

Efficacy of oral supplementation with vitamin d in the activity of rheumatic arthritis. Systematic review and meta-analysis

Eficacia de la suplementación oral con vitamina d en la actividad de la artritis reumática. Revisión sistemática y metaanálisis

Autores:

Luna-Yunga, Wendy Estefany
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
Médico Cirujano
Quito – Ecuador



wendylun1@gmail.com



<https://orcid.org/0009-0000-7838-038X>

Estrella-Camacho, Pablo César
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
Médico Cirujano
Quito – Ecuador



pcestrella@yahoo.es



<https://orcid.org/0009-0005-3770-7709>

Fechas de recepción: 18-ENE-2025 aceptación: 18-FEB-2025 publicación: 15-MAR-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

El presente estudio aborda la eficacia de la suplementación con vitamina D en pacientes con artritis reumática (AR) al considerar su perfil farmacológico seguro y sus beneficios inmunoinflamatorios. El objetivo fue evaluar el impacto de la suplementación en la actividad clínica y el estado proinflamatorio de la enfermedad en pacientes mayores de 18 años diagnosticados con AR que utilizan los parámetros DAS-28, proteína C reactiva (PCR) y la escala de valoración analógica (EVA). Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PUBMED Advanced, SCOPUS, ClinicalKey y Ovid, desde 2017 hasta 2022 que incluyen ensayos clínicos controlados con suplementación oral de vitamina D3 (≥ 50.000 UI por al menos 6 semanas) en pacientes con AR diagnosticada según los criterios ACR/EULAR 2010 y ACR 1987. Se seleccionaron seis ensayos clínicos controlados aleatorizados con un total de 631 participantes. El metaanálisis reveló una disminución significativa en el puntaje DAS-28 (PDM= -0,80, IC 95%: -1,44; -0,15, $p=0,01$) y en la EVA (PDM= -0,79, IC 95%: -1,20; -0,39, $p=0,0001$) en el grupo de suplementación en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR (PDM= -0,27, IC 95%: -0,73; 0,20, $p=0,26$). En conclusión, la vitamina D se presenta como una alternativa eficaz como terapia coadyuvante para mejorar algunos parámetros clínicos en la AR, recomendándose su uso basado en los niveles séricos de 25(OH) vitamina D de los pacientes.

Palabras clave: vitamina D; 25-hidroxi-vitamine D; calcifediol; colecalciferol; ergocalciferol; vitamin D supplementation

Abstract

The present study addresses the efficacy of vitamin D supplementation in patients with rheumatic arthritis (RA) by considering its safe pharmacological profile and immunoinflammatory benefits. The objective was to evaluate the impact of supplementation on the clinical activity and pro-inflammatory state of the disease in patients over 18 years of age diagnosed with RA using the DAS-28 parameters, C-reactive protein (CRP) and the analog rating scale (EVE). A systematic search was carried out in databases such as PUBMED Advanced, SCOPUS, ClinicalKey and Ovid, from 2017 to 2022 that include controlled clinical trials with oral vitamin D3 supplementation ($\geq 50,000$ IU for at least 6 weeks) in patients with RA diagnosed according to the ACR/EULAR 2010 and ACR 1987 criteria. Six randomized controlled clinical trials were selected with a total of 631 participants. The meta-analysis revealed a significant decrease in the DAS-28 score (PDM= -0.80, 95% CI: -1.44; -0.15, $p=0.01$) and in the VAS (PDM= -0.79, 95% CI: -1.20; -0.39, $p=0.0001$) in the supplementation group compared to the control group. However, no significant differences were found in CRP levels (PDM= -0.27, 95% CI: -0.73; 0.20, $p=0.26$). In conclusion, vitamin D is presented as an effective alternative as an adjuvant therapy to improve some clinical parameters in RA, its use being recommended based on the serum levels of 25(OH) vitamin D of the patients.

Keywords: vitamin D; 25-hydroxy-vitamin D; calcifediol; cholecalciferol; ergocalciferol; vitamin D supplementation

Introducción

La artritis reumática (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las articulaciones periféricas, caracterizada por una sinovitis simétrica recurrente y posibles manifestaciones extraarticulares (Harrison et al., 2020; Smolen et al., 2020). Epidemiológicamente, se reportó una incidencia de 41 casos por cada 100.000 habitantes en 2019 lo que afecta aproximadamente al 1% de la población adulta global, siendo más común en mujeres y manifestándose significativamente entre los 30 y 60 años (Caraba et al., 2017; Smolen et al., 2020).

La etiología de la AR es autoinmunitaria y multifactorial, influenciada por factores genéticos, como la presencia del antígeno leucocitario humano DRB1 (HLA-DRB1), y ambientales, entre los cuales destacan el tabaquismo, ciertos agentes infecciosos, y la deficiencia de vitamina D (McInnes y Schett, 2017). Esta vitamina, una hormona secosteroide liposoluble, juega un papel crucial en la homeostasis inmunológica que modula la respuesta de las células T y promueve la expresión de citoquinas antiinflamatorias.

La deficiencia de vitamina D no solo exacerba el proceso inflamatorio de la AR, sino que también se asocia con un aumento del dolor crónico debido a su rol neuroprotector. La suplementación con vitamina D ha demostrado tener un perfil farmacológico seguro que ofrece beneficios adicionales como la protección contra la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la reducción del riesgo cardiovascular (Harrison et al., 2020).

A nivel socioeconómico, la AR tiene un impacto significativo que deteriora la calidad de vida y la capacidad laboral de los pacientes, lo que conlleva a una carga financiera considerable para las familias y el sistema de salud. Por estas razones, se ha sugerido la suplementación con vitamina D como una estrategia complementaria para racionalizar el uso de fármacos antirreumáticos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El presente estudio se propone evaluar la eficacia de la suplementación oral con vitamina D en la actividad de la AR en pacientes adultos diagnosticados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología / Liga Europea contra el Reumatismo de 2010. Los objetivos específicos incluyen estimar la actividad clínica de la enfermedad a través del índice DAS-28, determinar el estado proinflamatorio mediante los valores de proteína C reactiva (PCR), y evaluar la percepción del dolor que usa la escala visual analógica (EVA).



Esta investigación responde a la necesidad de una revisión sistemática sobre la eficacia de la vitamina D en la modulación de la actividad sintomática de la AR, dada la heterogeneidad y las limitaciones metodológicas de estudios previo.

Fundamentación teórica

Según Ferro et al. (2021) la patogenia de la AR implica una serie de factores genéticos y ambientales. Genéticamente, los antígenos leucocitarios humanos (HLA) desempeñan un papel crucial, especialmente los alelos HLA-DRB1, que están asociados con la presentación de antígenos a las células T y la subsecuente respuesta inmunitaria. Los factores ambientales incluyen el tabaquismo, la obesidad, ciertos agentes infecciosos, y la deficiencia de vitamina D, la cual muestra una relación inversa con la prevalencia de la enfermedad.

Por su parte, la fisiopatología de la AR está marcada por la producción de anticuerpos contra antígenos modificados, como los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (ACCP), que son altamente específicos para la enfermedad (Tiwari et al., 2022). Estos anticuerpos contribuyen a la inflamación crónica y la destrucción articular. Las células T y B juegan roles fundamentales en la inflamación y daño articular, mientras que los macrófagos y las células sinoviales fibroblastoides perpetúan la inflamación sinovial.

En cuanto al tratamiento, los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) constituyen la piedra angular del manejo de la AR. Estos incluyen FARME sintéticos, biológicos y dirigidos, cada uno con mecanismos específicos para reducir la inflamación y prevenir el daño articular. Los FARME biológicos, por ejemplo, inhiben citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , mientras que los FARME dirigidos bloquean la señalización intracelular involucrada en la inflamación (Singh et al., 2016).

De acuerdo con Aslam et al. y Mateen et al. (2019; 2017) la suplementación con vitamina D se ha destacado como una intervención complementaria prometedora en el manejo de la AR, debido a su capacidad para modular la respuesta inmunitaria y reducir la inflamación. Estudios recientes sugieren que niveles adecuados de vitamina D pueden mejorar la actividad de la enfermedad y reducir el riesgo cardiovascular asociado.

En el ámbito inmunológico, la AR se caracteriza por un desequilibrio en la inmunidad adaptativa, particularmente en la regulación de las células T. Las células Th17 y Th1 están involucradas en la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1, e IL-6, que perpetúan la inflamación crónica y el daño tisular (McInnes & Schett, 2017). La vitamina D ha mostrado tener un impacto significativo en este proceso al promover la diferenciación de células T reguladoras, que ayudan a controlar la respuesta inflamatoria excesiva.

Desde el punto de vista terapéutico, los tratamientos actuales se dividen en manejo sintomático y terapias modificadoras de la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y glucocorticoides son comúnmente utilizados para aliviar el dolor y la inflamación aguda, pero su uso prolongado está asociado con efectos secundarios significativos, como daño gastrointestinal y osteoporosis (Radu & Bungau, 2021; Smolen et al., 2020). Por otro lado, los FARME biológicos y sintéticos dirigidos ofrecen beneficios en la modulación de la enfermedad a nivel molecular, hecho que inhibe específicamente las vías inflamatorias. Ejemplos incluyen los inhibidores de JAK, que han demostrado ser efectivos en la reducción de la actividad de la enfermedad al interferir con la señalización intracelular de citoquinas proinflamatorias.

La importancia de la vitamina D en el manejo de la AR también se extiende a sus efectos en la homeostasis ósea. La deficiencia de vitamina D está asociada con un aumento en la resorción ósea y un mayor riesgo de osteoporosis en pacientes con AR. La suplementación adecuada puede mejorar la densidad ósea y reducir el riesgo de fracturas, además de sus beneficios inmunomoduladores.

Material y métodos

Material

La metodología del estudio se basó en una revisión sistemática y metaanálisis, estructurada en torno a los componentes PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados). Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados con artritis reumática según los criterios del ACR/EULAR de 2010. La intervención consistió en la suplementación oral con vitamina D3 ($\geq 50,000$ UI) durante al menos ocho semanas, comparada con tratamiento estándar y/o placebo.

La búsqueda de estudios se realizó en bases de datos electrónicas como PubMed, Scopus, ClinicalKey, y Ovid, además de Google Scholar que abarca publicaciones desde 2017 hasta



agosto de 2022. Se emplearon términos MeSH relacionados con vitamina D y artritis reumática que combinan estos términos de acuerdo con los objetivos del estudio. Solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que excluyen estudios observacionales, investigaciones en animales, y artículos duplicados.

La extracción de datos y la evaluación de calidad se llevaron a cabo de manera independiente por los autores, utilizando matrices estandarizadas. La calidad metodológica fue evaluada mediante la lista de comprobación CONSORT, y el riesgo de sesgo fue valorado al usar la herramienta de la Colaboración Cochrane, con el análisis de datos efectuado en el software Review Manager (RevMan ® 5.4.1).

Métodos

Para el desarrollo del marco teórico y fortalecer la base científica del estudio, se utilizaron diversas fuentes secundarias que incluyen libros de texto y artículos científicos. Estas fuentes permitieron construir una sólida fundamentación teórica y metodológica que abordan aspectos clave sobre la fisiopatología de la artritis reumática, el papel de la vitamina D en el sistema inmunológico, y las estrategias de tratamiento actuales.

La integración de estos recursos literarios fue fundamental para contextualizar los hallazgos del metaanálisis, dando un marco conceptual que respalda la hipótesis de que la suplementación con vitamina D puede influir positivamente en la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumática.

Resultados

Selección de los estudios

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

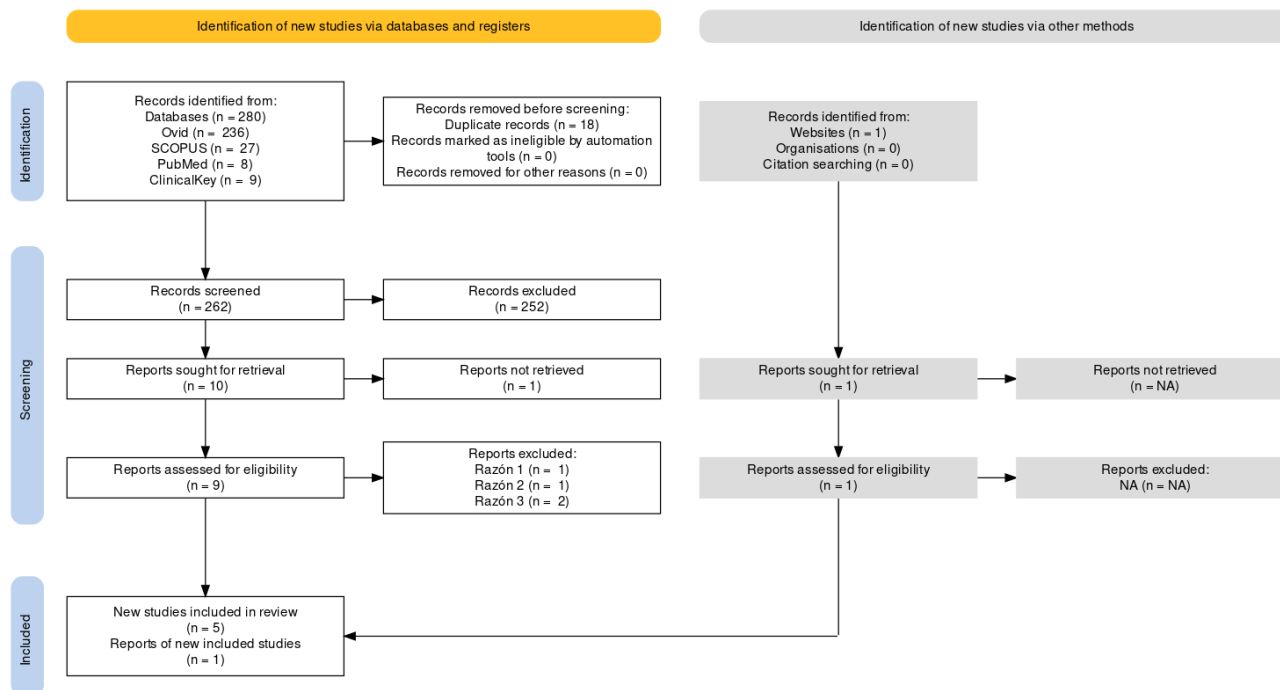


Luego de la revisión completa de los once artículos, fueron eliminados cinco estudios por las siguientes razones: un estudio era de tipo retrospectivo observacional 2017 (Wu et al., 2020), uno tenía como objetivo principal valorar el impacto de la suplementación con vitamina D y Omega 3, en el riesgo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

En total, seis estudios fueron seleccionados (Buondonno et al., 2017; El-Banna & Gado, 2020; Li et al., 2018; Mukherjee et al., 2019; Soubrier et al., 2018; Yashasvi et al., 2022), con un número total de 631 participantes. En la figura 1, se encuentra detallado el diagrama de flujo PRISMA los pasos llevados a cabo para la selección de los estudios.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudio



Fuente: Elaboración propia



Características de los estudios

En la tabla 1, se presenta un resumen detallado de las características de los seis estudios incluidos en este análisis. La muestra total de participantes es de 631 de los cuales 315 pertenecían al grupo de intervención y 316 al grupo control. Cuatro de los seis estudios presentaron información sobre la actividad de la enfermedad (DAS-28), cinco sobre la actividad inflamatoria sérica (PCR) y tres hacen referencia al dolor (EVA). En todos los estudios se empleó el placebo y tratamiento FARME como comparación a la intervención, a excepción del estudio de El-Banna y Gado de 2020, en el cual solo se emplea el tratamiento estándar para el grupo control.

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

Tabla 1
Características de los estudios incluidos

Autores	Año	Diseño de estudio	Revista indexada	Participantes (Tratamiento /Control)	Edad	Duración de la enfermedad y criterios diagnósticos	Niveles basales de 25 OH vitamina D3 (ng/mL) en la población	Tipo de FARME	Tipo de intervención (Dosis de Vitamina D suministrada)	Tiempo de Intervención	Grupo Control
(Soubrier et al., 2018)	2018	ECA, doble ciego, controlado con placebo	Clinical and Experimental Rheumatology. Italy.	59 (29/30)	59.8±10 .9 años.	17,0 ± 9,7 años. Criterios revisados ACR 1987	13 pacientes: <10 ng/mL 23 pacientes: 10 y 20 ng/mL 23 pacientes: 20 y 30 ng/ml	35,6% pacientes: Corticoides 72,9% pacientes: MTX 83,1% pacientes: Bioterapia (anti-TNF, tocilizumab, abatacept y rituximab)	<10 ng/mL 25OHD3: 200.000 UI c/2 semanas. 10 y 20 ng/mL 25OHD3: 200.000 UI c/2 semanas. 20 y 30 ng/ml 25OHD3: 200 UI c/2 semanas. Dosis de mantenimiento: 100.000 UI c/4 semanas	24 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + Placebo



(Buondono et al., 2017)	2017	ECA, controlado con placebo, doble ciego, ensayo	PLOS ONE Global Public Health.	36 (18/18)	Grupo experimental: 54 ± 8 Grupo Control: 55 ± 13	< 6 meses, ACR/EULAR 2010	Grupo Experimental: 16 ± 2.1 ng/ml. Grupo Control: 26 ± 2.23 ng/ml.	MTX 15 mg/semana intramuscular y metilprednisolona (GC) oral 2 a 4 mg/día	15	Colecalciferol 300.000 UI, dosis única	12 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + Placebo
(Mukherjee et al., 2019)	2019	ECA, parallel, open-label	Journal of Family Medicine and Primary Care. Wolters Kluwer	150 (75/75)	36.7±10.9	Grupo experimental: 7.2 ± 4.2 meses Grupo Control: 7.6 ± 3.8 NR.	14.17 ± 3.27 ng/ml (23.3 %), ≥ 20 ng/ml (82%)	FARME no especificado	no	Vitamina D3 60.000 UI c/semana + carbonato de calcio (1000 mg/día).	8 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + carbonato de calcio 1000 mg/día-placebo.
(El-Banna & Gado, 2020)	2020	ECA, simple ciego, controlado	Expert Review of Clinical Immunology	40 (20/20)	45,43±5.53 años.	Grupo experimental: 6 - 20 meses Grupo control: 8 - 24 meses. ACR/EULAR 2010.	Grupo experimental: 14.95 ± 4.85 ng/ml Grupo control: 15.16± 4.26 ng/ml	MTX (inyección subcutánea 20 mg/semana) más HCQ (200 mg dos veces al día)	20	50.000 UI de vitamina D2 (comprimido de 1,25 mg de ergocalciferol).	12 semanas	Tratamiento estándar (FARME)
(Li et al., 2018)	2018	ECA	Clinical Research	246 (123/123)	48.47±1.12 años.	79±13 meses. ACR/EULAR 2010	Grupo experimental: 16.01±1.98 ng/ml. Grupo control: 15.45±1.53 ng/ml.	MTX (no específica su dosis)	(no su)	50.000 UI/semana de calcitriol.	6 semanas	Tratamiento estándar (FARME) + Placebo (Lactosa en polvo 5 g/semana)
(Yashasvi et al., 2022)	2022	ECA	Journal of Clinical and Diagnostic Research	100(50/50)	Grupo experimental: 41.46±8.89 Grupo control: 3.18±1.25, criterios de	Grupo experimental: 3.38±1.19. Grupo Control: 3.18±1.25, criterios de	Grupo experimental: 22.94±12.41 ng/mL Grupo control:	MTX 25g/ semana	400 UI de vitamina D dos veces al día.	400 UI de vitamina D dos veces al día.	24 semanas	Placebo adicional al tratamiento estándar

Fuente: Elaboración propia

Descripción de los resultados de los estudios: Efectos de la Vitamina D sobre la actividad de la enfermedad reumática

A continuación, se presentan los resultados de la Vitamina D sobre el proceso inflamatorio y el dolor (Tabla 2).

Tabla 2
 Resumen de resultados recopilados por estudios

Autores y año de publicación	Parámetros		Grupo Intervención		Grupo Control		Valor p (intervención vs control)
	DAS-28, PCR o EVA	Media antes de la intervención/Baseline (SD)	Medias posteriores a la intervención/Tratamiento (SD)	Media antes de la intervención (SD)	Medias posteriores a intervención/Control (SD)		
(Soubrier et al., 2018)	DAS-28 (VSG)	3.7(±0.8)	NR	3.7(±0.8)	NR		≥ 0.05
	DAS-28 (PCR)	3.5(±0.8)	3.03 (±0.8)	3.5(±0.8)	3.7 (±0.8)		≥ 0.05
	PCR	NR	17.8 (±11.2)	NR	18.8 (±9.8)		0.04
(Buondonno et al., 2017)	DAS-28	5.7 (± 0.9)	5.6 (± 0.9)	5.7 (± 0.9)	5.8 (± 0.9)		< 0.0001
	EVA	NR	57.5 (±20.6)	NR	68.3 (± 18.9)		< 0.001
	PCR	10.0 (4.0-25.0)	16.7 (±10)	10.0 (4.0- 25.0)	14.5 (± 12.35)		≥0.05
(Mukherjee et al., 2019)	DAS-28	3.5 (±0.4)	2.9 (±0.6)	3.9 (±2.8)	3.1 (±0.4)		0.012
	EVA	74.2 (±9.6)	(80% reducción escala EVA) (SD: NR)	73.9 (±9.9)	(30% reducción escala EVA) (SD: NR)		< 0.001
	PCR	5.7 (±2.2)	NR	5.2 (±1.8)	NR		NR

(El-Banna & Gado, 2020)	DAS-28	5.69 (± 1.27)	2.53 (± 1.52)	5.53 (± 1.55)	3.83 (± 1.27)	< 0.001
	PCR	35.50 (± 31.94)	35.5 (± 31.94)	24.30 (± 22.74)	24.3 (± 22.74)	NR
(Li et al., 2018)	PCR	1.72 (± 0.1)	17.8 (± 11.2)	1.81 (± 0.71)	18.8 (± 9.8)	0.023
	EVA	5.82 (± 0.62)	5.15 (± 0.81)	5.91 (± 0.51)	5.89 (± 0.53)	0.005
(Yashasvi et al., 2022)	PCR	7.91(± 1.28)	5.85 $\pm$ (1.41)	7.02 (± 0.74)	7.55 (± 1.81)	0.001

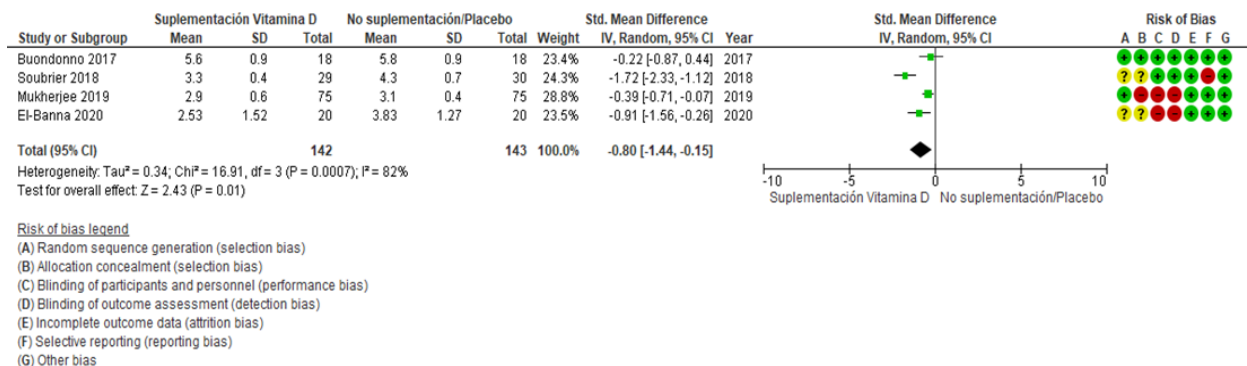
Fuente: Elaboración propia

Efecto de la suplementación con Vitamina D en la actividad de la enfermedad según la escala en DAS-28

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

Figura 2

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



Fuente: Elaboración propia

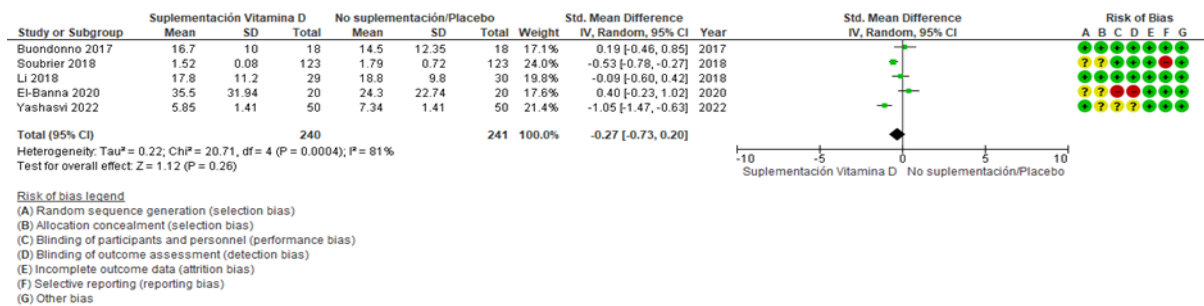


Efecto de la Suplementación con Vitamina D en la actividad inflamatoria de la enfermedad según PCR

Se incluyeron cinco estudios con 481 participantes (240 del grupo de suplementación y 241 del grupo control) para obtener los datos pertinentes a la variable PCR. Los estudios tuvieron una heterogeneidad significativamente alta con un $I^2 = 81\%$ (valor de $p = 0,0004$). El análisis de datos reporta que la suplementación con vitamina D no tiene efecto sobre los niveles séricos de PCR (PDM = -0,27, IC 95%: -0,73; 0,20, valor de $p = 0,26$), en comparación al grupo control (Figura 3).

Figura 3

Efecto de la suplementación con vitamina D sobre la PCR (Forrest plot)

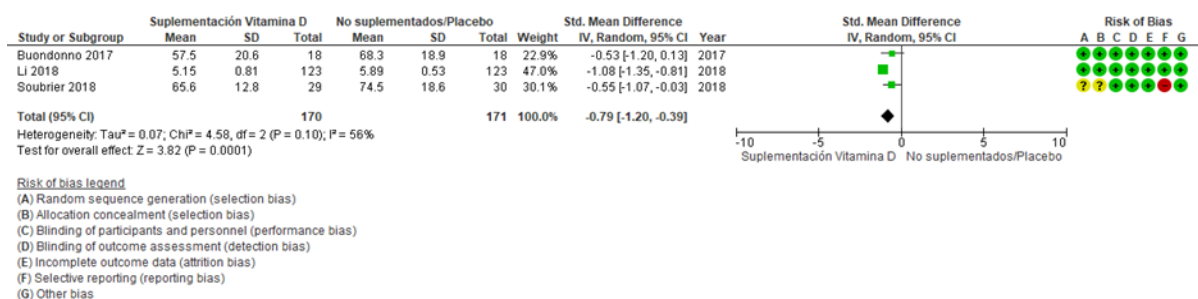


Fuente: Elaboración propia

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

Se incluyeron tres estudios con 341 participantes en total (170 para el grupo de suplementación y 171 para el grupo control), para valorar la eficacia del EVA. La heterogeneidad entre los artículos fue significativamente moderada, con $I^2 = 56\%$ (valor de $p = 0,10$). La diferencia de medias ponderada mostró una menor puntuación en la escala analógica favorable para el grupo experimental (PDM = -0,79, IC 95%: -1,20; -0,39, valor de $p = 0,0001$), comparado con el grupo no suplementado (Figura 4).

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

Figura 4**Efecto de la suplementación con vitamina D sobre el EVA (Forrest plot)**

Fuente: Elaboración propia

Sesgos de publicación.

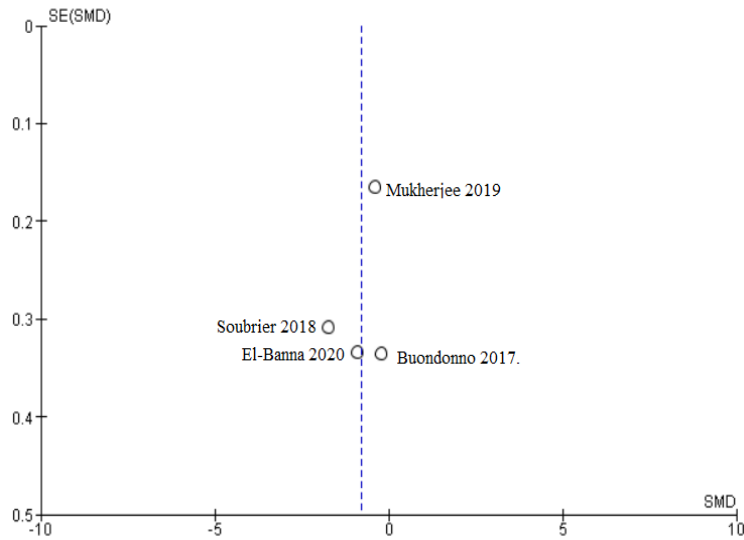
Los sesgos de publicación considerando los seis artículos incluidos fueron evaluados mediante un funnel plot correspondiente para cada variable (Figuras 5, 6 y 7). En las Figuras 5 y 6, concernientes al efecto de la vitamina D sobre el DAS-28 y PCR respectivamente, existe una distribución equitativa entre los estudios a ambos lados de la línea que representa el valor estimado global del metaanálisis, incluyendo ensayos con resultados significativos y no significativos; de tal forma, que no se sobreestima o subestima el efecto real de la suplementación sobre la actividad clínica e inflamatoria de la enfermedad. El error estándar entre estudios para ambas variables es $SE < 0.35$. Los estudios de las dos variables se encuentran graficados dentro del intervalo de confianza ($IC = 95\%$) y; por tanto, son funnel plots homogéneos.

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

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

Figura 5

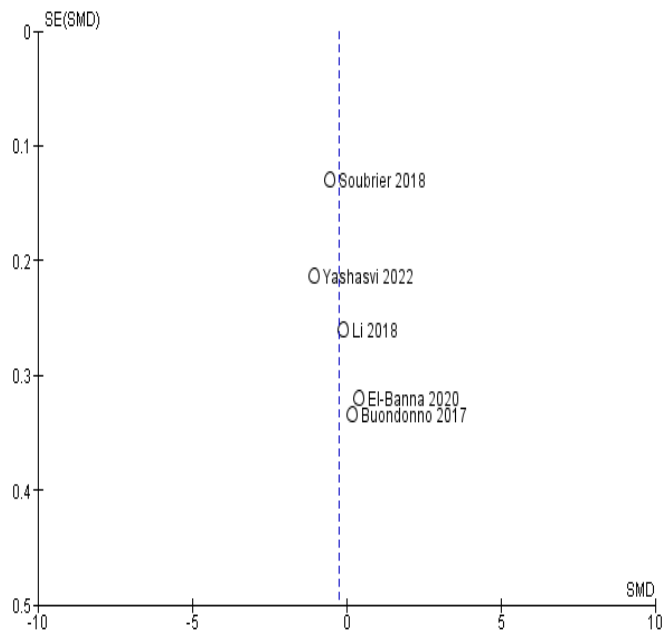
Funnel plot DAS-28.



Fuente: Elaboración propia

Figura 6

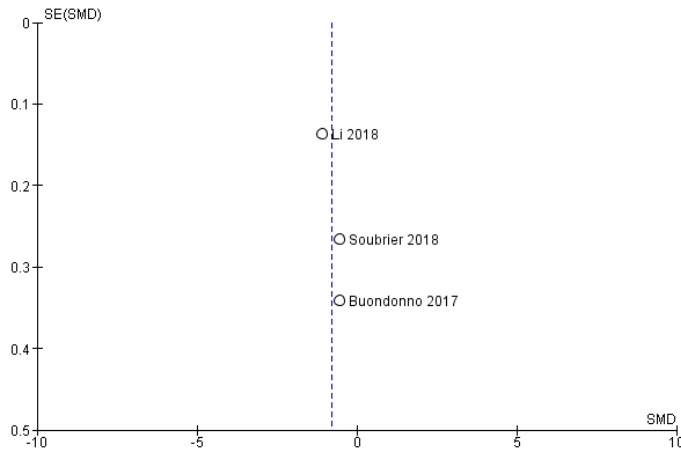
Funnel plot PCR



Fuente: Elaboración propia

Figura 7

Funnel plot EVA.



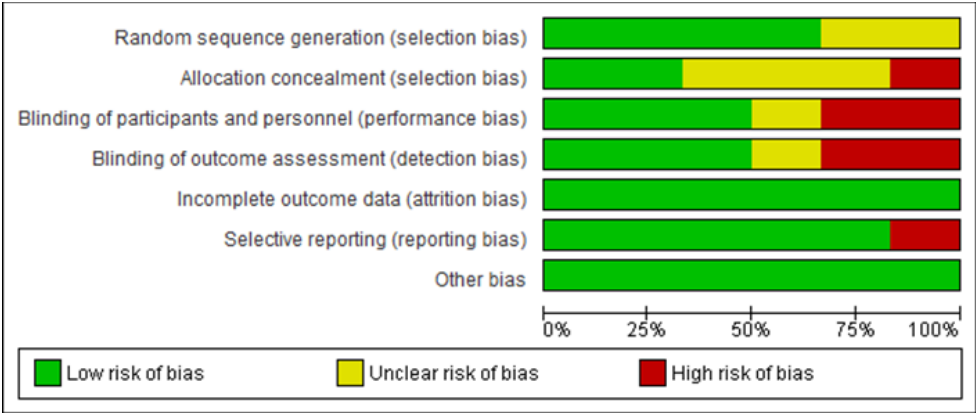
Fuente: Elaboración propia

Evaluación de calidad y sesgos de los estudios

El riesgo de sesgo de los seis estudios seleccionados fue valorado mediante el Manual de Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (Hartling et al., 2012; Higgins & Thomas, 2022). Esta herramienta permite evaluar seis distintos posibles sesgos en los ensayos elegidos, incluyéndose: sesgo de rendimiento (cegamiento de participantes, personal), de selección (generación de secuencia, ocultación de la asignación), de detección (cegamiento de la evaluación de resultados), de deserción (datos de resultados incompletos), de informe (informe selectivo de resultados), y otros sesgos potenciales que comprometan la validez de los ensayos. Tal como lo indica la Figura 8, entre los seis estudios existe alrededor de un 35% de alto riesgo en el sesgo de rendimiento (cegamiento de participantes, personal) y en el sesgo de detección (cegamiento de la evaluación de resultados), atribuidos a los estudios de El- Banna y Mukherjee et al., (Ilustración 10). Además, existe un riesgo alto del 15% en los sesgos de selección (ocultación de la asignación) y de informe (informe selectivo de resultados), representado por los estudios de Mukherjee y colaboradores, y Soubrier y asociados., correspondientemente (Figura 9).

Figura 8

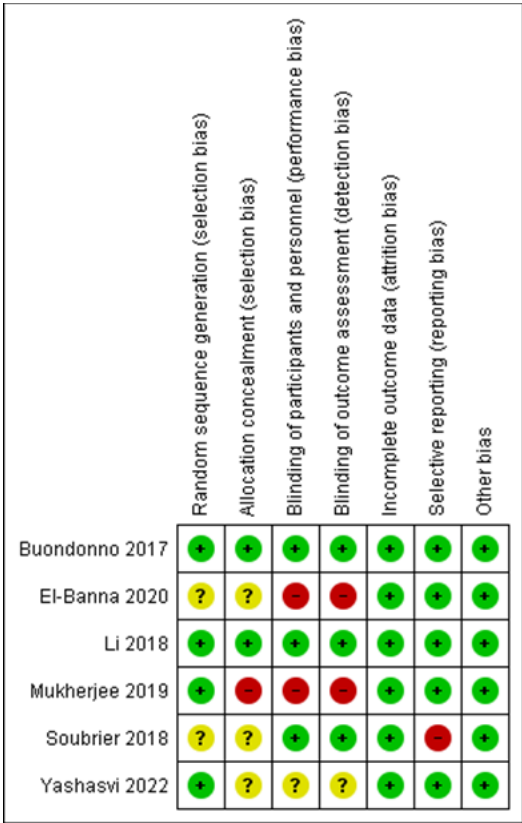
Gráfico de riesgo de sesgo



Fuente: Elaboración propia

Figura 9

Resumen del riesgo de sesgo



Fuente: Elaboración propia

Finalmente, se tiene presente un riesgo indeterminado del 48% para la ocultación de la asignación entre los estudios, probablemente debido a que en los estudios de Soubrier, et al., Yashasvi, et al., y El-Banna, et al., brindan información insuficiente sobre el método de ocultación. Por lo demás, el riesgo global de los sesgos es categorizado como bajo, por lo que no habría una repercusión negativa sobre la calidad de los estudios.

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

Discusión

El meta-análisis realizado en la presente revisión sistemática sobre los valores del DAS-28 evidenció una disminución en la actividad inflamatoria con el uso de suplemento de vitamina D (PDM = -0,80, IC 95%: -1,44; -0,15, valor de $p=0,01$); sin embargo, estos resultados son contradictorios a los reportados en la revisión sistemática publicada por Nguyen y colaboradores, que concluyó que la suplementación con vitamina D no tuvo una reducción significativa del DAS-28 (PMD= -0,32, IC 95%: -0,70; 0,05, valor de $p=0,09$). No obstante, se debe aclarar que esta revisión no estuvo enfocada específicamente en pacientes con artritis reumática, sino que engloba diferentes enfermedades autoinmunitarias (Lupus eritematoso, artritis psoriásica y espondiloartritis), además, se evalúa la eficacia del uso de distintas vitaminas (A, E, K y B9), y no exclusivamente la vitamina D (Nguyen et al., 2020). Los autores plantean este hecho como una posible limitación de su estudio.

En la revisión sistemática, publicada por Franco y colaboradores, al igual que en la investigación de Nguyen, et al, se determina el efecto de la suplementación con vitamina D en distintas patologías autoinmunes (Síndrome de Behçet, espondilitis, vasculitis, artritis juvenil, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis); e incluyó un total de dos estudios a partir de los cuales



se concluye que la vitamina D no tiene efecto estadístico significativo en la variable DAS-28 (PMD = -0,31, IC 95%: -1,86; 0,25, valor de $p=0,28$) (Franco et al., 2017).

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

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

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

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

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

Los resultados de Nguyen, et al., son similares a los obtenidos en la revisión de Guan, et al., donde la suplementación con vitamina D no disminuyó las puntuaciones de EVA (PMD = -2,85, IC 95%: -6,90; 1,20, valor de $p=0,17$). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, se mostró que los parámetros EVA y DAS-28 sí mejoraron significativamente en los pacientes suplementados por más de 12 semanas y con una dosis semanal de vitamina D > 50.000 UI (Guan et al., 2020). En la misma línea de ideas, aunque en la actualidad la suplementación con vitamina D todavía se encuentra en debate, todavía no consta como una práctica estandarizada en la mayoría de las guías de práctica clínica. De hecho, la Guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 2021) no hace mención respecto al uso de suplementos vitamínicos en su última actualización (Fraenkel et al., 2021).

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

Hasta noviembre de 2022, se encontraba en proceso de elaboración la primera guía enfocada en el manejo integral del paciente con artritis reumática ("ACR Directrices para enfermedades físicas, psicosociales, intervenciones mente-cuerpo y nutricionales para la AR: un enfoque integrador del tratamiento"). En ella, se incluyen una serie de recomendaciones no farmacológicas, evaluadas a través de un consenso por parte de un panel de expertos. Dentro de estas, se destaca el ejercicio como la única recomendación moderada, sugiriendo realizar ejercicio de manera constante en lugar de no realizarlo. En cuanto a las intervenciones dietéticas, aunque la suplementación con vitamina D no es recomendada de manera general, se presenta como una recomendación condicionada, respaldada por una evidencia entre baja a moderada. La guía sugiere continuar las recomendaciones dietéticas establecidas sin incorporar suplementos dietéticos y únicamente reconoce que la vitamina D podría tener un impacto positivo en la salud ósea, sin llegar a revalidar sus posibles beneficios inmunomoduladores a pesar de la evidencia actual disponible. Por otro lado, tampoco estipula un protocolo para medir

los niveles de 25-hidroxivitamina D, ni un esquema específico de dosificación recomendado (England et al., 2023).

Conclusiones

Los resultados de esta revisión sugieren que la vitamina D constituye una alternativa plausible y eficaz como coadyuvante de los tratamientos antirreumáticos estándar con FARME, mejorando parámetros clínicos como la actividad de la enfermedad (DAS-28) y el dolor (EVA). No obstante, no se tendría una repercusión en la actividad inflamatoria según el valor de la PCR. De la misma manera, el tratamiento de una patología de características tan multifactoriales y complejas como lo supone la AR siempre requerirá de un abordaje multidisciplinario, en el que exista un acompañamiento por parte de especialistas en reumatología, pero también de personal que brinde una correcta asesoría nutricional para supervisar el cumplimiento del aporte diario de vitamina D en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

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



- Aryaeian, N., Shahram, F., Mahmoudi, M., Tavakoli, H., Yousefi, B., & Arablou, T. (2019). The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Gene*, 698, 179–185. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2019.01.048>
- Aslam, M. M., John, P., Bhatti, A., Jahangir, S., & Kamboh, M. I. (2019). Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3494937>
- Bagheri-Hosseinabadi, Z., Imani, D., Yousefi, H., & Abbasifard, M. (2020). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 39(12), 3555–3569. <https://doi.org/10.1007/S10067-020-05143-Y>
- Balsa, A. (2011). Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatología Clínica*, 6(SUPPL. 3), 12–15. <https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2010.10.006>
- Bellan, M., Sainaghi, P. P., & Pirisi, M. (2017). Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 155–168. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_13
- Buondonno, I., Rovera, G., Sassi, F., Rigoni, M. M., Lomater, C., Parisi, S., Pellerito, R., Carlo Isaia, G., & D'Amelio, P. (2017). Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0178463>
- Cannarella, L. A. T., Mari, N. L., Alcântara, C. C., Iryioda, T. M. V., Costa, N. T., Oliveira, S. R., Lozovoy, M. A. B., Reiche, E. M. V., Dichi, I., & Simão, A. N. C. (2021). Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 89. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2021.111282>
- Caraba, A., Crişan, V., Romoşan, I., Mozoş, I., & Murariu, M. (2017). Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Disease Markers*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5241012>

England BR, Smith BJ, Baker NA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Exercise, Rehabilitation, Diet, and Additional Integrative Interventions for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1299-1311. doi:10.1002/art.42507

Franco, A. S., Freitas, T. Q., Bernardo, W. M., & Pereira, R. M. R. (2017). Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(23). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007024>

Garcia, S., Fernandes, B. M., Pinheiro, F. O., Rato, M., Fonseca, D., Martins, A., Oliveira, D. S., Martins, F. R., Terroso, G., Bernardes, M., & Costa, L. (2021). POS0100 VITAMIN D LEVEL IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS STARTING A BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING DRUG AND ITS CORRELATION WITH DISEASE ACTIVITY AND RESPONSE TO TREATMENT. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl 1), 260–260. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-EULAR.1172>

Giannini, D., Antonucci, M., Petrelli, F., Bilia, S., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2020). One year in review 2020: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(3), 387–397. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15504>

Gkiouras, K., Grammatikopoulou, M. G., Myrogiannis, I., Papamitsou, T., Rigopoulou, E. I., Sakkas, L. I., & Bogdanos, D. P. (2022). Efficacy of n-3 fatty acid supplementation on rheumatoid arthritis' disease activity indicators: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–15. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2104210>

Global Burden of Diseases. (2019). VizHub - GBD Compare, Rheumatoid Arthritis Statistics DALYs and YLDs. BGD Compare. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

Guan, Y., Hao, Y., Guan, Y., Bu, H., & Wang, H. (2020). The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.596007>

Gwinnutt, J. M., Verstappen, S. M., & Humphreys, J. H. (2020). The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 34(2). <https://doi.org/10.1016/J.BERH.2020.101562>



Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 15 Suppl 1(Suppl 1). <https://doi.org/10.1007/S00586-005-1044-X>

Hahn, J., Cook, N. R., Alexander, E. K., Friedman, S., Walter, J., Bubes, V., Kotler, G., Lee, I. M., Manson, J. A. E., & Costenbader, K. H. (2022). Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*, 376. <https://doi.org/10.1136/BMJ-2021-066452>

Hamidi, Z., Aryaeian, N., Abolghasemi, J., Shirani, F., Hadidi, M., Fallah, S., & Moradi, N. (2020). The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research: PTR*, 34(7), 1650–1658. <https://doi.org/10.1002/PTR.6633>

Hansen, K. E., Bartels, C. M., Gangnon, R. E., Jones, A. N., & Gogineni, J. (2014). An Evaluation of High-Dose Vitamin D for Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 20(2), 112. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000072>

Harrison, S. R., Li, D., Jeffery, L. E., Raza, K., & Hewison, M. (2020). Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified Tissue International*, 106(1), 58–75. <https://doi.org/10.1007/S00223-019-00577-2>

Hartling, L., Hamm, M., Milne, A., Vandermeer, B., Santaguida, P. L., Ansari, M., Tsertsvadze, A., Hempel, S., Shekelle, P., & Dryden, D. M. (2012). Guidelines for Risk of Bias Assessments. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92290/>

Hazlewood, G. S., Pardo Pardo, J., Barnabe, C., Schieir, O., Barber, C. E. H., Proulx, L., Richards, D. P., Tugwell, P., Bansback, N., Akhavan, P., Bombardier, C., Bykerk, V., Jamal, S., Khraishi, M., Taylor-Gjevne, R., Thorne, J. C., Agarwal, A., & Pope, J. E. (2022). Canadian Rheumatology Association living guidelines for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *The Journal of Rheumatology*, jrheum.220209. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.220209>

Herly, M., Stengaard-Pedersen, K., Vestergaard, P., Østergaard, M., Junker, P., Hetland, M. L., Hørslev-Petersen, K., & Ellingsen, T. (2018). The D-vitamin metabolite 1,25(OH)₂D in serum



is associated with disease activity and Anti-Citrullinated Protein Antibodies in active and treatment naïve, early Rheumatoid Arthritis Patients. *Scandinavian Journal of Immunology*, 88(3). <https://doi.org/10.1111/SJI.12704>

Higgins, J., & Thomas, J. (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* | Cochrane Training. Cochrane Training. Version 6.3. <https://training.cochrane.org/handbook/current>

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/JC.2011-0385>

Ilchovska, D. (Daisy), & Barrow, D. M. (2021). An Overview of the NF-κB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-κB ligand RANKL and related nutritional interventions. *Autoimmunity Reviews*, 20(2). <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2020.102741>

Ishikawa, L. L. W., Colavite, P. M., Fraga-Silva, T. F. de C., Mimura, L. A. N., França, T. G. D., Zorzella-Pezavento, S. F. G., Chiuso-Minicucci, F., Marcolino, L. D., Penitenti, M., Ikoma, M. R. V., & Sartori, A. (2017). Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 52(3), 373–388. <https://doi.org/10.1007/S12016-016-8577-0>

Ito, H., Nishida, K., Kojima, T., Matsushita, I., Kojima, M., Hirata, S., Kaneko, Y., Kishimoto, M., Kohno, M., Mori, M., Morinobu, A., Murashima, A., Seto, Y., Sugihara, T., Tanaka, E., Nakayama, T., Yamanaka, H., Kawahito, Y., & Harigai, M. (2022). Non-Drug and Surgical Treatment Algorithm and Recommendations for the 2020 Update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis - Secondary Publication. *Modern Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/MR/ROAC019>

Karimi, A., Azar, P. S., Kadkhodayi, M., Tandorost, A., Vajdi, M., Shoorei, H., & Farhangi, M. A. (2022). A comprehensive insight into effects of resveratrol on molecular mechanism in rheumatoid arthritis: A literature systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(8), 827–843. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14356>



- Khoja, S. O., El-Miedany, Y., Iyer, A. P., Bahlas, S. M., Balamash, K. S., & Elshal, M. F. (2018). Associations of Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Genotypes with Patient-Reported Outcome/Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Laboratory*, 64(1), 51–58. <https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2017.170610>
- Kou, H., Qing, Z., Guo, H., Zhang, R., & Ma, J. (2022). Effect of vitamin E supplementation in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/S41430-022-01148-9>
- Letarouilly, J. G., Sanchez, P., Nguyen, Y., Sigaux, J., Czernichow, S., Flipo, R. M., Sellam, J., & Daïen, C. (2020). Efficacy of Spice Supplementation in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Nutrients*, 12(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/NU12123800>
- Li, C., Yin, S., Yin, H., Cao, L., Zhang, T., & Wang, Y. (2018). Efficacy and Safety of 22-Oxa-Calcitriol in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Phase II Trial. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24, 9127–9135. <https://doi.org/10.12659/MSM.911628>
- Liao, C. de, Chen, H. C., Huang, S. W., & Liou, T. H. (2022). Exercise therapy for sarcopenia in rheumatoid arthritis: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, 36(2), 145–157. <https://doi.org/10.1177/02692155211035539>
- Lin, J., Liu, J., Davies, M. L., & Chen, W. (2016). Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(1), e0146351. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0146351>
- Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/CELLS9040880>
- Liu, L., Liu, S., Wang, C., Guan, W., Zhang, Y., Hu, W., Zhang, L., He, Y., Lu, J., Li, T., Liu, X., Xuan, Y., & Wang, P. (2019). Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 25(5), 197–202. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000810>
- Luqmani, R., Hennell, S., Estrach, C., Basher, D., Birrell, F., Bosworth, A., Burke, F., Callaghan, C., Candal-Couto, J., Fokke, C., Goodson, N., Homer, D., Jackman, J., Jeffreson, P.,

Oliver, S., Reed, M., Sanz, L., Stableford, Z., Taylor, P., ... Wilkinson, M. (2009). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* (Oxford, England), 48(4), 436–439. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEN450A>

Mateen, S., Moin, S., Shahzad, S., & Khan, A. Q. (2017). Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLOS ONE*, 12(6), e0178879. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0178879>

McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England), 389(10086), 2328–2337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)



Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.