadios tempranos. Pero, el daño es irreversible cuando ha habido una sinovitis persistente, destrucción del cartílago, pérdida de la movilidad y cambios en músculo, tendón y ligamentos (40).

Las deformidades articulares aparecen en una AR crónica más establecida. Estos hallazgos incluyen cuello de cisne, deformidad de los dedos de Boutonniere, desviación cubital de los metacarpofalángicas y el signo de la cuerda de proa, que se refiere a la prominencia de los tendones en el compartimento extensor de la mano (39,40).

La AR puede afectar otros órganos y sistemas. Las manifestaciones extra articulares más frecuentes son nódulos reumatoides, pleuritis o serositis, escleritis, uveítis, lesiones vasculíticas, y osteometabólicas(36,40). Pero comúnmente ocurre en pacientes con una enfermedad grave, y seropositivos (39).

#### **2.2.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de la AR se establece considerando hallazgos clínicos, y resultados de pruebas complementarias de laboratorio y radiográficos que confirman el diagnóstico y proporcionan información del pronóstico. (35,37,39)

La clasificación de la AR se ha basado en los criterios introducidos en 1987 por American College of Rheumatology (ACR). Tienen una sensibilidad de 91-94% y especificidad del 89% para AR establecidas. Sin embargo, estos criterios incluyen características poco frecuentes en la AR de reciente aparición, por lo que no son adecuados para identificar a pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad (36,39).

Los nuevos criterios de clasificación 2010 de AR de ACR / European League Against Rheumatism (EULAR) fueron concentrados en la fase temprana de la enfermedad, y pueden aplicarse a todos los pacientes siempre que incluyan dos requisitos básicos:

- Al menos una articulación con sinovitis clínica
- La exclusión de otras enfermedades que puedan explicar mejor la sinovitis (39,41).

*Tabla 1. Criterios de clasificación de AR 2010 ACR/EULAR.*

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<i>Reactantes de fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Fuente: Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatología Clínica. 1 de marzo de 2011;6:33-7.

Los criterios se basan en un sistema de puntuación de suma directa que incluyen 4 dominios:

- Compromiso de las articulaciones
- Serología: Factor reumatoide (FR) y anticuerpo péptido citrulinado (anti CCP)
- Reactantes de fase aguda: Proteína C reactiva (PCR) o velocidad sedimentación globular (VSG)
- Duración de los síntomas (36,39).

El número máximo de puntos posibles es 10. Una clasificación de AR definitiva requiere una puntuación mayor o igual a 6/10. Los pacientes con una puntuación inferior a 6/10 deben ser reevaluados con el tiempo. Por otra parte, si los pacientes ya tienen cambios erosivos característicos de la AR, cumplen con la definición de AR, la aplicación de estos criterios de clasificación es innecesaria (36).

En cuanto a los parámetros inmunológicos, el Factor reumatoide (FR) es un autoanticuerpo dirigido contra la porción FC de IgG. Se presenta en un 70-80% de los pacientes con AR y se relaciona con un peor pronóstico. Sin embargo, presenta poca especificidad debido a que se lo puede encontrar hasta en un 10% de la población sana y en otras enfermedades como LES en un 20-30%, hepatitis C, infecciones crónicas, entre otros. Pero cuando los niveles de FR aumentan tres veces sobre su límite superior a la normalidad aumenta su especificidad para AR, y asimismo se asocia con una enfermedad agresiva, presencia de nódulos reumatoides y manifestaciones extra articulares. Alrededor de un 30% de los pacientes con AR son negativos para FR (22,36,37,39).

Los anticuerpos péptidos citrulinados son anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas. Se miden mediante ensayos ELISA. El anti CCP posee una sensibilidad similar al FR, pero con una especificidad aún mayor. Resulta positivo en un 70% de los pacientes con AR (22,36,39).

Los resultados positivos de ambas serologías aumentan la especificidad del diagnóstico de AR. Aun así, la mitad de los pacientes tienen ambas pruebas negativas y permanecen negativas durante el desarrollo de la enfermedad en un 20% de los pacientes (22).

Por otro lado, los principales marcadores útiles que permiten evaluar la actividad de la enfermedad y predecir resultados funcionales y radiográficos son los reactantes de fase aguda, VSG y PCR. No son específicos de la enfermedad, pero son consistentes en un estado inflamatorio (40). El daño radiológico es significativamente más probable que progrese cuando el PCR y VSG están elevados, independientemente de la intervención terapéutica (22).

El VSG se mide utilizando el método de Westergren. No solo se correlaciona con la actividad de la enfermedad sino con la gravedad, y es útil para el seguimiento de la respuesta terapéutica. Una elevación de VSG en un paciente con AR es predictivo de daño radiográfico en los años siguientes a pesar del tratamiento. Sin embargo, el VSG depende de la concentración de fibrinógeno plasmático, varía con niveles de hemoglobina, embarazo, hipoalbuminemia, según el tamaño, forma o número de los glóbulos rojos u otros constituyentes del plasma y por lo tanto puede recabar resultados falsos (22,39).

El PCR se mide por método cuantitativo (39). A diferencia de la VSG se puede medir por muestras de suero almacenadas y es independiente de la concentración de hemoglobina (22).

Las radiografías es la técnica de imagen más utilizada para evaluar el daño estructural en la AR. Además, es útil para monitorear la progresión de la enfermedad (39). Se estima que alrededor del 90% los pacientes con AR activa van a desarrollar cambios radiológicos a los dos años (14). Los hallazgos iniciales se encuentra osteopenia y erosiones que inician en los márgenes de la articulación afectando primero el hueso subcondral, y progresando a una estrechez del espacio articular (35).

La ecografía cuando es realizada por un experto y la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para la detección del daño articular a diferencia de la radiografía convencional. La ecografía es útil para la detección temprana, además, puede ser complementado con el uso de Doppler para caracterizar la actividad inflamatoria (39).

### **2.2.5. Evaluación de la actividad**

Una vez establecido el diagnóstico de AR, es útil determinar el nivel de actividad de la enfermedad, con el fin de optar una conducta terapéutica adecuada, y de esta manera reducir el daño crónico derivado del tratamiento, se cuenta con varias medidas para su valoración en la práctica clínica. Algunos de los parámetros validados que se relacionan con la actividad de la AR son: la escala visual analógica del dolor (EVA) y del paciente, número de articulaciones dolorosas e inflamadas, cuestionarios para la evaluación funcional de la salud (HAQ), reactantes de fase aguda, duración de la rigidez matutina, radiografía, índice de calidad de vida (39,42).

Existen varios índices combinados, identificadas por el ACR para el uso del médico para la vigilancia de la actividad. Los principales son:

- Derivado de la actividad de la enfermedad para 28 articulaciones (DAS28)
- Índice de actividad de la enfermedad simplificada (SDAI)
- Índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI) (39,42).

El DAS28, es un índice que utiliza un recuento de 28 articulaciones (IFP, MCF, muñecas, codos, hombros y rodillas, bilateralmente). El resultado se calcula mediante los siguientes parámetros:

- número de articulaciones inflamadas
- número de articulaciones dolorosas
- el valor del PCR o VSG
- evaluación subjetiva de la actividad de la enfermedad por el paciente mediante una escala del 0-100mm (43).

La actividad de la enfermedad del paciente puede clasificarse según el valor numérico dado. Esto es:

- Remisión  $\leq 2.6$
- Bajo  $\geq 2.6 - \leq 3.2$
- Moderado  $\geq 3.2 - \leq 5.1$
- Alta  $\geq 5.1$  (39)

### **2.3. Artritis reumatoide y la vitamina D**

La etiología y patogénesis de la AR continúa siendo incierta y varios factores se cree que están relacionado con su patogénesis. Entre estas se atribuyen factores genéticos y no genéticos como hormonales, infecciones y ambientales. Además, se ha teorizado que, en aquellos individuos susceptibles genéticamente, los factores ambientales como lo es la

vitamina D desencadenan una respuesta inmune que conllevan a la hipertrofia sinovial e inflamación crónica y destrucción de las mismas (27). La evidencia apoya que los niveles bajos o deficientes de 25 (OH) D podrían estar relacionado con un mayor riesgo de AR dado por los receptores de vitamina D en las células del sistema inmune (44).

La vitamina D puede inhibir la Th1, y por lo tanto disminuir la producción de citoquinas inflamatorias (IL-17, IL-1, L-2, IL6, IFN  $\gamma$  y TNF $\alpha$ ) que son clave en la patogénesis de la artritis reumatoide. Al igual que la vitamina D puede inhibir la producción de células B, productoras de auto-anticuerpos (45).

En modelos murinos realizados en ratones la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D fue capaz de prevenir el inicio y progresión de la artritis y la deficiencia de RVD. Estudios epidemiológicos han mostrado una alta prevalencia de niveles no óptimos de vitamina D en AR. Asimismo se ha observado una relación negativa entre hipovitaminosis D y la actividad de la AR (32). Se ha encontrado que la concentración más baja de vitamina D y la mayor actividad de la enfermedad ocurren en la temporada de invierno. Además, en poblaciones susceptibles, el alto consumo de vitamina D, reduce el riesgo a desarrollar AR y en aquellos que ya padecen de AR, disminuye la actividad de la enfermedad. La ingesta elevada de vitamina D muestra una relación inversa con la actividad de la enfermedad, es más se ha observado una estimulación en la proliferación de los linfocitos T reguladores y apoptosis de los linfocitos autorreactivos (31).

Los niveles sanguíneos óptimos de 25 (OH) D son controvertidos. No está definido aún si los niveles de vitamina D son los mismos para todas las edades y cuál es el límite para establecer el tratamiento o no. Esto se

debe a causa de la gran inconsistencia de la concentración de vitamina D según la localización geográfica y así mismo las técnicas de medida (27).

Por tal razón, se ha tomado un intervalo común de valor normal entre 30 y 50ng/ml de vitamina D entre debatidos estudios y opiniones de expertos. La Sociedad de Endocrinología (ENDO), Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), Sociedad Americana de Geriátría (AGS) sugieren un nivel mínimo de 30ng/ml en adultos mayores con el objetivo de minimizar el riesgo de caídas y fracturas. Así mismos niveles por encima de 50 ng/ml se relacionan con un aumento de fracturas, y según algunos otros estudios contradictorios mencionan que se relaciona con aumento del riesgo para cáncer de páncreas y próstata (28). En todo caso la concentración sérica de vitamina D inducida por la absorción de la luz solar no excede más de 60ng/ml. Los niveles de vitamina D se considera insuficiencia cuando son entre 10 y 20 ng/ml, y deficiencia  $\leq 10$  ng/ml (27). Niveles  $\leq 10$  ng/ml se ha relacionado con dolor óseo, y debilidad muscular (34).

La concentración sérica de vitamina D varía de acuerdo a varios factores como la exposición a la luz solar, edad, etnia, índice de masa corporal (IMC), medicamentos como esteroides e inmunosupresores y suplementos alimenticios. Los glucocorticoides, antimaláricos e inmunosupresores pueden acelerar el catabolismo, perturban la absorción de la vitamina y establecen resistencia en el receptor de la misma (31).

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño de la investigación**

#### **3.1.1. Tipo de investigación**

Es un estudio transversal analítico, de carácter retrospectivo cuya recopilación de datos se llevó a cabo en la consulta externa de reumatología del Hospital Luis Vernaza y Centro de Reumatología y Rehabilitación (CERER) en el período de junio del 2016 hasta junio del 2017.

#### **3.1.2. Alcance**

El alcance de la investigación es de tipo correlacional, ya que se asocian las variables estudiadas, y permite predecir una variable a partir de la otra y de esta manera comprobar o anular la hipótesis.

#### **3.1.3. Lugar**

El hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia es el hospital más grande de Ecuador, ubicado en Guayaquil entre las calles Loja y Escobedo. Es uno de los hospitales más antiguos del país, fundado con el nombre de Santa Santa Virgen y Mártir en 1564 como respuesta al bienestar de los guayaquileños. Y es administrada desde 1888 por la Junta de Beneficencia de Guayaquil. Brinda atención en las diferentes especializaciones médicas y quirúrgicas, consta con modernos equipos médicos para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Se atienden alrededor de 1600 pacientes a diario de todo el país.

El Centro de Reumatología y Rehabilitación CERER abrió sus puertas el 17 de enero del 2011 en el sur de Guayaquil, ubicado entre las calles del Oro y Ambato, parroquia Ximena. Brinda atención a pacientes con enfermedades reumatológicas de lunes a viernes con un staff profesional entre reumatólogo, fisiatra, nutricionista y médico general.

### 3.1.4 Operacionalización de las variables

Se tomaron en cuenta las siguientes variables para desarrollar una correlación entre estas:

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Instrumentos de medición</b>	<b>Estadística</b>
<b>Sexo</b>	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino.	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino en pacientes con artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Masculino</li> <li>▪Femenino</li> </ul>	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia Porcentaje
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y su intervención quirúrgica.	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y su intervención quirúrgica en pacientes con artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18-75 años</li> </ul>	Cuantitativa	Ficha clínica	Media

<b>Índice de masa corporal</b>	Relación entre peso en kilogramos dividido para la talla en metros al cuadrado	Relación entre peso en kilogramos dividido para la talla en metros al cuadrado en pacientes con artritis reumatoide		Cuantitativa	Ficha clínica	Media
<b>Años de evolución</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y signos artríticos	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y signos artríticos en pacientes con artritis reumatoide		Cuantitativa	Ficha clínica	Media
<b>Articulaciones inflamadas</b>	Reencuentro de 28 de articulaciones con signos de inflamación en la artritis reumatoide	Reencuentro de 28 de articulaciones con signos de inflamación en la artritis reumatoide en la población de estudio	0-28	Cuantitativa	Ficha clínica	Media
<b>Articulaciones dolorosas</b>	Reencuentro de 28 de articulaciones con sensibles al dolor en la artritis reumatoide	Reencuentro de 28 de articulaciones sensibles al dolor en la artritis reumatoide en la población de estudio	0-28	Cuantitativa	Ficha clínica	Media
<b>Actividad DAS 28</b>	Medición cuantitativa de la actividad de la de artritis reumatoide	Medición cuantitativa de la actividad de la artritis reumatoide en la población de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Remisión &lt;2,6</li> <li>▪ Baja &lt;3,2</li> <li>▪ Moderada 3,2-5,1</li> <li>▪ Alta &gt;5,1</li> </ul>	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia Porcentaje Media

<b>Densitometría ósea</b>	Determinación de la densidad mineral ósea	Determinación de densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No refiere</li> <li>▪ Normal</li> <li>▪ Osteopenia</li> <li>▪ Osteoporosis</li> </ul>	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia Porcentaje
<b>Escala Visual Análoga del dolor por el paciente</b>	Evaluación de la intensidad del dolor en una regla numerada del 0-100 mm por el paciente	Evaluación de la intensidad del dolor en una regla numerada del 0-100 mm por el paciente con artritis reumatoide	▪ 0 - 100	Cuantitativa	Ficha clínica	Media
<b>Anticuerpos</b>	Prueba de laboratorio de marcadores serológicos inmunológicos para el diagnóstico de la artritis reumatoide	Prueba de laboratorio de marcadores serológicos inmunológicos para el diagnóstico de la de la artritis reumatoide en la población de estudio. Anti-CCP FR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Positivo</li> <li>▪ Negativo</li> </ul>	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia Porcentaje
<b>PCR</b>	Proteína c reactiva como reactante de fase aguda	Proteína c reactiva como reactante de fase aguda en pacientes con artritis reumatoide		Cuantitativa	Ficha clínica	Media
<b>Vitamina D</b>	Prueba de laboratorio para la determinación de los niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D	Prueba de laboratorio para la determinación de los niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D en pacientes con artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal <math>\geq 30</math> ng/m</li> <li>▪ Insuficiente 20-30 ng/m</li> <li>▪ Deficiente <math>\leq 20</math> ng/mI</li> </ul>	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia Porcentaje Media
<b>Manifestaciones extra articulares</b>	Síntomas y signos extra articular de los pacientes	Síntomas y signos extra articular de los pacientes con artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Raynaud</li> <li>-mialgias</li> <li>-ojo seco</li> <li>-boca seca</li> <li>-fiebre</li> <li>-fatiga</li> <li>-pérdida de peso</li> </ul>	Nominal	Ficha clínica	porcentaje

			-hiporexia -nódulos -adenopatías -rigidez matutina			
<b>Tratamiento</b>	Terapia farmacológica para el control de la artritis reumatoide	Terapia farmacológica para el control de la artritis reumatoide en la población de estudio. -Vit D -Vit D + Ca -Calcio -Aines -Corticoide -Hidroxicloroquina -Cloroquina -Metrotexate -Sulfasalazina -Leflunomida -Infliximab -Etanercept -Adalimumab -Rituximab -Golimumab -Tocilizumab -Tofacitinib	•Sí •No	Nominal	Ficha clínica	Porcentaje

### 3.2. Población y muestra

La población corresponde a todos los pacientes que asistieron a consulta externa de reumatología del Hospital Luis Vernaza y al Centro de Reumatología y Rehabilitación. Mientras que, la muestra corresponde a pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que acuden a consulta durante el periodo de junio 2016 a junio 2017.

#### 3.2.1. Criterios de inclusión

Se tomó como muestra aquellos individuos que cumplan con los criterios de inclusión:

-Individuos con diagnóstico de artritis reumatoide establecidos según los criterios de clasificación 2010 de American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR).

-Individuos entre 18 a 75 años

-Pacientes que se hayan realizado examen 25-hidroxivitamina D en los últimos 3 meses.

### **3.2.2. Criterios de exclusión**

No ingresaron al estudio quienes tuvieron alguno de los criterios de exclusión a continuación detallados:

-Individuos con diagnóstico de otra patología inflamatoria (LES, síndrome de Sjögren, Ell...), enfermedad de tejido conectivo (espectro esclerodermico, dermatomiositis, esclerodermia...)

- Tasa de filtración glomerular  $\leq 40$  ml/ min/1,73m

- Mala absorción intestinal

- Hiperparatiroidismo

-Embarazo, lactancia.

- Neoplasia

### **3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación**

Para el estudio se elaboró una ficha clínica, por su facilidad para la recolección de forma ordenada de datos almacenados en las historias clínicas virtuales (Anexos). La ficha clínica incluyó:

- Edad
- Sexo
- Peso y talla

- Densitometría ósea
- Años de evolución de la enfermedad
- Número de articulaciones inflamadas
- Número de articulaciones dolorosas
- Escala visual análoga del dolor
- Laboratorio: FR, Anti CCP, PCR, Vit D
- Manifestaciones extra articulares
- Tratamiento actual específico de AR

Se visitó la consulta externa y se obtuvo la información del sistema informático de historia clínicas *SERVINTER* y *AS400* del HLV e *HipoSEMG XXI* de CERER. Se tomó datos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión antes mencionados y dentro del periodo estipulado de estudio.

La densitometría ósea se catalogó según los criterios de la OMS según la puntuación T como normal entre +1,0 y -1,0; osteopenia -1,0 y -2,5; osteoporosis menor de -2,5; con una desviación estándar de 2,5 (46).

Para la determinación de los niveles séricos de 25 OH D se realizó en ambos centros por inmunoensayo de electroquimioluminiscente, en unidades de nanogramos/mililitros. La vitamina D se consideró como normal un nivel sérico de  $\geq 30$  ng/mL, insuficiente entre  $\leq 30-10$  ng/mL y deficiente niveles menores de 10 ng/mL (27,28).

Todos los pacientes tenían el Anti CCP, FR y otros anticuerpos evaluados. El Factor Reumatoide se definió como positivo el valor  $FR \geq 14$  UI/mL. El péptido citrulinado anticíclico se determinó mediante

ELISA y se tomó como positivo Anti-CCP $\geq$ 25UI/mL. El PCR se tomó como reactante de fase aguda, se consideró positivo valor  $\geq$ 5mg/L.

También se registró la puntuación análoga visual del dolor en una regla numérica del 0-100mm para la evaluación global de cada paciente, según lo recomendado por EULAR (47).

Se calculó la actividad de la enfermedad mediante los datos obtenidos con un índice de puntuación de actividad de un recuento de 28 articulaciones. Se realizó en una calculadora virtual “DAWN” (48). Se estandarizó el PCR sobre el VSG como reactante de fase aguda, ya que ha mostrado ser más consistente. Según los resultados se clasificó a los pacientes en 4 categorías:

- Alta actividad de la enfermedad (DAS28:  $> 5.1$ )
- Actividad moderada de la enfermedad (DAS28: 3.21-5.1)
- Baja actividad de la enfermedad (DAS28:  $\leq 3,2$ )
- Remisión (DAS28:  $<2,6$ ) (39,41).

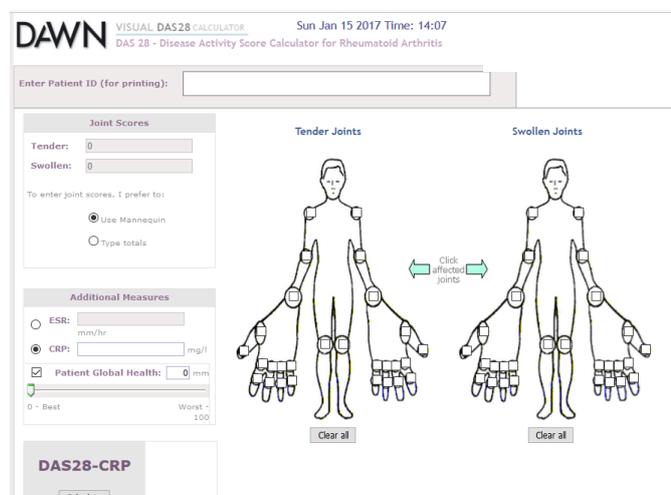


Imagen 3. DAS 28 DAWN

Fuente: DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis [Internet]. [citado 4 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>

Los resultados fueron posteriormente almacenados en Microsoft Excel 2016 para luego ser analizados y procesados estadísticamente.

### **3.4. Análisis estadístico**

Se exploró la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas generando histogramas y usando el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una  $p > 0,05$  según dicho test y mediante una evaluación visual de los histogramas.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente.

Para evaluar la diferencia de los promedios de las variables independientes en relación a una variable con más de 2 valores para esa variable, se utilizó ANOVA o el test de Kruskal Wallis según sea apropiado, corrigiendo la significancia estadística con el test de Bonferroni.

Para establecer correlaciones entre la actividad de la enfermedad (DAS 28) y los niveles séricos de vitamina D como variables cuantitativas, se llevó a cabo la determinación del coeficiente  $\rho$  de

Spearman para determinar así la fuerza y dirección de asociación con su significancia estadística si existiera.

Se determinó como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 21 (2012) y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos.

### **3.5. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad Espíritu Santo. Asimismo, fue aprobado por el departamento de docencia, investigación médica y el Comité Científico del HLV y CERER.

El tipo de estudio realizado no pone en riesgo al paciente, y tiene un riesgo beneficio adecuado. No fue necesario el uso de consentimiento informado del paciente, debido a que la información se obtuvo directamente de las historias clínicas

Los datos tomados fueron manejados bajo confidencialidad, para la seguridad del paciente y sus datos fueron respetados a lo largo de todo el proceso de investigación. La información fue codificada y no se utilizó de información personal.

Los datos recolectados fueron utilizados única y exclusivamente para la realización del estudio.

## CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.1. Análisis de resultados

Según el registro de flujos de pacientes, 306 pacientes acudieron a consulta con un diagnóstico de artritis reumatoides. Para el Centro de Reumatología y Rehabilitación corresponden 32 pacientes y al hospital Luis Vernaza, 274 pacientes. De los pacientes de CERER, se excluyeron 6 por falta de examen de vitamina D, 1 por antecedentes patológicos considerados como criterios de exclusión en el capítulo 3, y 8 por falta de datos en la historia clínica. En cuanto a los 274 individuos correspondientes del HLV, 129 presentaron ausencia de resultados de examen de vitamina D sérica, 38 individuos tenían datos insuficientes en las historias clínicas, y 24 tenían criterios de exclusión. De esta forma, se cuenta con una muestra de 100 pacientes con artritis reumatoide, entre ambos centros de atención, y que cumplen con los criterios de inclusión. A los cuales se aplicó el procedimiento de la investigación para obtener datos, que se sometieron a análisis estadístico.

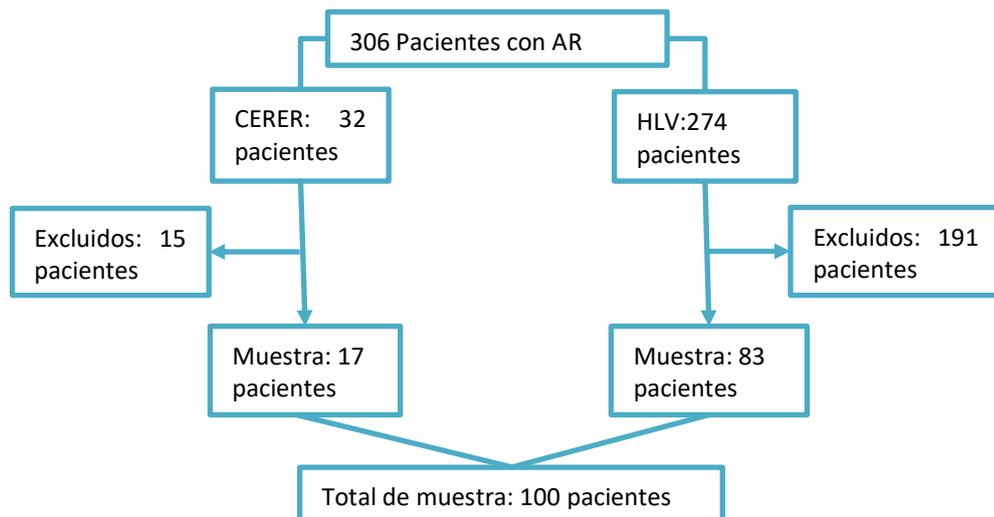


Gráfico 1. Distribución de los participantes del estudio

#### 4.1.1. Características de los participantes de estudio

Tabla 2. Características Socio-demográficas, clínica y parámetros de laboratorio de los 100 pacientes con AR

Características Socio-Demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio		N= 100
Edad (años); media $\pm$ DE		54,6 $\pm$ 13
Sexo Femenino; n (%)		91 (91)
IMC; media $\pm$ DE		26,4 $\pm$ 4,8
Años de evolución; media $\pm$ DE		9,1 $\pm$ 9
Articulaciones inflamadas; media $\pm$ DE		2,5 $\pm$ 3
Articulaciones dolorosas; media $\pm$ DE		2,3 $\pm$ 3
Actividad DAS 28; media $\pm$ DE		3,1 $\pm$ 1,36
Actividad DAS 28; n (%)	Remisión	41 (41)
	Baja	10 (10)
	Moderada	33 (33)
	Alta	16 (16)
DMO; n (%)	No refiere	54 (54)
	Normal	7 (7)
	Osteopenia	16 (16)
	Osteoporosis	23 (23)
EVA pct 0-100mm; media $\pm$ DE		30,65 $\pm$ 20,8
Factor Reumatoideo >14 U/ml; n (%)		85 (85)
Ac anti-péptido cíclico citrulinado >25 U/ml; n (%)		72 (72)
PCR ( $\geq$ 5 mg/L); media $\pm$ DE		12,6 $\pm$ 19,01
Vit D (ng/ml); media $\pm$ DE		32,9 $\pm$ 11,5
Categorías de Vit D (ng/ml), n (%)	Deficiencia (<10 ng/ml)	0
	Insuficiencia (10 - 30 ng/ml)	45 (45)
	Normal (>30 ng/ml)	55 (55)

Las características socio-demográficas, clínica y de laboratorio de los sujetos del estudio se describen en la tabla 2. En total, el 91% de los pacientes eran mujeres, y la edad media del grupo fue de 54,6  $\pm$  13. El índice de masa corporal media fue de 26,4  $\pm$  4,8 Kg/m<sup>2</sup>. La media de los años de evolución de la enfermedad fue de 9,1  $\pm$  9 años.

El promedio del número de articulaciones inflamadas fue  $2,5 \pm 3$  y los mismos valores de  $2,5 \pm 3$  en las articulaciones dolorosas. La escala análoga del dolor del paciente, la media fue de  $30,65 \pm 20,8$ . El FR fue positivo en el 86% de los pacientes y el anticuerpo anti-CCP en el 72%. El reactante de fase aguda PCR se encontró en una media de  $12,6 \pm 19,01$  mg/L. La rigidez matutina se presentó en el 23% de los participantes (tabla 3) como manifestación extra articular más frecuente y como signo de inflamación sinovial.

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de las principales manifestaciones extra-articulares en los 100 pacientes con AR

<b>Manifestaciones Clínicas</b>	<b>N= 100*</b>
Fenómeno de Raynaud	1%
Mialgias	6%
Ojo seco	14%
Boca seca	9%
Fiebre	2%
Fatiga	7%
Pérdida de Peso	0%
Hiporexia	0%
Nódulos	6%
Adenopatías	1%
Rigidez matutina	23%

\* Con N=100 la frecuencia es igual al porcentaje

De acuerdo a la actividad de la enfermedad, la media de puntaje obtenidos por DAS28-PCR basal fue de  $3,1 \pm 1,36$  puntos. Respecto a la clasificación de EULAR de la actividad de la enfermedad, el 41% se encontraba en remisión, el 10% presentó leve actividad, el 33% moderada, y el 16% alta actividad.

La media de concentración sérica de 25(OH)D en la determinación basal fue de  $32,9 \pm 11,5$  ng/ml. En cuanto a los puntos de corte de los niveles séricos de vitamina D en la determinación basal, el 55% presentó niveles óptimos, el 45% niveles insuficientes y no se encontraron valores deficientes de 25(OH)D.

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de medicamentos usados en los 100 pacientes con AR.

<b>Medicamentos Usados</b>	<b>N=100 *</b>
<b>Suplementos de Vit D 807,9 UI (200 – 2000)</b>	19%
<b>Calcio + Vit D 1500 mg/200 UI</b>	25%
<b>Calcio 500 mg</b>	28%
<b>AINEs</b>	4%
<b>Corticoides 5,1 mg (1,25 - 25)</b>	77%
<b>Hidroxicloroquina</b>	13%
<b>Cloroquina</b>	2%
<b>Metrotexato SC 19, 3 mg/ml (12,5-25)</b>	33%
<b>Metrotexato VO 13,25 mg (7,5- 20)</b>	35%
<b>Sulfasalazina</b>	11%
<b>Leflunomida</b>	8%
<b>Infliximab</b>	1%
<b>Etanercept</b>	14%
<b>Rituximab</b>	7%
<b>Golimumab</b>	1%
<b>Tocilizumab</b>	1%
<b>Tofacitinib</b>	1%

\* Con N=100 la frecuencia es igual al porcentaje

De los 100 pacientes del estudio el 19% recibían suplementos orales de vitamina D de al menos al menos 807,9 UI (200 – 2000) diarias, y el 25% vitamina D más calcio de 1500 mg/200UI diarios. El 77% de los participantes del estudio estaba en tratamiento con corticoides a una dosis media de 5,1 mg (1,25 - 25). El 25% de los pacientes estaban con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARS) biológicos (tabla 4).

#### 4.1.2. Relación entre niveles de vitamina D y Actividad de la Artritis reumatoide

Tabla 5. Correlación de Spearman ( $\rho$ ) entre vitamina D sérica y DAS28.

Correlación Vit D * DAS 28		Vit D (ng/ml)	Actividad DAS28
$\rho$ de Spearman	Coeficiente de correlación	1 (Ref.)	-,052
	Valor p		0,60

No hubo correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad evaluada por DAS28-PCR  $\rho$  0,60 (tabla 5 y gráfico 3). Cuando se evaluó a los pacientes por DAS28-PCR en moderada, baja y alta actividad se obtuvo una media de  $30,4 \pm 10,7$ ,  $31,9 \pm 10,7$ , y  $31,8 \pm 12,1$  respectivamente, sin datos estadísticamente significativos  $p$  0,28 (tabla 6). Los niveles deficientes de 25(OH)D no estuvieron sigficativamente asociados con una alta actividad de la enfermedad.

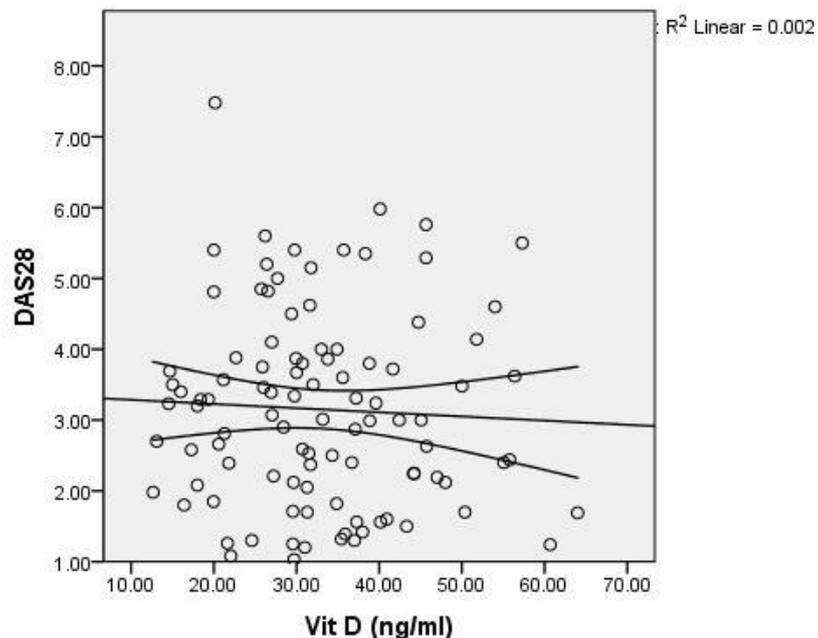


Gráfico 2. Diagrama de dispersión de vitamina D sérica y DAS 28. Se muestra línea de ajuste con IC 95% de la media.

Tabla 6. Relación de medias de vitamina D sérica entre los diferentes grupos según la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR

	Actividad DAS 28				Valor p
	Remisión n=41	Baja n=10	Moderada n=33	Alta n=16	
Vit D (ng/ml); media ± DE	34,8 ± 12,2	30,4 ± 10,7	31,9 ± 10,7	31,8 ± 12,1	0,28

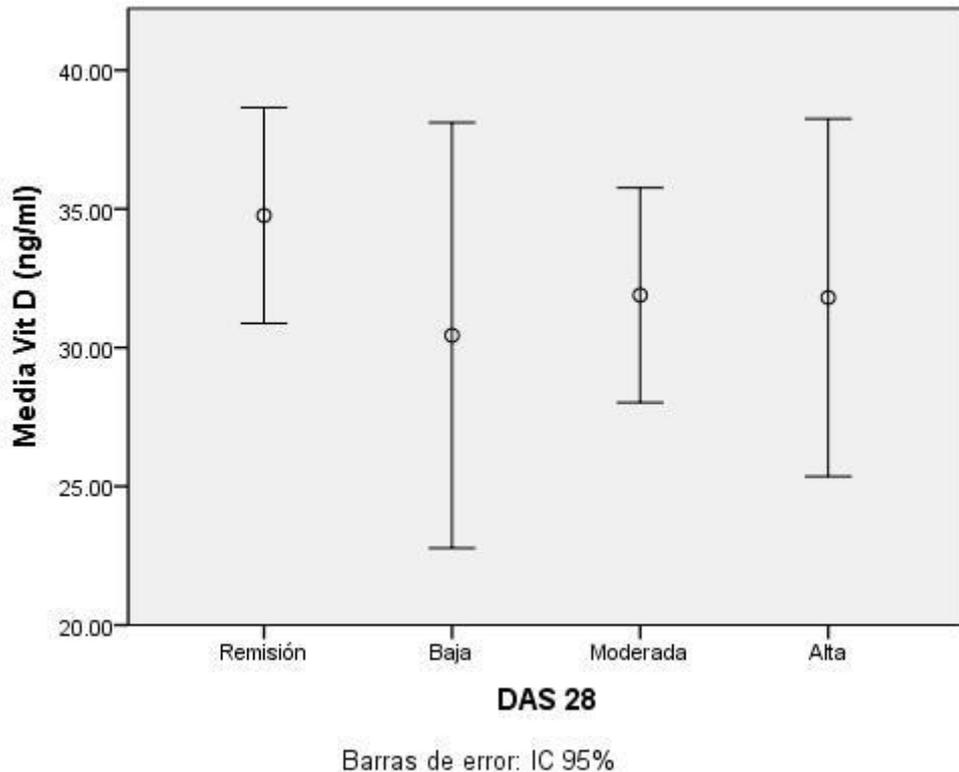


Gráfico 3. Comparación de medias de niveles de vitamina D sérica entre los diferentes grupos según la actividad de la enfermedad por DAS 28. Barras de error muestran  $\pm 1$  DE.

Se examinó adicionalmente la relación entre la 25(OH)D Y variables socio-demográficas, clínicas, laboratorio y de tratamiento (tabla 7). El puntaje de la actividad de la enfermedad por DAS 28-PCR fue de  $3 \pm 1,3$  para el grupo con niveles séricos normales de vitamina D y  $3,3 \pm 1,4$  para el grupo con valores insuficientes. Además, se observa que, aquellos que se encontraban en baja actividad de la enfermedad, el 9% de los participantes presentaban valores normales y el 11% valores insuficientes.

Mientras que el grupo de moderada actividad de la enfermedad el 28% presentaron niveles normales y el 39% valores insuficientes, y el grupo de alta actividad el 15% presentaron niveles de vitamina D normales y el 18% valores insuficientes. Aunque se observa un ligero predominio del porcentaje de la población con niveles insuficientes, no resulta estadísticamente significativa  $p = 0,44$  (tabla 7).

La DMO no mostró valores significativos, pero se halló que los pacientes con osteopenia y osteoporosis presentaban ligeramente mayor porcentaje de insuficiencia que los participantes con niveles normales de 25(OH)D ( $21,88 \pm 6,31$  y  $21,67 \pm 5,36$  vs  $40,32 \pm 8,18$  y  $41,46 \pm 8,35$  respectivamente) (tabla 7 y 8).

El PCR se encontró ligeramente más elevado en pacientes con insuficiencia de vitamina D  $13,8 \pm 22,4$  mg/L en relación a niveles séricos de vitamina D normales  $11,5 \pm 15,8$  mg/L. Aun así, estadísticamente insignificativo  $p = 0,78$ .

Los pacientes que presentaban insuficiencia de 25(OH)D hubo una mayor ausencia de suplementos de vitamina D 15,6% en relación aquellos con niveles dentro de los parámetros normales 23%.

No se encontró asociación alguna con la edad, IMC, años de evolución, número de articulaciones dolorosas e inflamadas, EVA, anticuerpos, tratamiento y manifestaciones extra articulares. El análisis univariado no mostró relación importante entre los niveles de vitamina D y las características de estos pacientes.

Tabla 7. Análisis univariado en relación a niveles séricos de vitamina D y características de los pacientes con AR.

Serie total N= 100	Niveles séricos de Vit D		Valor p
	Normal (n=55)	Insuficiente (n=45)	
Edad (años); media ± DE	56 ± 12	53 ± 14	0,18
Sexo Femenino; n (%)	50 (90)	41 (91)	1,00
IMC; media ± DE	25,6 ± 4,7	27,3 ± 4,9	0,12
Años de evolución; media ± DE	10 ± 8	9 ± 10	0,20
Articulaciones inflamadas; media ± DE	2 ± 3	3 ± 3	0,16
Articulaciones dolorosas; media ± DE	2 ± 3	3 ± 3	0,27
Actividad DAS28; media ± DE	3 ± 1,3	3,3 ± 1,4	0,35
Actividad DAS 28; n (%)			0,44
Remisión	26 (48)	14 (32)	
Baja	5 (9)	5 (11)	
Moderada	15 (28)	17 (39)	
Alta	8 (15)	8 (18)	
DMO; n (%)			0,55
Normal	4 (7,2)	3 (7)	
Osteopenia	8 (14)	8 (18)	
Osteoporosis	10 (18)	13 (29)	
EVA 0-100 mm; media ± DE	30 ± 30	40 ± 30	0,29
PCR (≥5 mg/L); media ± DE	11, 5 ± 15,8	13,8 ± 22,4	0,78
Vit D (ng/ml); media ± DE	40,97 ± 8,6	23 ± 5,3	0,00
Factor Reumatoideo >14 U/ml; n (%)	47 (85)	38 (84)	0,89
Ac anti-péptido cíclico citrulinado >25 U/ml; n (%)	39 (71)	33 (73)	0,79
Suplementos de Vit D; n (%)	12 (23)	7 (15,6)	0,43
Calcio + Vit D; n (%)	13 (24)	12 (26,7)	0,73
Calcio; n (%)	14 (26)	14 (31,1)	0,53
AINEs; n(%)	1 (1,8)	3 (6,7)	0,32
Corticoides; n (%)	40 (73)	37 (82,2)	0,26
Hidroxicloroquina; n (%)	8 (15)	5 (11,1)	0,61
Cloroquina; n (%)	0	2 (4,4)	0,20
Metrotexato SC; n (%)	18 (33)	15 (33,3)	0,95
Metrotexato VO; n (%)	23 (42)	12 (26,7)	0,11
Sulfasalazina; n (%)	5 (9)	6 (13,3)	0,54
Leflunomida; n (%)	3 (5,5)	5 (11,1)	0,46
Infliximab; n (%)	0	1 (2,2)	0,45
Etanercept; n (%)	7 (13)	7 (15,6)	0,69
Rituximab; n (%)	4 (7,3)	3 (6,7)	1,00
Golimumab; n (%)	1 (1,8)	0	1,00
Tocilizumab; n (%)	0	1 (2,2)	0,45
Tofacitinib; n (%)	1 (1,8)	0	1,00

Tabla 7. Continuación de Análisis univariado en relación a niveles séricos de vitamina D y características de los pacientes con AR

Serie total N= 100	Niveles séricos de Vit D		Valor p
	Normal (n=55)	Insuficiente (n=45)	
Fenómeno de Raynaud; n (%)	0	1 (2,2)	0,45
Mialgias; n (%)	5 (9)	1 (2,2)	0,22
Ojo seco; n (%)	11 (2)	3 (6,7)	0,06
Boca seca; n (%)	7 (12,7)	2 (4,4)	0,18
Fiebre; n (%)	0	2 (4,4)	0,20
Fatiga; n (%)	6 (10,9)	1 (2,2)	0,13
Pérdida de Peso; n (%)	0	0	N/A
Hiporexia; n (%)	0	0	N/A
Depresión; n (%)	2 (3,6)	0	0,50
Adenopatías; n (%)	1 (1,8)	0	0,69
Rigidez matutina; n (%)	16 (29,1)	7 (15,6)	0,11

Tabla 8. Media de niveles séricos de vitamina D y densitometría ósea

Vit D (ng/ml)	DMO		Niveles séricos de Vit D			
			Insuficiente		Normal	
			Media	DE	Media	DE
		Normal	23,87	4,89	38,65	12,56
		Osteopenia	21,88	6,32	40,32	8,18
		Osteoporosis	21,67	5,36	41,46	8,35

Comparando los niveles de vitamina D séricos y la suplementación de esta no hubo correlación significativa. El 19% de los pacientes que tomaban suplementos de vitamina D, la mayoría (12%) tenían niveles normales de 25(OH)D con una media de 33,5 ng/mL. Alternativamente, los pacientes que no estaban tomando suplementos de vitamina D (7%) la media también mantuvo valores dentro de los rangos normales 32,75 ng/mL. De igual forma el 25% de los participantes que tomaban suplementos de vitamina D más calcio, o sólo calcio (28%) y aquellos que no usaban suplementos tenían niveles séricos de vitamina D  $\geq 30$ ng/ml (tabla 9).

Tabla 9. Diferencia de medias de los valores de vitamina D sérica de acuerdo al uso de medicamentos modificadores de niveles de vitamina D

Valores séricos de Vit D (ng/ml)				Valor p
<b>Suplementos de Vit D</b>				
<i>Sí</i>	33,58	<i>No</i>	32,75	0,78
<b>Calcio + Vit D</b>				
<i>Sí</i>	34,12	<i>No</i>	32,50	0,55
<b>Calcio</b>				
<i>Sí</i>	31,80	<i>No</i>	33,34	0,55

#### 4.2. Discusión de Resultados

La vitamina D ha tomado importancia en los últimos años por su rol en la regulación de respuestas inmunes. La deficiencia de 25(OH)D es muy común entre los pacientes con artritis reumatoide, y en comparación con grupos controles sanos la deficiencia o insuficiencia de vitamina D es más común en AR (49,50) por lo que se lo ha asociado al desarrollo y evolución de la enfermedad.

En este estudio la media de vitamina D fue de  $32,9 \pm 11,5$ , casi la mitad de los pacientes (45%) presentó insuficiencia de 25(OH)D pese a la suplementación con vitamina D3. Sin embargo, la otra mitad (55%) presentó niveles normales y no se hallaron valores deficientes de vitamina D.

Estas cifras no son proporcionales a otros estudios internacionales. Esto se puede deber a que Ecuador, está en la línea ecuatorial, por lo que la síntesis cutánea de vitamina D ocurre durante todo el año. A diferencia de países alejados del ecuador, el espesor de la capa atmosférica que debe

atravesar las longitudes de onda es mayor, y además la síntesis varía de acuerdo a la estación del año por la disminución de fotones UVB que alcanza la superficie terrestre (51).

Un estudio de prevalencia de insuficiencia y deficiencia de Vitamina D en adultos mayores de 60 años en la Costa y Sierra del Ecuador, con 2.375 participantes resultó en un 67.8% y 21.6% respectivamente. Particularmente, más común en mujeres mayores, indígenas y residentes de las montañas de los Andes. Sin embargo, cuando se analiza exclusivamente a los residentes de la zona rural y urbana de la costa del país, comparativamente a nuestro estudio, mostró un promedio de niveles séricos normales de 32.6 y 30.0ng/ml respectivamente, el 44.3% y 50,9% de los participantes mostró niveles insuficientes de 25(OH)D y 10.6% y 14.0% valores <20ng/ml. El proyecto Atahualpa, realizado en la zona rural de la Costa ecuatoriana con 220 participantes con una media de edad de 70  $9\pm 7$  8 años, concluyó que el 25% tenían niveles de vitamina D <20ng / ml (52).

En contraste, una revisión sistemática en el 2011 de la prevalencia de deficiencia de vitamina D en América Latina y Caribe se observó una deficiencia de vitamina D de <5%, la insuficiencia se encontró en un 20-39,9%. Sin embargo, concluyó que la deficiencia de 25 (OH) D puede ser un problema de salud pública, pero la magnitud de dicho problema actualmente es desconocida por el número limitado de estudios en la región (53).

Nuestra población de pacientes refleja características típicas de un grupo de AR, en su mayoría mujeres (91%), con una edad media de 54,6 años y duración media de la enfermedad de 9,1 años, todos sometidos a

tratamiento. Este estudio no reveló una relación significativa de la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de 25(OH)D. Aun así, es importante considerar que la mayoría de esta población de estudio tenía una actividad moderada, o en remisión por lo que esta ausencia de correlación no podría extrapolarse a una población de AR con alta actividad.

Los hallazgos de este estudio son similares a los descritos por varios autores. Un estudio de 116 pacientes con AR, 93 mujeres y 23 hombres concluyó que los niveles de 25(OH)D sérico en remisión completa, baja actividad, actividad media y alta actividad de la enfermedad por DAS28 no hubo una correlación estadísticamente significativa ( $32,86 \pm 12,26$ ,  $33,97 \pm 13,28$ ,  $38,41 \pm 10,64$  y  $38,94 \pm 13,35$  nmol / L respectivamente) (1). Un estudio transversal con 239 pacientes tailandeses con AR no mostró que hubo una relación entre los niveles séricos de 25(OH)D y el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la puntuación del DAS28, HAQ y la seropositividad del FR y Anti CCP (54).

Otro estudio similar con 176 pacientes no hubo una correlación global entre los niveles de vitamina D y DAS28 (55). El estudio *TOMORROW* en Japón con 186 pacientes con AR, que no eran tratados con suplementos de Vitamina D no se mostró una correlación significativa de la actividad de la enfermedad y el nivel sérico de 25(OH)D (49).

De igual forma otras publicaciones indican que no hay relación entre niveles bajos de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, ni tampoco en el desarrollo de la enfermedad (56,57).

A pesar de algunas controversias, la mayoría de los informes refuerzan la idea de que los niveles más bajos de vitamina D se correlacionan con

manifestaciones clínicas más graves en la AR, el índice de actividad de la enfermedad y a otras enfermedades reumáticas (45,58–61).

Un exhaustivo meta-análisis publicado en 2016 con un total de 24 informes con 3489 pacientes evaluados hasta el 2015 mostró una asociación inversa entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de vitamina D (50). El estudio COMORA en 1412 pacientes con AR de 15 países resultó en un promedio de vitamina D de 27,3ng/ml  $\pm$  15,1, insuficiente en el 54,6% y deficiente en el 8,5%. Los niveles bajos de la vitamina D se relacionaron con la edad, IMC, nivel educativo, actividad de la enfermedad, dosis de corticosteroides y comorbilidades (62).

La asociación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad continúa siendo polémico, y esto puede ser a causa de que los niveles de 25(OH)D son fácilmente modificables por factores tales como la región geográfica, fotoprotección, el uso de glucocorticoides, antimaláricos e inmunosupresores usados en el tratamiento de AR.

La recomendación de suplementación en pacientes usuario crónico de glucocorticoides con vitamina D3 ha sido ampliamente aceptada (63) pero, su contribución a la deficiencia y su posible asociación con la enfermedad es controversial (45). En este estudio al comparar los niveles séricos de 25(OH)D en aquellos pacientes que recibían y aquellos que no recibían suplementación con vitamina D3 no se encontró una relación estadísticamente significativa. En un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo con altas dosis de vitamina D no se encontró ningún beneficio en la actividad de la enfermedad, ni el estado de salud global en pacientes con AR sin embargo, concluyen con que el tamaño de la muestra era muy limitado (64).

Por otro lado, en el presente estudio se analizaron posibles factores de riesgo asociados a los niveles de vitamina D en los pacientes con AR. Pero no se encontró asociación con la edad, duración de la enfermedad, IMC, clínica y tratamiento.

En este estudio se describe una relación de independencia entre las variables, la causa de esta ausencia de relación posiblemente pudiera darse por ser una muestra insuficiente para este objetivo, pacientes con adecuado control de la enfermedad, terapéutica propia del trastorno reumatológico primario, o incluso características regionales.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. La principal fue no contar con niveles de Vitamina D en todos los pacientes que acudieron a consulta. Además de no contar con todos los datos suficientes en las historias clínicas, por lo que disminuyó la muestra y resultó deficiente en comparación con estudios previos. En segundo lugar, los participantes del estudio eran pacientes en control y tratamiento, por lo que gran parte de los pacientes del estudio se encontraban en remisión, y actividad de la enfermedad clasificada como moderada, lo que no permite comparar los resultados con una alta actividad de AR. Así mismo no se contó con niveles deficientes de 25(OH)D en los participantes de este estudio.

## **CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

La deficiencia de vitamina D es muy común en pacientes de artritis reumatoide, por lo que podría haber una relación con la enfermedad. Sin embargo, en nuestro estudio la actividad de la enfermedad medida por DAS 28-PCR no mostró una correlación significativa con el nivel sérico de vitamina D. Adicionalmente, no hubo diferencia significativa en los niveles séricos de 25(OH)D en aquellos pacientes que consumían suplementos de vitamina D y aquellos que no. Tampoco se pudo asociar otras variables determinantes a los niveles de vitamina D.

Factores múltiples como edad, geografía, medicación, fotoprotección y fotosensibilidad están asociados a variaciones de los niveles de la vitamina D. Tales factores podrían relacionarse con los inconsistentes resultados en los estudios realizados.

Aun así, el futuro de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes continúa en evolución por su creciente interés en la posible influencia en la actividad, severidad, y desarrollo de enfermedades inmunológicas

Se necesitan más estudios para explicar la posible influencia de la vitamina D sobre la AR. Por tanto, se requiere una evaluación a mayor escala e incluso el seguimiento de estos pacientes, para determinar el comportamiento de tal asociación en los individuos atendidos en este medio debido a las diferentes posiciones que se han descrito previamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cen X, Liu Y, Yin G, Yang M, Xie Q. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-5.
2. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2007;66(9):1137-42.
3. Gheita TA, Sayed S, Gheita HA, Kenawy SA. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis.* marzo de 2016;19(3):294-9.
4. Lin Z, Li W. The Roles of Vitamin D and Its Analogs in Inflammatory Diseases. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(11):1242-61.
5. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* diciembre de 2011;11(2):84-7.
6. Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, Gerardi MC, Frisenda S, Ceccarelli F, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 15 de marzo de 2015 [citado 14 de enero de 2017];16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373034/>
7. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* octubre de 2011;14(4):332-9.
8. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* enero de 2011;38(1):53-9.
9. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* diciembre de 2012;31(12):1733-9.
10. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* octubre de 2010;28(5):745-7.
11. Rossini M, Maddali Bonghi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis:

- prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R216.
12. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 7 de diciembre de 2011;365(23):2205-19.
  13. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* septiembre de 2008;68(3):261-9.
  14. Cen X, Liu Y, Yin G, Yang M, Xie Q. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-5.
  15. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* enero de 2011;86(1):50-60.
  16. Fletcher JM, Basdeo SA, Allen AC, Dunne PJ. Therapeutic use of vitamin D and its analogues in autoimmunity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* enero de 2012;6(1):22-34.
  17. Ríos C, Moreno C, López R, Martínez J, Córdova N, Maldonado G, et al. Estudio de las características clínicas y serológicas de pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide. X Curso Internacional de Reumatología y Rehabilitación del Pacífico; 2015; Manta, Ecuador.
  18. Sherine G, Crowson C. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis [Internet]. UptoDate. 2016. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=epidemiologia%20de%20artritis%20reumatoide&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=epidemiologia%20de%20artritis%20reumatoide&selectedTitle=1~150)
  19. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* marzo de 2011;63(3):633-9.
  20. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang X-Y, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol.* marzo de 2010;37(3):544-9.
  21. Venables P, Bchir M, Ravinder F. Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. UptoDate. 2016.
  22. Taylor PC, Ravinder NM. Biologic markers in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate. [citado 18 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/biologic-markers-in-the-diagnosis->

and-assessment-of-rheumatoid-arthritis?source=search\_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=7~150

23. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ*. 6 de septiembre de 2012;345:e5244.
24. Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, Manganelli S, Riccieri V, Sabatini P, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R16.
25. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. marzo de 2012;76(3):315-25.
26. Fortificados FA, de Nutrição SC, Brasil I, Peters BSE, Martini LA. Vitamina D. 2014 [citado 15 de enero de 2017]; Disponible en: [http://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/artigo\\_vitamina\\_d.pdf](http://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/artigo_vitamina_d.pdf)
27. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. octubre de 2011;102(8):572-88.
28. Bess D-H. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment [Internet]. UpToDate. [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?source=search\\_result&search=vitamin%20d%20manifestation&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?source=search_result&search=vitamin%20d%20manifestation&selectedTitle=3~150)
29. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health [Internet]. UpToDate. [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health?source=see_link).
30. Ramos R, Alcázar R, Otero A, Francisco ALM de, Pino MD del. Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrol Madr*. 2011;31(5):528-36.
31. García-Carrasco M, Romero JLG. Vitamina D y enfermedades autoinmunes reumáticas. *Reumatol Clínica*. noviembre de 2015;11(6):333-4.
32. Kokic V, Martinovic Kaliterna D, Radic M, Perkovic D, Cvek M, Capkun V. Relationship between vitamin D, IFN- $\gamma$ , and E<sub>2</sub> levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. marzo de 2016;25(3):282-8.

33. THE ROLE OF VITAMIN D IN THE IMMUNE RESPONSE AND ALLERGIC DISEASES (IN SPANISH) [Internet]. ResearchGate. [citado 3 de agosto de 2017]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/303855756\\_THE\\_ROLE\\_OF\\_VITAMIN\\_D\\_IN\\_THE\\_IMMUNE\\_RESPONSE\\_AND\\_ALLERGIC\\_DISEASES\\_IN\\_SPANISH](https://www.researchgate.net/publication/303855756_THE_ROLE_OF_VITAMIN_D_IN_THE_IMMUNE_RESPONSE_AND_ALLERGIC_DISEASES_IN_SPANISH)
34. Sangüesa Gómez C, Robles F, Josué B, Andréu JL. Salud ósea, vitamina D y lupus. *Reumatol Clínica*. 1 de julio de 2015;11(4):232-6.
35. Yazici Y. Rheumatoid arthritis [Internet]. *BJM Best Practice*. [citado 18 de julio de 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/105.html>
36. Howard R S. Rheumatoid Arthritis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 26 de mayo de 2017 [citado 18 de julio de 2017]; Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/331715-overview>
37. PJW Venables, Ravinder N Maini. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate. [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=1~150).
38. Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate. [citado 18 de julio de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=6~150](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=6~150)
39. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. junio de 2011;51(3):207-19.
40. PJW Venables, Ravinder N Maini. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate. [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=artritis%20reumatoide&selectedTitle=2~150).
41. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 1 de marzo de 2011;6:33-7.
42. Moreland LW, Canella A. General principles of management of rheumatoid arthritis in adults [Internet]. UpToDate. [citado 18 de julio

de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?source=search\\_result&search=arthritis%20reumatoide&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?source=search_result&search=arthritis%20reumatoide&selectedTitle=2~150)

43. Smolen JS, Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice [Internet]. UpToDate. [citado 18 de julio de 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-rheumatoid-arthritis-activity-in-clinical-trials-and-clinical-practice?source=search\\_result&search=das%2029&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-rheumatoid-arthritis-activity-in-clinical-trials-and-clinical-practice?source=search_result&search=das%2029&selectedTitle=1~150)
44. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease. *Dis Markers*. 2015;2015:1-6.
45. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery: Current Opinion in Rheumatology. *LWW* [Internet]. [citado 4 de agosto de 2017]; Disponible en: [http://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2017/07000/Vitamin\\_D\\_and\\_rheumatoid\\_arthritis\\_\\_\\_an\\_ongoing.17.aspx](http://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2017/07000/Vitamin_D_and_rheumatoid_arthritis___an_ongoing.17.aspx)
46. Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015 [Internet]. [citado 24 de agosto de 2017]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802017000100010](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000100010)
47. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. - *PubMed - NCBI*. [citado 24 de agosto de 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161836/>
48. DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis [Internet]. [citado 4 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>
49. Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, Inui K, et al. Relationships between serum 25-hydroxycalciferol, vitamin D intake and disease activity in patients with rheumatoid arthritis –TOMORROW study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):246-50.
50. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis [Internet]. [citado 3 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146351>

51. de Oliveira V, Muller Lara G, Dutra Lourenço E, Daniele Boff B, Zirbes Stauder G. Influencia de la vitamina D en la salud humana. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* septiembre de 2014;48(3):329-37.
52. Cerebrovascular Correlates of Vitamin D Deficiency in Older Adults Living Near the Equator: Results From the Atahualpa Project. *PubMed J [Internet]*. [citado 4 de agosto de 2017]; Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26310517/>
53. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda Mujica M, Cediell G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean:a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull.* marzo de 2013;34(1):52-64.
54. Pakchotanon R, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. The association between serum vitamin D Level and disease activity in Thai rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 1 de abril de 2016;19(4):355-61.
55. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, Bingham SJ, Hamilton J, Kelly CA. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* junio de 2013;32(6):863-7.
56. Is There an Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis? *PubMed J [Internet]*. [citado 3 de agosto de 2017]; Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23094901/>
57. Cote J, Berger A, Kirchner LH, Bili A. Low vitamin D level is not associated with increased incidence of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1 de octubre de 2014;34(10):1475-9.
58. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* octubre de 2010;28(5):745-7.
59. Haga H-J, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25-OH-D<sub>3</sub>) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* mayo de 2013;32(5):629-33.
60. Yazmalar L, Ediz L, Alpayci M, Hiz O, Toprak M, Tekeoglu I. Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr Health Sci.* marzo de 2013;13(1):47-55.
61. Cutolo M, Vojinovic J, Tincani A, Soldano S, Andreoli L, Dall'Ara F, et al. THU0116 European multicentre pilot survey to assess vitamin d

and clinical status in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1 de junio de 2017;76(Suppl 2):245-245.

62. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, Rkain H, Hassouni K, Hmamouchi I, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: 'The COMORA Study'; [Internet]. *International Journal of Rheumatology.* 2017 [citado 4 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2017/5491676/abs/>
63. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab.* julio de 2013;50(2):140-56.
64. Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An Evaluation of High-Dose Vitamin D for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* marzo de 2014;20(2):112-4.

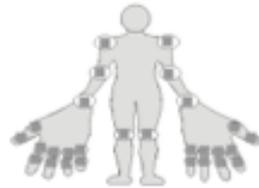
## ANEXOS

### VITAMINA D COMO BIOMARCADOR PARA EL ÍNDICE E LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE

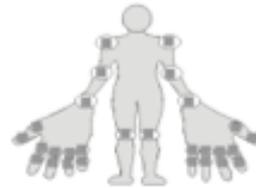
Historia clínica: .....

Sexo:..... Edad:..... Peso:..... Talla:..... IMC: .....

Años de evolución de la AR: .....



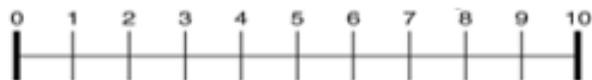
Articulaciones inflamadas:.....



Articulaciones dolorosas:.....

DMO:.....

Escala visual analógica del dolor



Tratamiento	Sí (dosis)	No
Vitamina D		
Vitamina D + Calcio		
Calcio		
AINE		
Corticoides		
Hidroxicloroquina		
Cloroquina		
Metotrexate		
Sulfasalazina		
Leflunomida		
Infliximab		
Etanercept		
Adalimumab		
Rituximab		
Golimumab		
Tocilizumab		
Tofacitinib		

Manifestaciones extra articulares	Sí	No
Raynaud		
Mialgias		
Ojo seco		
Boca seca		
Fiebre		
Fatiga		
Pérdida de peso		
Falta de apetito		
Depresión		
Nódulo reumatoideo		
Adenopatía		
Rigidez matutina		

Criterios de exclusión	Sí	No
Embarazo o lactancia		
Hiperparatiroidismo		
Mala absorción intestinal		
Otro tipo de ef. Inflamatoria o tejido conectivo		
Neoplasia		
TFG $\leq$ 40ml/min/1,73m		

Laboratorio (ult. 3m)	Valor
Vit D	
PCR	
FR	
Anti CCP	

### CRONOGRAMA GENERAL

N°		ACTIVIDADES GENERALES		2016																													
				FEB.			MAR.			ABRIL			MAY.			JUN.			JUL.			AGOST.			SEP.			OCT.					
1		Elaboración del perfil del proyecto		[Shaded]																													
2		Recolección de información médica acerca: Vitamina D en AR: Analizar, revisar y resumir las bibliografías a utilizar.		[Shaded]																													
3		Realización de Anteproyecto		[Shaded]																											[Shaded]		
4		Trabajo de campo: recolección de datos		[Shaded]																								[Shaded]					
5		Tabulación de datos en la base de datos oficial		[Shaded]																													
6		Interpretación de resultados, análisis estadísticos, discusiones y conclusiones del proyecto.		[Shaded]																													
7		Discusión de observaciones, sugerencias y correcciones del desarrollo del proyecto.		[Shaded]																													
8		<b>Entrega trabajo final.</b>		[Shaded]																													

### Continuación

		2016					2017																							
N°	ACTIVIDADES GENERALES	NOV.			DIC.		ENERO			FEB.			MARZ.			ABRIL.			MAY.			JUN.			JUL.			AGST.		
1	Elaboración del perfil del proyecto																													
2	Recolección de información médica acerca: Vitamina D en AR: Analizar, revisar y resumir las bibliografías a utilizar.																													
3	Realización de Anteproyecto																													
4	Trabajo de campo: recolección de datos																													
5	Tabulación de datos en la base de datos oficial																													
6	Interpretación de resultados, análisis estadísticos, discusiones y conclusiones del proyecto.																													
7	Discusión de observaciones, sugerencias y correcciones del desarrollo del proyecto.																													
8	Entrega trabajo final.																													