



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE
POR EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SUPLEMENTARIA DE VITAMINA D
EN LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE"**

TESIS QUE PRESENTA:
DRA. DIANA VIDE SANDOVAL CABRERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN
REUMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 303-2015



ISSSTE

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE**

**DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE**

**DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS
ASESOR DE TESIS
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE**

**DRA. DIANA VIDE SANDOVAL CABRERA
TESISTA DEL CURSO DEL POSGRADO DE REUMATOLOGÍA
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE**

AGRADECIMIENTOS

*“Dime y lo olvido,
enséñame y lo recuerdo,
involúcrame y lo aprendo”.*
Benjamin Franklin

*“Si avanzo, sígueme;
si me detengo, empújame;
si retrocedo, mátame”.*
Ernesto Guevara de la Serna

*A mis padres,
Margarita y Timoteo,*
gracias por todo lo que me han dado,
por su apoyo incondicional, paciencia, disciplina y amor.
Gracias por enseñarme
a creer en la grandeza de mis sueños,
a luchar por hacerlos realidad y
a no rendirme en el camino .
A ustedes les debo quien soy.

A mis abuelos,
Josefina, Agustín, Matiana, Leonardo.

A mi familia y amigos,
gracias por demostrarme
su cariño, confianza y apoyo constantes.

A la Dra. Fedra Irazoque,
gracias por brindarme la oportunidad
de entrar al mundo de la reumatología,
por la confianza, por las enseñanzas,
por ser parte fundamental en esta tesis
y en estos dos años.

A mis profesores,
Dra. Irazoque, Dra. Andrade, Dr. Rosales, Dra. Muñoz
gracias por todas las enseñanzas
médicas, personales, de vida;
gracias por ser la mejor guía
para lograr este sueño.

*A todo el equipo de salud del CMN “20 de noviembre”, ISSSTE,
al servicio de Reumatología y sus residentes médicos,
a todos los pacientes,*
quienes me permitieron aprender, me apoyaron y
colaboraron en la realización de mi subespecialidad médica.

ÍNDICE

Página

Resumen	— — — — — — — — — —	I
Abstract	— — — — — — — — — —	II
Marco Teórico	— — — — — — — — — —	1
Planteamiento del Problema	— — — — — — — — — —	17
Justificación	— — — — — — — — — —	18
Hipótesis	— — — — — — — — — —	19
Objetivos del Estudio	— — — — — — — — — —	20
Material y Métodos	— — — — — — — — — —	21
Resultados	— — — — — — — — — —	27
Discusión	— — — — — — — — — —	44
Conclusiones	— — — — — — — — — —	47
Bibliografía	— — — — — — — — — —	49
Anexo I	— — — — — — — — — —	53
Anexo II	— — — — — — — — — —	60
Anexo III	— — — — — — — — — —	62

RESUMEN

Antecedentes. La artritis reumatoide es una enfermedad crónica sistémica de etiología desconocida. Se caracteriza por una sinovitis inflamatoria que usualmente afecta las articulaciones distales. El proceso inflamatorio causa destrucción del cartílago articular, erosiones óseas, daño en tendones y ligamentos alterando la integridad articular. Afecta 0.5 - 1% de población adulta, su prevalencia es consistente y predomina en mujeres. La literatura reporta una elevada proporción de pacientes con artritis reumatoide y niveles deficientes de Vitamina D. Sin embargo, estudios señalan que falta evidencia respecto el efecto sobre la actividad de la enfermedad por administración de Vitamina D. El objetivo del estudio fue evaluar la modificación sobre la actividad de la enfermedad por administración suplementaria de Vitamina D en pacientes con artritis reumatoide.

Método. Se efectuó un estudio prospectivo en pacientes adultos de ambos géneros con artritis reumatoide que se atienden en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre" ISSSTE. Se incluyeron 26 pacientes con artritis reumatoide y niveles deficientes de Vitamina D a los que se administró suplemento oral de Vitamina D (400 UI/día) durante doce semanas. Al inicio del estudio se registró la edad, duración de la enfermedad, parámetros antropométricos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y se determinó velocidad de sedimentación globular y concentración de proteína C reactiva. Se repitieron análisis de laboratorio doce semanas después de iniciar el estudio. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante DAS-28 al iniciar el estudio, a las seis y doce semanas.

Resultados. Los niveles de Vitamina D continuaron deficientes en 61% de pacientes a pesar de su administración suplementaria durante doce semanas. Al inicio del estudio la velocidad de sedimentación globular fue de 21.92 ± 12.49 mm/h y disminuyó después de doce semanas a 14.54 ± 10.69 mm/h ($p < 0.0003$), la proteína C reactiva al inicio del estudio fue 8.34 ± 15.41 mg/dL y disminuyó después de doce semanas a 2.34 ± 2.98 mg/dL ($p = 0.07$). Al concluir 12 semanas con administración de Vitamina D se evidenció disminución significativa de la puntuación inicial DAS-28 de 3.39 ± 0.74 a 2.51 ± 0.97 en la evaluación final.

Conclusiones. Se evidenció disminución en la actividad de la enfermedad por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D reflejada en la evaluación DAS-28.

ABSTRACT

Background. Rheumatoid arthritis is a chronic systemic disease of unknown etiology that primarily targets synovial tissues. The proliferative inflammation of synovial tissues in an uncontrolled fashion resulting in excess fluid production, destruction of cartilage, erosion of marginal bone, stretching and damage of tendons and ligaments. Rheumatoid arthritis is present all over the world, with a remarkably consistent prevalence of 0.5 to 1% of adults. For reasons that are still unclear, the prevalence in women is two or three times greater than in men. Some papers report a high proportion of patients with rheumatoid arthritis and deficient levels of Vitamin D. However, studies indicate that evidence is lacking regarding supplementation of Vitamin D and its beneficial effect on disease activity. The aim of the study was to evaluate modification on disease activity due to Vitamin D supplementation in patients with rheumatoid arthritis.

Methods. We prospectively studied both gender adult patients attending at Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. The study included 26 patients with rheumatoid arthritis and deficient levels of Vitamin D. All patients received oral Vitamin D (400 UI/day). Patients age, anthropometric parameters and course of disease were recorded at initial evaluation. Blood analyses were conducted to determine erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein. Laboratory tests were repeated at 12 weeks at final evaluation. Disease Activity Score (DAS-28) was assessed at six and at twelve weeks of follow-up.

Results. After 12 weeks of Vitamin D supplementation, 61% of patients continued with deficient level of Vitamin D despite supplementation. At baseline, mean erythrocyte sedimentation rate was 21.92 ± 12.49 mm/HR and decreased to 14.54 ± 10.69 mm/h after twelve weeks of Vitamin D supplementation, mean C-reactive protein at baseline was 8.34 ± 15.41 mg/dL and decreased to 2.34 ± 2.98 after twelve weeks of Vitamin D supplementation mg/dL ($p = 0.07$). There was significant decrease of initial DAS-28 score of 3.39 ± 0.74 to 2.51 ± 0.97 in the final evaluation.

Conclusion. The results of this study demonstrated decreasing in Disease Activity Score evaluation due to supplementation of vitamin D.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) constituye una enfermedad crónica sistémica con etiología desconocida y afecta principalmente tejido sinovial. Se caracteriza fundamentalmente por el desarrollo de una sinovitis persistente de tipo inflamatorio que usualmente afecta articulaciones distales y con distribución simétrica. El sello distintivo de la AR consiste en un proceso inflamatorio que tiene potencial para ocasionar destrucción articular, erosiones óseas marginales, y causar daño en tendones y ligamentos con alteración subsecuente en la integridad de las articulaciones.¹

EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS GENÉTICOS

En estudios epidemiológicos se señala que la AR tiene una prevalencia notablemente consistente. Afecta entre 0.5 - 1% de la población adulta en países desarrollados. La prevalencia de esta entidad es tres veces mayor en el género femenino.¹ La incidencia de AR en mujeres aumenta con la edad hasta alcanzar una meseta aproximadamente a los 50 años.²

Su incidencia se estima entre 5 - 50 x 100,000 adultos en países desarrollados.^{1, 2} La AR se asocia con deterioro en la calidad de vida y mayor riesgo de mortalidad.²

Se refieren factores de riesgo que pueden contribuir para desarrollar AR, incluyendo el consumo de tabaco e infecciones de tipo viral. En la génesis de la AR se reconoce la participación de factores genéticos (50% de casos). En numerosas investigaciones se refiere la participación del *Complejo Mayor de Histocompatibilidad* (CMH). El CMH se encuentra localizado a nivel del cromosoma 6. En este complejo se encuentran genes correspondientes al *Antígeno Leucocitario Humano* (HLA, por sus siglas en inglés).³ Por otra parte, diversas investigaciones evidencian algunas regiones genéticas que tienen variaciones estructurales conocidas como “*polimorfismos*”. De hecho, se estiman más de 30 treinta regiones asociadas con la AR. Sin embargo, existe evidencia respecto dos asociaciones genéticas que incluyen genes *PTPN22* y los genes del *HLA*.^{3,4}

Estudios genéticos muestran que los pacientes con AR tienen diferencias importantes respecto “*auto-anticuerpos en contra de péptidos citrulinados*” (ACPA, por sus siglas en

inglés) en relación con el número específico de alelos *HLA-DRB1*.⁵ Estos alelos tienen “*epítomos compartidos*” o determinantes antigénicos macromoleculares. Se postula que algunos antígenos se modifican por “*citrulinación*”, consistente en la sustitución a nivel post-translación del aminoácido arginina por el aminoácido citrulina. Esta citrulinación permite acoplamiento entre antígenos con alelos HLA que tienen epítomos compartidos. El resultado final, es ruptura en la tolerancia con subsecuente formación de anticuerpos contra estos antígenos.⁶

Los genes del HLA son importantes para presentación antigénica. La célula dendrítica corresponde a un tipo celular que presenta antígenos y expresa la molécula del CMH.⁷ En estudios recientes se refiere que la Vitamina D (1,25(OH)₂ D₃) ejerce una función de tipo inhibitor sobre el proceso de maduración en las células dendríticas.⁷ En algunos estudios, se demuestran genes del receptor para la Vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés) dispuestos en el cromosoma número 12. Estos VDR se asocian con el desarrollo de AR, pérdida ósea, gravedad de la AR, y menor densidad mineral ósea. Además, estos receptores muestran activación mediante la 1,25(OH)₂ D₃ y actúan junto con otros factores para modificar la tasa de transcripción genética.⁸

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

La etiología de la AR continúa aún sin dilucidarse. Para el desarrollo de AR se requiere una compleja interacción de los factores genéticos con factores ambientales; que a su vez, interactúan con el sistema inmune y finalmente con el tejido sinovial del organismo. Diversos autores postulan que la AR constituye la respuesta del organismo frente a un agente infeccioso que se verifica en un huésped con susceptibilidad genética. La AR tiene distribución mundial; por tanto, se postulan algunos agentes infecciosos que están presentes en todas las regiones geográficas, incluyendo *Mycoplasma*, el virus Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de rubeola. Sin embargo, falta evidencia sobre la participación de algún agente infeccioso específico. Por otra parte, estudios refieren que el uso de contraceptivos orales se asocia con menor incidencia de AR. Al respecto, diversos autores indican que la elevada concentración de estrógenos ejerce una función de tipo protector para el desarrollo de AR. Entre los factores ambientales implicados, únicamente existe evidencia de asociación entre la AR con el consumo de tabaco.^{1,9}

FISIOPATOGENIA Y ASPECTOS PATOLÓGICOS

Durante la fase temprana de la AR se demuestra daño microvascular y mayor cantidad de células sinoviales e infiltrado mononuclear. Antes de las manifestaciones clínicas en el infiltrado perivascular predominan células mieloides. Sin embargo, la AR sintomática demuestra mayor proporción de células T.¹⁰ Al evolucionar se demuestra edema sinovial. En el tejido sinovial se desarrollan proyecciones hacia la cavidad articular.¹¹ Al examen microscópico existe hiperplasia e hipertrofia de células sinoviales, lesión microvascular, trombosis, neovascularización e infiltrado mononuclear. En este infiltrado mononuclear predominan células T CD4+ dispuestas cerca de los macrófagos HLA-DR+, así como de las células dendríticas.^{8,12} Adicionalmente, existen células T CD8+, células B y células plasmáticas que producen anticuerpos. Posteriormente se visualizan estructuras similares a los centros germinales de órganos linfoides.^{8,12}

En el tejido sinovial se producen inmunoglobulinas policlonales y factor reumatoide (FR) asociado con la formación de complejos inmunológicos. Existe infiltración de mastocitos en el tejido sinovial. Los fibroblastos sinoviales evidencian activación con la producción de enzimas incluyendo colagenasa y catepsina que degradan la matriz articular.^{7,8,12}

Se postula que la AR inicia con la participación de mecanismos correspondientes a la inmunidad de tipo innata y, posteriormente se verifican mecanismos asociados con la inmunidad adquirida. Los pro-monocitos se originan en médula ósea, y posteriormente se liberan hacia el torrente circulatorio en forma de monocitos, que luego se diferencian en macrófagos o células dendríticas y se asocian con los mecanismos de la inmunidad innata. Los macrófagos se concentran en tejido sinovial, en osteoclastos y maduran en células dendríticas.⁸

Los linfocitos (células B y T) se originan a nivel de médula ósea. Las células B producen anticuerpos. Las células T que se diferencian por esta línea celular se conocen como células T colaboradoras Tipo 2 ó *TH2* que representan un subtipo de respuesta inmune. Por otra parte, las células T se sensibilizan a nivel del timo, y pueden diferenciarse en células colaboradoras, reguladoras o células supresoras de acuerdo con la naturaleza

de los antígenos. Estas células no producen anticuerpos y se asocian con mecanismos de la inmunidad adquirida.^{2,8}

En la AR se acepta que la respuesta inmune es celular, en virtud de la participación de las células T colaboradoras Tipo 1 ó *TH1*. Al iniciar la AR, los macrófagos y los linfocitos infiltran el tejido sinovial como respuesta ante un agente patógeno, y producen diversas citoquinas de tipo pro-inflamatorio y quimocinas causando daño articular subsecuente. La respuesta inmune asociada con las células T se divide en subtipos *TH1* (inmunidad celular) y *TH2* (inmunidad humoral). El desarrollo de AR se asocia con una respuesta inmune que corresponde al subtipo *TH1*, y es regulada por la interacción de células T CD4+ con células que presentan antígenos (dendríticas o macrófagos).

En células dendríticas y en macrófagos se expresan moléculas Clase II del CMH, que pueden estimular fibroblastos sinoviales y monocitos para producir diversas citoquinas. El subtipo *TH1* participa en la producción de diferentes citoquinas, interleucina (IL)-2, Factor alfa de Necrosis Tumoral (TNF- α) y del Interferón gamma (INF- γ). La IL-2 producida en células que presentan antígenos es importante para la diferenciación del subtipo *TH1*. La IL-4 participa en la diferenciación del subtipo *TH2*.^{8,9}

Recientemente, se describió un subtipo adicional de respuesta inmune clasificado como *TH17*. Estudios recientes indican que este subtipo *TH17* produce citoquinas en la AR, como IL-1 β , IL-6 e IL-23 que promueven diferenciación celular. Este subtipo inmune promueve también una excesiva actividad de tipo osteoclástica. Se sabe que el INF- γ inhibe la actividad osteoclástica. Además, la IL-17 promueve la actividad osteoclástica dependiente del subtipo *TH1*. La osteoclastogénesis constituye una función normal de resorción ósea; sin embargo, en la AR ocurre excesiva osteoclastogénesis que resulta en destrucción ósea. Aún falta esclarecer la causa de activación inmune inapropiada.¹³

Evidencia sustenta que en AR existe alteración en la homeostasis de la Vitamina D contribuyendo al proceso de inflamación. En investigaciones se demuestran VDR en los fibroblastos, macrófagos, linfocitos y en células endoteliales de lesiones reumatoides. Se postula que la 1,25(OH)₂ D₃ disminuye condrolisis causada por mayor producción de metaloproteinasas de matriz a través de IL-1 β . Además, está demostrado que la

Vitamina D ejerce efectos de tipo inmunomodulador sobre una amplia variedad de células inmunes incluyendo los linfocitos T, los linfocitos B, y las células dendríticas. En las células dendríticas se expresan VDR y producen 1α -OHasa y 24-hidroxilasa que tienen capacidad para sintetizar localmente la forma activa de la Vitamina D.^{2,8,13,14}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La AR es una poliartritis crónica. En aproximadamente dos terceras partes de los casos comienza de manera insidiosa con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y molestias músculo-esqueléticas mal definidas hasta que la sinovitis se torna aparente. Esta fase dura semanas o meses. En algunos pacientes, la AR comienza de manera biarticular y simétrica o monoarticular y persiste durante varios meses o por más de un año antes de generalizarse. En otros casos, la AR comienza de manera aguda con rápida evolución a poliartritis, fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. Puede comenzar como tenosinovitis en flexores de los dedos y con afectación de las articulaciones en una extremidad o en articulaciones proximales.¹⁵

Enfermedad Articular

La sinovitis se manifiesta con dolor, tumefacción y disminución de la movilidad articular. El dolor varía desde leve a intenso y persistente que se exacerba por movilización. La tumefacción articular ocurre por inflamación en tejidos blandos y líquido intra-articular. Hay aumento de calor local sin enrojecimiento. La movilidad articular disminuye debido al dolor y por tensión intra-articular. Es característica la rigidez matutina con sensación de entumecimiento en las manos al despertarse por la mañana y que dura más de una hora. Después de meses, se evidencia atrofia muscular en articulaciones afectadas. En casi todos los casos se afectan articulaciones de la muñeca; también hay afectación de articulaciones metacarpo-falángicas, inter-falángicas proximales, metatarso-falángicas y rodillas; posteriormente le siguen los tobillos, hombros, codos, cadera, articulaciones témporo-mandibulares, esternoclaviculares y acromio-claviculares. Hay poca afección en interfalángicas de manos y pies, excepto del primer dedo. Es característica casi constante la afectación simétrica en muñecas y pequeñas articulaciones de manos y pies. No es rara la artritis unilateral en cadera y rodilla. La deformidad articular ocurre

por destrucción de cartílago y hueso, hiperlaxitud o retracción ligamentaria, alteraciones tendinosas y por contractura o atrofia muscular. Las deformidades características que ocurren en la mano incluyen: a) Desviación cubital en dedos y subluxación palmar de falanges proximales; b) Hiperextensión de interfalángicas proximales con flexión de interfalángicas distales (en cuello de cisne); c) Flexión de la interfalángica proximal y extensión distal (en boutonnière), y d) Hiperextensión en la articulación interfalángica del primer dedo y flexión de metacarpofalángica. Las muñecas se posicionan en flexión, los codos en semiflexión y hombros en aducción. En pie, las deformaciones características consisten en hundimiento del antepié, ensanchamiento del metatarso, *hallux valgus*, subluxación plantar de la cabeza de metatarsianos y dedos en martillo con desviación lateral. En la rodilla es frecuente actitud en flexión; asimismo, puede haber desviación en varo o valgo con inestabilidad lateral. En cadera ocurre actitud en flexión y rotación externa. La afección de articulaciones témporo-mandibulares limita la apertura bucal. La columna cervical es el único nivel que afecta la AR. La sinovitis y espondilitis producen destrucción articular, ósea y ligamentaria. En la AR de larga evolución y con afectación periférica grave es frecuente que ocurra subluxación atlanto-axoidea anterior. Puede ocurrir subluxación en planos vertical, lateral y rotacional por destrucción en articulación atlanto-axoidea y occipito-atloidea. Usualmente, las manifestaciones neurológicas son poco frecuentes pero usualmente graves.^{15,16}

Enfermedad Extra-articular

Nódulos reumatoides. Los nódulos reumatoides se demuestran en 20% de los casos, principalmente en pacientes que tienen FR positivo. Los nódulos usualmente se localizan en el tejido subcutáneo, olécranon, en superficie dorsal de los dedos, rodilla, tibia, tobillo y dorso del pie. En pacientes confinados a la cama pueden aparecer en el dorso, occipucio, sacro y nalgas. Los nódulos se desarrollan insidiosamente, su tamaño es variable y pueden involucionar espontáneamente. Su consistencia es firme; pueden tener movilidad en planos profundos o se adhieren a periostio o tendones. Los nódulos usualmente son indoloros, excepto en zonas sometidas a presión. Excepcionalmente fistulizan a piel con exudado de necrótico. Los nódulos pueden localizarse en sinovial, esclerótica, coroides, pabellón auricular, cuerdas vocales, retroperitoneo y en médula

espinal. Los reportes de necropsias describen nódulos en pulmón, pleura, endocardio, aorta, epicardio, pericardio, válvulas cardíacas y faringe.^{17,18}

Vasculitis.- La AR se asocia con distintas formas de vasculitis. La más relevante es la vasculitis necrosante con títulos elevados de FR, IgM e IgG y disminución del complemento sérico. Esta vasculitis presenta manifestaciones isquémicas a nivel de la piel, nervios periféricos, mesenterio y otras estructuras. Usualmente hay fiebre, pérdida de peso y leucocitosis, y puede causar fallecimiento. La arteritis digital produce infarto hemorrágico del lecho ungueal y pulpejo.^{1,15}

Pleuropulmonares. Principalmente se afectan pacientes masculinos y son poco frecuentes. Puede ocurrir fibrosis intersticial, bronquiolitis obliterante, pleuritis, nódulos pleuropulmonares e hipertensión pulmonar. La pleuritis ocurre al iniciar la AR o coincide con alguna exacerbación y ser unilateral o bilateral. En el líquido pleural se demuestra disminución en glucosa y en el complemento. Se demuestra mayor concentración de la deshidrogenasa láctica y adenosindesaminasa. Usualmente dura menos de tres meses. La fibrosis intersticial difusa es frecuente pero suele pasar inadvertida. En los resultados de pruebas funcionales respiratorias se evidencia un patrón restrictivo. La bronquiolitis obliterante es muy poco frecuente y tiene una evolución mortal en meses.^{18,19}

Cardiacas. En estudios de necropsia con cierta frecuencia se reporta serositis, nódulos, vasculitis, depósitos de amiloide y aterosclerosis. El ecocardiograma evidencia derrame pericárdico en la mitad de pacientes hospitalizados, pero es raro establecer el diagnóstico de pericarditis. Un derrame significativo puede ser causa de taponamiento o pericarditis restrictiva. Existen reportes de bloqueo cardíaco súbito o con el antecedente de alteraciones en la conducción por presencia de granulomas reumatoides adyacentes al nódulo auriculoventricular o al haz His.^{1,15}

Neurológicas. Se originan por: a) Polineuropatía o mononeuritis asociada con vasculitis; b) Compresión de nervios periféricos por un engrosamiento sinovial, y c) Derivadas de alteraciones en columna cervical.¹⁵

Oculares. La episcleritis usualmente es transitoria. La escleritis usualmente es bilateral, se manifiesta con dolor intenso, lagrimeo y signos inflamatorios; la esclerótica se adelgaza y ocurre perforación con endoftalmitis, glaucoma y pérdida de la visión. Es frecuente que ocurra queratoconjuntivitis seca, aislada o como parte del síndrome de Sjögren.²⁰

Laríngeas. Los pacientes con artritis cricoaritenoides frecuentemente refieren una sensación de cuerpo extraño al hablar; además, ocurre disfonía, dolor en laringe y, en casos excepcionales ocurren síntomas obstructivos.^{1,15}

Síndrome de Felty. Conformado por AR, esplenomegalia y neutropenia. En la mayoría de pacientes se acompaña con pérdida de peso, pigmentación y ulceraciones cutáneas, fiebre, vasculitis, neuropatía, trombocitopenia, pleuritis, pericarditis, y anemia. El síndrome de Felty se asocia con riesgo elevado para desarrollar infecciones graves, y afecta pacientes con AR seropositiva y nodular, con anticuerpos antinucleares y, a veces con disminución de complemento y crioglobulinemia. Respecto su etiopatogenia se postula marginación de leucocitos al sistema retículo-endotelial, destrucción intra-esplénica de los leucocitos e inhibición de mielopoyesis.²¹

Bursitis. La bursitis retro-olecraneana es frecuente con nódulos reumatoideos en su interior. Un caso particular es el quiste de Baker que se origina cuando la cavidad articular de la rodilla desarrolla comunicación con una bolsa serosa del hueso poplíteo. El mecanismo de comunicación entre la cavidad articular y la bolsa serosa es de tipo valvular, de manera que el líquido articular pasa de la cavidad articular hacia la bolsa serosa, pero no en sentido inverso. La dilatación de la bolsa serosa engloba el tercio o mitad superior de la pantorrilla. El quiste puede romperse provocando dolor súbito y tumefacción en pantorrilla.¹⁵

Tenosinovitis. Es frecuente tenosinovitis en la mano y muñeca, y provoca dolor, tumefacción y alteración funcional. La fricción de los tendones extensores de los dedos contra el extremo distal del cúbito puede ocasionar ruptura tendinosa con actitud en

flexión. Es bastante frecuente la rotura del extensor largo del pulgar. La tenosinovitis en los flexores a nivel del carpo puede originar síndrome del túnel carpiano. Los nódulos reumatoides situados en los tendones flexores pueden provocar dedo en resorte.¹⁵

Nefropatía. Se asocia con amiloidosis y glomerulonefritis por administración de tratamiento con sales de oro. Asimismo, se asocia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y con disfunción tubular propia del síndrome de Sjögren. En la afección renal se evidencia proteinuria, hematuria, menor tasa de filtración glomerular, síndrome nefrótico o insuficiencia renal grave.²²

Complicaciones

La infección articular por *Staphylococcus aureus* causa el fallecimiento en 35% de los casos. Es frecuente en los pacientes con edad avanzada, con AR de varios años de evolución y en tratamiento con glucocorticoides. La articulación de la rodilla se afecta con mayor frecuencia.

La amiloidosis es frecuente en la AR avanzada y usualmente se manifiesta con afección renal. Se reporta hasta en 60% de las necropsias, pero su evidencia clínica es menos frecuente. La biopsia renal es la técnica diagnóstica más fiable. También son confiables los resultados de biopsia gingival y aspiración por aguja de grasa subcutánea en la pared abdominal.

La AR cursa con disminución de la densidad mineral ósea y mayor riesgo de fracturas, sobre todo vertebrales. El tratamiento con glucocorticoides incrementa este riesgo.^{1,15,23}

Pruebas de laboratorio

No se dispone de prueba específica alguna para diagnosticar AR. Es posible detectar anticuerpos contra la porción Fc de la IgG denominados factores reumatoides. El FR más frecuente es tipo IgM y se evidencia en 60% - 70% de casos. Los títulos elevados de FR se demuestran en enfermedad grave, progresiva y con manifestaciones extra-articulares. La detección de FR se emplea para confirmación diagnóstica. Esta prueba tiene resultados falso positivos con enfermedades sistémicas, con hepatopatía crónica, fibrosis pulmonar, sarcoidosis, infecciones crónicas por bacterias y parásitos, mieloma,

leucemia, púrpura, enfermedad de Waldenström, crioglobulinemia y tumores malignos. Entre 15% - 40% de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares. Usualmente no se detectan anticuerpos anti-DNA. El complemento sérico total es normal; sin embargo, disminuye en enfermedad grave seropositiva con serositis o vasculitis. La velocidad de sedimentación globular (VSG) usualmente aumenta. En casi todos los casos aumenta la concentración de proteína C reactiva (PCR). Los pacientes AR activa frecuentemente tienen anemia normocítica normocrómica y trombocitosis. Puede haber leucocitosis. La eosinofilia se demuestra en AR grave. El líquido sinovial usualmente es opaco, de tipo inflamatorio conteniendo 5 - 50,000 leucocitos/ μ L predominando polimorfonucleares. Además, contiene mayor concentración de proteínas, con glucosa normal o disminuida, y disminución de complemento hemolítico C3 - C4 por activación de vía clásica debido a la producción local de complejos inmunes.^{24,25}

Evaluación radiológica

Al comenzar la enfermedad únicamente se demuestra inflamación del tejido blando y derrame articular. El diagnóstico se sugiere al evidenciarse afectación con distribución simétrica, osteopenia yuxta-articular, pérdida del cartílago articular y erosiones óseas. Los estudios imagenológicos permiten estimar la gravedad de la enfermedad, evaluar tratamientos, y determinar la necesidad de realizar algún tratamiento quirúrgico.^{24,25}

Curso y pronóstico

La mayoría de pacientes muestran actividad persistente de AR con fluctuaciones y grado variable de trastorno articular y funcional. Aproximadamente 50% de pacientes con AR tienen limitación de índole laboral después de diez años de evolución. Algunas características se asocian con mayor probabilidad que ocurran alteraciones articulares graves y discapacidad, incluyendo inflamación en más de 20 articulaciones, aumento de la VSG, evidencia radiográfica de erosión ósea, nódulos reumatoides, elevados títulos del FR, inflamación articular persistente, diversas comorbilidades, nivel socioeconómico o educativo bajo y presencia de HLA-DR β 1+0401 ó HLA-DR β 0404. Se refiere que 15% de pacientes con AR tienen enfermedad breve y sin disfunción significativa. La remisión de la enfermedad ocurre con mayor frecuencia durante los primeros doce meses. En

pacientes con AR del género femenino, la sinovitis usualmente es persistente. La mortalidad por la AR se verifica en pacientes que tienen enfermedad grave y se atribuye a procesos infecciosos, sangrado gastrointestinal y enfermedad cardiovascular.²⁴

Diagnóstico

Usualmente transcurren 9 meses desde que comienzan los síntomas hasta que se establece el diagnóstico de AR. En 2010, el Colegio Americano de Reumatología revisó los criterios para clasificación de la AR. Estos criterios demuestran una sensibilidad del 91 - 94% con especificidad de 89%.¹⁶

Tratamiento

En mujeres en etapa reproductiva es importante tener precaución respecto diferentes medidas terapéuticas porque algunos agentes farmacológicos causan efectos adversos durante la concepción y la gestación.^{1,24}

Sintomático. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se emplean ampliamente para disminuir intensidad del dolor. Los AINE dejaron de considerarse como tratamiento de primera línea por su limitada efectividad. Además, estos agentes no demuestran beneficios adicionales sobre la evolución de la AR, y se asocian con efectos secundarios a nivel cardiaco y gastrointestinal. Se recomienda administrarlos con inhibidores de la bomba de protones.^{15,24}

Agentes Antirreumáticos. Este rubro comprende agentes farmacológicos que constituyen la piedra angular en el tratamiento de la AR. El mecanismo exacto de su acción no se encuentra completamente dilucidado. Estos agentes reducen inflamación y dolor; asimismo, disminuyen la concentración de marcadores de fase aguda, limitan el daño articular y la mejoran funcionalidad. El metotrexato es el agente que se utiliza con frecuencia. Asimismo, la hidroxiclороquina y la cloroquina se emplean frecuentemente. El auriotiomalato de sodio y la ciclosporina tienen un uso limitado por su frecuencia de importantes efectos secundarios.^{15,24}

Agentes Biológicos. Son altamente efectivos e incluyen inhibidores del FNT- α , abatacept, rituximab y tocilizumab. Frecuentemente se prescriben con el metotrexato. Se refiere que las infecciones (bacterianas y virales) constituyen el principal riesgo al administrarlos a largo plazo. Existen reportes respecto casos de desmielinización y cáncer.²⁶

Glucocorticoides. El tratamiento a corto plazo mediante glucocorticoides reduce la sinovitis. Su administración por tiempo prolongado disminuye el daño articular; sin embargo, se evidencia mayor frecuencia de infecciones y osteoporosis. Estos agentes son útiles en episodios de exacerbaciones. Su aplicación intra-articular es efectiva para el tratamiento local de articulaciones con enfermedad activa.²⁴

ARTRITIS REUMATOIDE Y VITAMINA D

Existe gran interés en relación con la administración de Vitamina D en los pacientes que tienen AR, principalmente por ejercer acciones pleiotrópicas en diversas enfermedades incluyendo diabetes mellitus, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades de tipo autoinmune y neurológicas.²⁷ La Vitamina D se considera parte integral de la familia de hormonas esteroides, y se le puede encontrar en dos formas: *Colecalciferol* (Vitamina D3) y *Ergocalciferol* (Vitamina D2).²⁸ Ambas (D2 y D3) se encuentran en alimentos o suplementos; sin embargo, únicamente la Vitamina D3 se produce en la piel, donde se forma *Pre-Vitamina D3* a partir del *7-dehidrocolesterol* mediante exposición a radiación ultravioleta B (UVB). Se describe que la *Pre-Vitamina D3* experimenta isomerización formando compuestos inactivos de Vitamina D, y evitar sobreproducción por exposición prolongada a la luz solar. La Vitamina D producida en piel, o bien la que se obtiene en alimentos alcanza el torrente sanguíneo. A nivel hepático experimenta hidroxilación en la posición 25 y adicionalmente a nivel renal en la posición 1, para convertirse en 1,25 dihidroxivitamina D que es la forma fisiológicamente activa.⁸ De manera contraria a su nombre tradicional, la 1,25 (OH)₂ D3 no es una vitamina clásica; tiene capacidad de actuar como mensajero intracelular por lo que se considera como hormona. Su función clásica consiste en incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo. Sin embargo, de manera reciente se han descrito diversas acciones de tipo inmunorregulador.^{8,14}

La activación de células T CD4+ conlleva incremento cinco veces la expresión de VDR, y participa regulando cuando menos 102 genes que responden a la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. La Vitamina D suprime receptores de las células T que inducen proliferación y modifican su perfil en expresión de citoquinas. El resultado comprende una desviación del fenotipo de células T colaboradoras (TH1) hacia el fenotipo TH2 con mayor tolerancia génica. La exposición de células T a $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ocasiona disminución en la producción de IFN- γ así como de IL-2. Además, incrementa la producción de IL-5 y de IL-10 consistente con predominio de la respuesta TH2. Algunos autores refieren que la Vitamina D modula desviación hacia predominio de la respuesta TH2 debido a un efecto inhibitor sobre IL-12. Se sabe que las células TH17 (subpoblación de células T CD4+) participan en la auto-inmunidad descrita como órgano-específica, y desempeñan una función relevante en la inflamación crónica que conduce a daño tisular. La Vitamina D inhibe la expresión de IL-6 que corresponde a una citoquina que estimula la génesis de células TH17.^{13,14}

Adicionalmente, en estudios se proporciona evidencia que la Vitamina D interfiere con el proceso de diferenciación de linfocitos tipo B, ocasionando inhibición en la producción de inmunoglobulinas. El efecto que ejerce $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ sobre células dendríticas es de más relevante en relación con la auto-inmunidad. Las células dendríticas desempeñan importantes funciones respecto la defensa inmunológica y auto-tolerancia. Las células dendríticas inmaduras favorecen tolerancia de células T; mientras células dendríticas maduras activan células T. La $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ promueve diferenciación de monocitos a células dendríticas e incrementa la expresión de los VDR. Además, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ inhibe la maduración de las células dendríticas conservando un fenotipo de mayor tolerancia. Asimismo, inhibe la activación de marcadores del CMH (clase II), CD40, CD80 y CD86, junto con regulación a la alta de moléculas ILT3. Por otra parte, la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ regula a la baja IL-12 y aumenta IL-10 en células dendríticas, lo que promueve desviación del fenotipo TH1 hacia predominio del fenotipo TH2.^{8,14,29}

Estudios Clínicos

Higgins *et al* evaluaron un total de 176 pacientes con AR para determinar la asociación entre niveles los séricos de Vitamina D con los componentes de la evaluación DAS-28. En sus resultados encontraron que concentración promedio de Vitamina D fue 39.4 nmol/L. Además, evidenciaron que 31 (18%) pacientes tuvieron niveles deficientes de Vitamina D (≤ 20 nmol/L) y, 88 pacientes tuvieron niveles compatibles con insuficiencia de Vitamina D (20 – 50 nmol/L). El promedio de articulaciones con rigidez fue 3.8 ± 0.4 y el promedio de articulaciones con inflamación fue 2.3 ± 0.2 . Los autores reportaron que la velocidad de sedimentación globular fue de 23.2 ± 1.4 mm/h. La puntuación promedio en la Escala Visual Análoga (EVA) correspondió a $45.3 (\pm 1.9)$. La puntuación promedio DAS-28 con cuatro criterios fue 3.6 ± 0.1 y, la puntuación considerando tres criterios fue de 3.4 ± 0.1 (sin EVA). Higgins *et al* refirieron no encontrar asociación estadística entre la concentración de Vitamina D y las puntuaciones de la evaluación DAS-28 (con/sin EVA). Sin embargo, evidenciaron correlación significativa entre la EVA y los niveles de Vitamina D ($r= 0.249$, $p= 0.013$).³⁰

Turhanoglu *et al* efectuaron un estudio para evaluar la relación entre los niveles séricos de la Vitamina D con la actividad de la AR, así como también con el estado de salud en 65 pacientes. Además, en su estudio incluyeron 40 individuos sanos que conformaron un grupo control. Turhanoglu *et al* dividieron los pacientes según resultados del DAS-28 para conformar tres grupos: Un grupo con baja actividad de la enfermedad (DAS-28 ≤ 3.2) (grupo 1, $n= 25$), un grupo con moderada actividad (DAS-28 >3.2 a ≤ 5.1) (grupo 2, $n= 25$) y un grupo con elevada actividad (DAS-28 >5.1) (grupo 3, $n=15$). En pacientes con AR reportaron una concentración promedio de 25-OH Vitamina D de 104.8 ± 60.0 nmol/L. Esta concentración fue semejante a la que obtuvieron en el grupo control (105.7 ± 38.0 nmol/L) ($p=0.93$). Los autores refirieron que los pacientes del grupo 1 tuvieron una concentración promedio de Vitamina D de 129.6 ± 57.3 nmol/L, los pacientes del grupo 2 una concentración promedio de 105.7 ± 65.3 nmol/L y en el grupo 3 fue 62.1 ± 21.6 nmol/L. Es decir, los pacientes del grupo 3 con elevada actividad evidenciaron los niveles más bajos de Vitamina D ($p< 0.001$) y, los pacientes con moderada actividad tuvieron una concentración menor en relación con los pacientes del grupo con baja

actividad ($p=0.03$). Adicionalmente, los autores indicaron que la concentración de 25-OH Vitamina D evidenció una correlación negativa y significativamente importante con la evaluación DAS-28, con la concentración de PCR y con el cuestionario Stanford ($r= -0.43$, $p=0.000$; $r= -0.27$, $p=0.02$; $r= -0.26$, $p=0.03$, respectivamente).³¹

Sabbagh *et al* revisaron los expedientes clínicos de 4,000 pacientes para evaluar los niveles de Vitamina D en pacientes con enfermedades reumáticas, así como el efecto por administración de Vitamina D sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Los autores seleccionaron un total de 116 pacientes y conformaron dos grupos: El grupo casos conformado por 60 pacientes con enfermedad reumáticas autoinmune (39 pacientes con AR), y en el grupo control se incluyeron 56 pacientes sin enfermedades reumáticas. En este grupo predominaron pacientes con diagnósticos de osteoporosis y osteoartritis. En sus resultados reportaron que la concentración de 25-OH Vitamina D fue significativamente menor en el grupo de casos (64.8 ± 29.8 nmol/L) al compararla con la concentración del grupo control (86.8 ± 37.7 nmol/L). Los pacientes que tuvieron concentraciones más bajas de 25-OH Vitamina D tuvieron cinco veces mayor riesgo para presentar actividad de la enfermedad (OR= 5.15; IC95% 1.1 a 22.9; $p=0.031$).³²

Kostaglou *et al* realizaron un estudio de tipo prospectivo para determinar la asociación entre la concentración de Vitamina D con la actividad de la AR. Los autores incluyeron 44 pacientes con AR en los que cuantificaron la concentración de 25-hidroxivitamina D3 ((25[OH]D3)), hormona paratiroidea, concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Adicionalmente, incluyeron un total de 44 individuos sanos para conformar un grupo control. En este grupo únicamente determinaron la concentración de 25(OH) D3. En sus resultados reportaron que los pacientes con AR tuvieron una concentración significativamente menor de 25(OH)D3 en comparación con el grupo control (15.2 ± 1.07 ng/mL vs 25.8 ± 1.6 ng/mL; $p < 0.001$, respectivamente). Además, evidenciaron que los pacientes con AR tuvieron mayor concentración de hormona paratiroidea (71.08 ± 7.0 pg/mL), mayor concentración sérica de PCR (7.6 ± 1.5 mg/L) y aumento en la VSG (38 ± 4.6 mm/h). En pacientes con AR

demonstraron asociación negativa y estadísticamente significativa entre la puntuación del DAS-28 y la concentración de 25(OH) D3.³³

Farkharan *et al* efectuaron un estudio de tipo transversal para determinar la asociación entre niveles de Vitamina D con la actividad de la AR. De acuerdo con las puntuaciones en el DAS-28, los autores conformaron tres grupos con 25 pacientes cada uno. El grupo I con puntuación DAS-28 ≤ 3.2 de baja actividad; el grupo II con puntuación DAS-28 >3.2 a 5.1 de actividad moderada, y el grupo III con puntuación DAS-28 >5.1 de elevada actividad. En sus resultados reportaron concentración sérica promedio de Vitamina D correspondiente al grupo con elevada actividad de 17.05 ± 7.5 ng/mL. Esta concentración fue significativamente menor a la que evidenciaron tanto el grupo con actividad moderada (30.5 ± 11.3 ng/mL) como pacientes con baja actividad (36.7 ± 19.5 ng/mL) ($p < 0.001$). Reportaron una correlación inversamente proporcional y con significancia estadística entre niveles de Vitamina D con la VSG ($r = -0.8$, $p < 0.001$).³⁴

De manera reciente, Allam *et al* realizaron un estudio de tipo transversal en pacientes con AR para determinar concentración sérica de 1,25(OH)2D3 y evaluar su asociación con la actividad de la enfermedad, el grado de afectación funcional y con la densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés). En su estudio incluyeron 104 pacientes adultos con AR y, además incluyeron 60 individuos sanos para conformar un grupo control. Los autores reportaron que la proporción de pacientes con deficiencia de Vitamina D fue similar al grupo control (99.1% vs 100%). La concentración promedio de 1,25(OH)2D3 en pacientes con AR fue de 5.98 ± 6.98 nmol/L, y en el grupo control fue de 8.4 ± 9.6 nmol/L ($p = 0.06$). Evidenciaron una correlación significativa entre la concentración de 1,25(OH)2D3 con el peso corporal ($r = -0.256$, $p = 0.009$), con la puntuación t-28 de dolor articular ($r = -0.559$, $p = 0.001$), con la puntuación s-28 de inflamación articular ($r = -0.631$, $p = 0.001$), con la evaluación DAS-28 ($p < 0.001$), con el M-HAQ del estado general de salud ($p < 0.001$), con la VSG ($r = -0.39$, $p = 0.001$) y con la concentración de hemoglobina ($r = 0.28$, $p = 0.001$). Allam *et al* no encontraron asociación significativa entre los niveles de Vitamina D con la BM, ni tampoco con la modalidad de tratamiento farmacológico.³⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Reumatoide (AR) constituye una enfermedad crónica, sistémica, de tipo autoinmune y de etiología desconocida. Esta enfermedad se caracteriza por sinovitis, destrucción del cartílago articular y reabsorción ósea. En estudios recientes sobre la patogénesis de la AR se demuestra ampliamente participación de linfocitos B y linfocitos T.

Diversos autores refieren que la Vitamina D3 participa de manera importante en enfermedades de tipo autoinmune.

Por otra parte, en los resultados de estudios epidemiológicos se sugiere que la deficiencia de Vitamina D constituye un factor de riesgo para desarrollar enfermedades autoinmunes y, quizás otras de enfermedades de tipo crónico.

En investigaciones recientes del sistema inmunológico se evidenció que la Vitamina D participa ejerciendo algunas acciones específicas; asimismo, se evidenció la existencia de los receptores para Vitamina D en las células de este sistema. Adicionalmente, se demostró que la Vitamina D ejerce diversos efectos inmunomoduladores tanto directos como indirectos; específicamente, al modular la proliferación de las células T y la función de células dendríticas.

Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Es posible que se modifique la actividad de la artritis reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D3 en pacientes que se atienden en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre del ISSSTE?”

JUSTIFICACIÓN

Los resultados de diversos estudios epidemiológicos indican que la deficiencia de Vitamina D representa un fenómeno que se verifica a nivel mundial. Además, indican que este hallazgo no es posible explicarlo con base únicamente por influencia geográfica sobre la exposición a la luz solar en distintas poblaciones.

La Vitamina D se describe como un agente secosteroide anti-inflamatorio, inmunomodulador y anti-neoplásico; asimismo, se refiere que participa en la prevención de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

La literatura especializada en la materia, reporta que en una proporción elevada de pacientes con artritis reumatoide (AR) se demuestra deficiencia de Vitamina D, incluyendo publicaciones que evidencian asociación significativa entre niveles bajos de Vitamina D con la actividad de la enfermedad en estos pacientes. Sin embargo, en menos de diez comunicaciones se evalúa la administración suplementaria de Vitamina D3 como una forma de tratamiento en pacientes con AR.

Por lo anterior, consideramos que no debe soslayarse la importancia respecto la deficiencia de Vitamina D en pacientes que tienen AR. El presente estudio evalúa el efecto por administración suplementaria de Vitamina D sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de AR.

En el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE nos esforzamos para brindar atención médica de vanguardia respecto el tratamiento para nuestros pacientes. Actualmente, a pesar del tratamiento altamente especializado del AR, estamos conscientes de la importante sintomatología y discapacidad debido a este padecimiento. Por lo anterior, esta intervención pretende disminuir dolor y mejorar funcionalidad, impactando sobre la calidad de vida de nuestros derechohabientes. Este beneficio puede proporcionarse mediante la prescripción de una sustancia con seguridad ampliamente demostrada y costo sumamente accesible. Además, es un hecho que al disminuir la prescripción de agentes terapéuticos para AR altamente eficaces y con elevado costo, eventualmente reduciría la inversión que se destina para la atención médica.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA (Ho)

La administración suplementaria de Vitamina D ((25[OH]D3)) por vía oral a dosis de 200 UI/día carece de efecto sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide que se atienden en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

HIPÓTESIS ALTERNA (Ha 1)

La administración suplementaria de Vitamina D ((25[OH]D3)) por vía oral a dosis de 200 UI/día disminuye la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide que se atienden en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Evaluar modificaciones en la actividad de la enfermedad por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D ((25[OH]D₃)) en pacientes adultos con artritis reumatoide que se atienden en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Objetivos Específicos

- Describir características generales de los pacientes.
- Determinar el tiempo de evolución de la artritis reumatoide.
- Determinar concentración sérica de proteína C reactiva, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.
- Determinar la velocidad de sedimentación globular.
- Evaluar la actividad de la enfermedad mediante DAS-28.
- Describir fármacos modificadores de la enfermedad empleados (FERMES).
- Determinar concentración sérica de proteína C reactiva, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina después de 12 semanas de administración suplementaria de Vitamina D.
- Determinar velocidad de sedimentación globular después de doce semanas de la administración suplementaria de Vitamina D.
- Evaluar la actividad de la enfermedad mediante aplicación del DAS-28 después de seis y doce semanas de administración suplementaria de Vitamina D.
- Describir tipo y frecuencia de efectos adversos por administración de Vitamina D.

MÉTODO

Se evaluó una cohorte prospectiva con seguimiento durante doce semanas conformada por 26 pacientes adultos, de ambos géneros, con diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) activa según Criterios del Colegio Americano de Reumatología (2010), con niveles séricos ≤ 30 ng/mL de Vitamina D, puntuación ≥ 2.6 en DAS-28, que se atienden en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y brindaron consentimiento informado por escrito (Anexo III). Se excluyeron pacientes con Factor Reumatoide negativo, antecedente de hipertiroidismo o enfermedad en paratiroides, enfermedades sistémicas incluyendo evidencia de nefropatía y hepatopatía, evidencia de malnutrición o malabsorción intestinal (albúmina sérica < 2.2 mg/dL, colesterol total < 100 mg/dL e Índice de Masa Corporal (IMC) < 18.5 Kg/m²), antecedentes de diarrea crónica o gastrectomía. Asimismo, se excluyeron los pacientes con tratamiento a base de anticonvulsivantes durante seis meses previos al estudio y pacientes en tratamiento con calcio o calcitriol tres meses previos al estudio. Se excluyeron los pacientes con tratamiento para AR < 8 semanas, o bien, que requieran prednisona > 10 mg/día, metotrexato > 20 mg/semana, adalimumab > 40 mg en 14 días, etanercept > 25 mg dos veces por semana, tocilimumab > 8 mg/Kg cada cuatro semanas o cualquier esquema de FERMES a dosis elevada. En la evaluación inicial se registró la edad, parámetros antropométricos, duración de AR, esquema de tratamiento para AR y puntuación DAS-28. Al siguiente día y con 12 horas de ayuno, a cada paciente se programó cita en el laboratorio de análisis para determinar la concentración de Vitamina D, la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva; así como las concentraciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Adicionalmente, a cada paciente se programó consulta por segunda vez y se prescribió Vitamina D3 a dosis de 400 UI/día. A todos los pacientes se brindaron instrucciones para reportar cualquier tipo de efecto secundario. Durante el periodo de seguimiento, los pacientes acudieron a consulta para evaluación DAS-28 después de seis semanas de comenzado el estudio. Al concluir las doce semanas del estudio se repitieron los análisis de laboratorio y la evaluación DAS-28. La información se asentó en formato específico para la recolección de datos (Anexo II). Los datos se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. La información recolectada se analizó

con estadística descriptiva. Los datos evaluados en escala nominal se describieron en porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y gráficas fragmentarias o bien, en gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar; o bien, en mediana y rango intercuartil cuando fuese apropiado. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó con histogramas de frecuencia y con gráficas de caja y líneas. Las pruebas de contraste estadístico se realizaron mediante *t* de Student pareada. Se calculó el coeficiente de Pearson correlacionar las variables. La comparación de promedios por evaluación DAS-28 se efectuó con Análisis de Varianza (ANOVA). Se realizó un análisis de regresión logística para determinar asociación causa efecto entre la actividad de la enfermedad con niveles de vitamina D, velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. La significancia estadística se consideró con un nivel alfa < 0.05 y la totalidad del análisis se realizó con el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU. ⁵⁹

IMPLICACIONES ÉTICAS

Se mantuvo observancia al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. De acuerdo con los Artículos 14 a 22 se consideró Investigación con Riesgo Mínimo en virtud de utilizar medicamentos autorizados por la Secretaría de Salud para comercialización y, además se respeta indicaciones, vía de administración y dosis. Se requirió consentimiento informado por escrito del paciente o representante legal (Anexo III). Adicionalmente, se mantuvo confidencialidad de los pacientes de acuerdo con la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. Numeral 5.6. Por otra parte, se mantuvo observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia (1964) y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea

General Somerset West, Sudáfrica (1996), por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”, específicamente en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA” (Anexo I).

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Duración de la enfermedad	Tiempo transcurrido del inicio de manifestaciones clínicas hasta el momento en que se recolecta la información del estudio	Años	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Peso	Peso corporal	Peso del paciente en Kilogramos	Cuantitativa discreta	Razón
Talla	Estatura corporal	Altura del paciente en centímetros	Cuantitativa continua	Razón
Índice de Masa Corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Delgadez ≤ 18.4 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad ≥ 30 en Kg/m ²	Cuantitativa continua	Razón
Vitamina D	Compuesto derivado de esteroides Facilita absorción de calcio y fosfatos. Estimula osteoblastos a sintetizar fosfatasa alcalina. Afecta diferenciación y proliferación de diversas células	Suficiente >30 ng/mL Deficiente ≤ 30 ng/mL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Proteína C Reactiva	Proteína de fase aguda que se encuentra en suero.	Elevada >7.5 Normal 7.5 mg/dL	Cuantitativa continua	Razón
Velocidad de Sedimentación Globular	Velocidad, expresada en milímetros, con la que precipitan los eritrocitos (durante 1 hora), utilizando una muestra de sangre no coagulada	Normal Mujeres 0–20 Hombres 0-15 Elevada Mujeres > 20 Hombres > 15 en mm/h	Cuantitativa continua	Razón
Calcio	Su concentración plasmática depende de resorción y deposición mineral ósea, absorción intestinal y excreción renal. Interviene en contracción muscular, secreción hormonal, mineralización ósea, coagulación sanguínea y potencial de membrana plasmática	Valor de referencia 8.5 –10.5 mg/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Fósforo	Forma parte de compuestos orgánicos (proteínas, lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, etc.) o fosfatos inorgánicos. Su concentración depende de absorción y excreción por renal e intestinal, y por intercambio entre líquido extracelular y tejidos, en particular el óseo	Valor de referencia 2.8 – 4.6 mg/dL	Cuantitativa continua	Razón
Fosfatasa Alcalina	Enzima hidrolasa que se encuentra en elevada concentración en hueso, hígado, placenta, intestino y riñón. Interviene en precipitación del fosfato de calcio en hueso, absorción de fosfato en intestino y síntesis de proteínas en riñón	Valor de referencia 44 – 147 UI/L	Cuantitativa continua	Razón

RESULTADOS

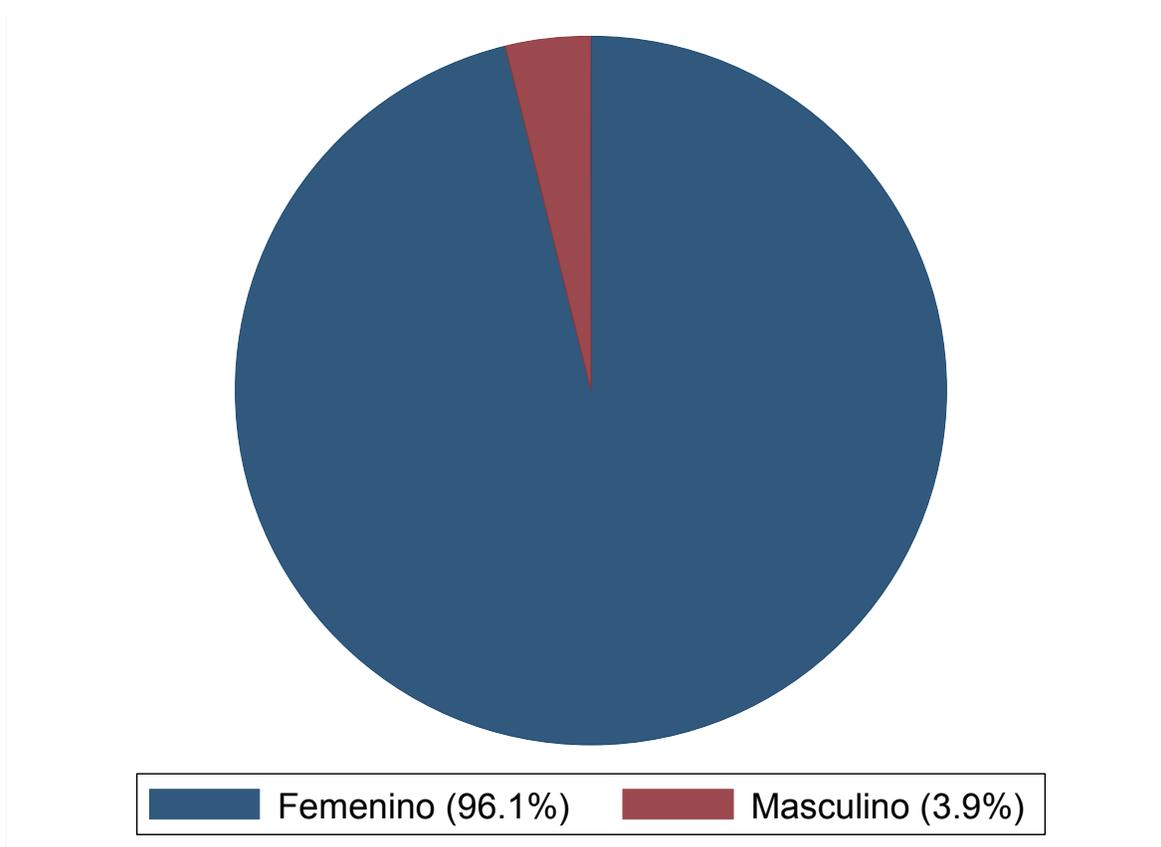
CARACTERÍSTICAS GENERALES

Género

Se evaluó una cohorte prospectiva con seguimiento por un lapso de doce semanas que incluyó un total de 26 pacientes. La cohorte se conformó con 25 pacientes del género femenino (96.1%) y un paciente del género masculino (3.9%) (Gráfica 1).

Gráfica 1

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Proporción de pacientes según género



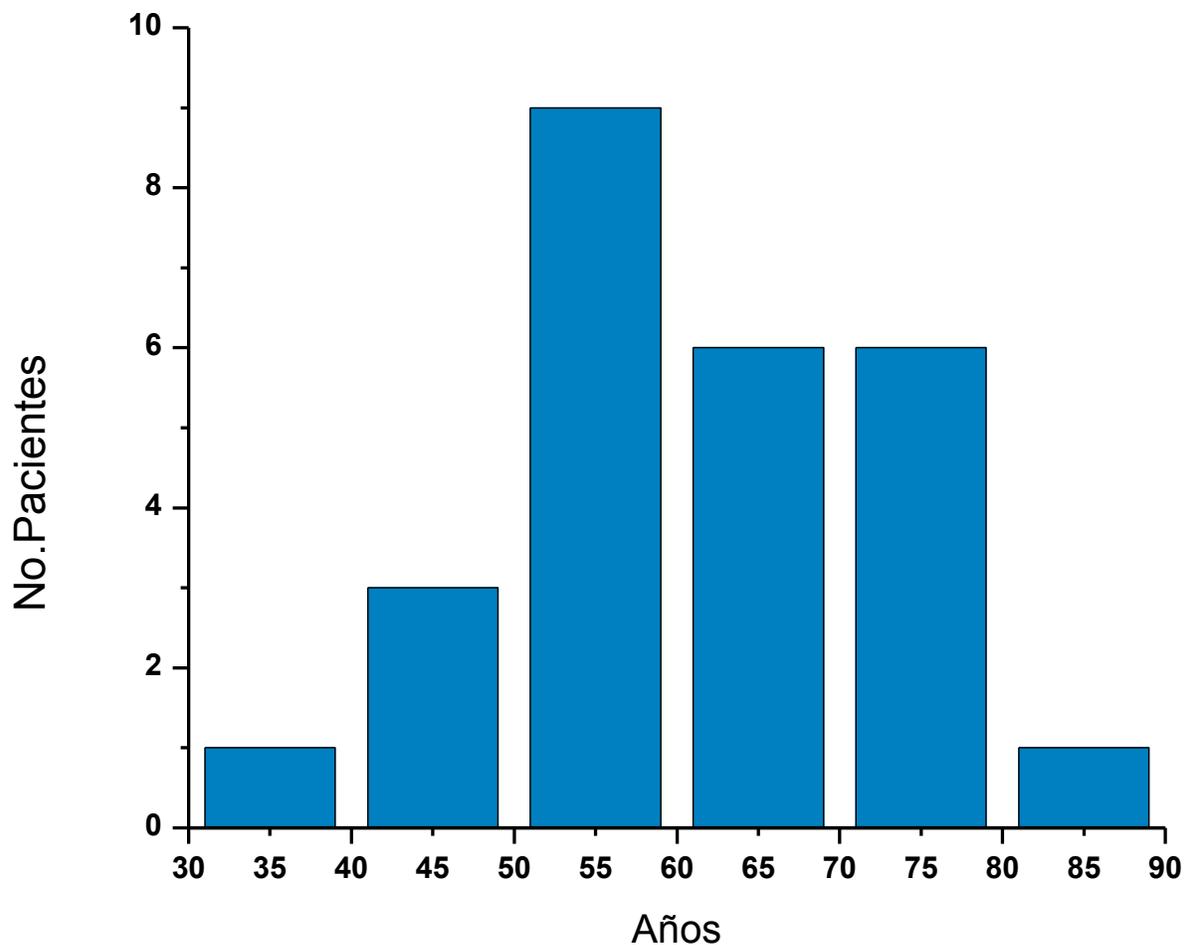
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Edad

Los pacientes tuvieron una edad promedio ($\pm s$) de 60.19 ± 10.90 años (rango, 36 – 80 años). La gráfica 2 muestra la forma en que se distribuyeron los pacientes conforme la frecuencia de edad.

Gráfica 2

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Histograma de distribución por frecuencia de edad



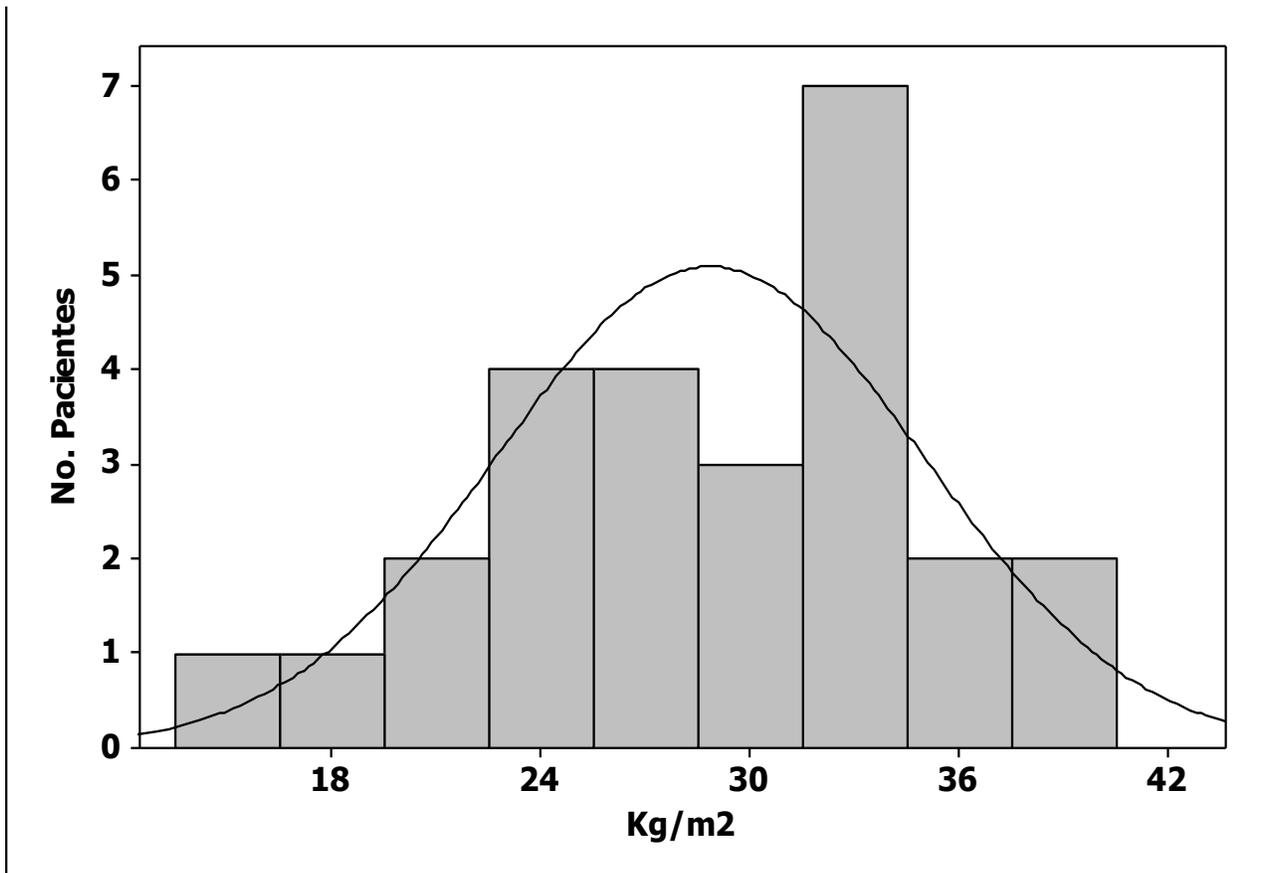
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Peso, Talla e Índice de Masa Corporal

Las estatura promedio ($\pm s$) de los pacientes fue de 154.20 ± 5.82 cm (rango, 146 – 167 cm), y se registró un peso corporal comprendido entre 42 – 89 Kg (promedio, 68.32 ± 13.84 Kg). La gráfica 3 ilustra la distribución de los pacientes según su Índice de Masa Corporal (IMC) que en promedio ($\pm s$) fue de 28.85 ± 6.11 Kg/m² (rango, 16.41 – 39.03 Kg/m²).

Gráfica 3

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Histograma de frecuencias según el Índice de Masa Corporal



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

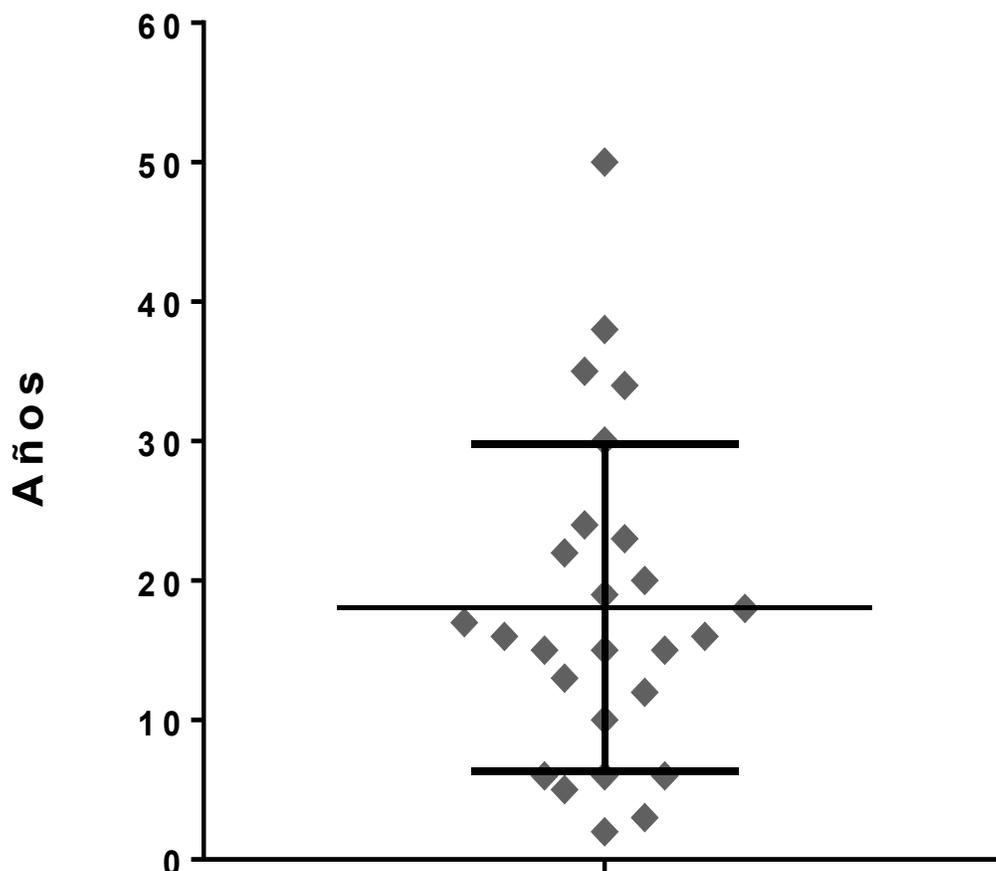
ARTRITIS REUMATOIDE

Tiempo de Evolución

La duración promedio ($\pm s$) de la enfermedad correspondió a 18.08 ± 11.73 años (rango, 2 – 50 años). En la gráfica 4 se ilustra la forma en que se distribuyeron los pacientes de acuerdo con la duración de la AR.

Gráfica 4

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Distribución de los pacientes según duración de la AR



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Tratamiento

La tabla I resume los agentes empleados para tratamiento de la Artritis Reumatoide.

Tabla I
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la
administración suplementaria de Vitamina D
Tratamiento de la Artritis Reumatoide

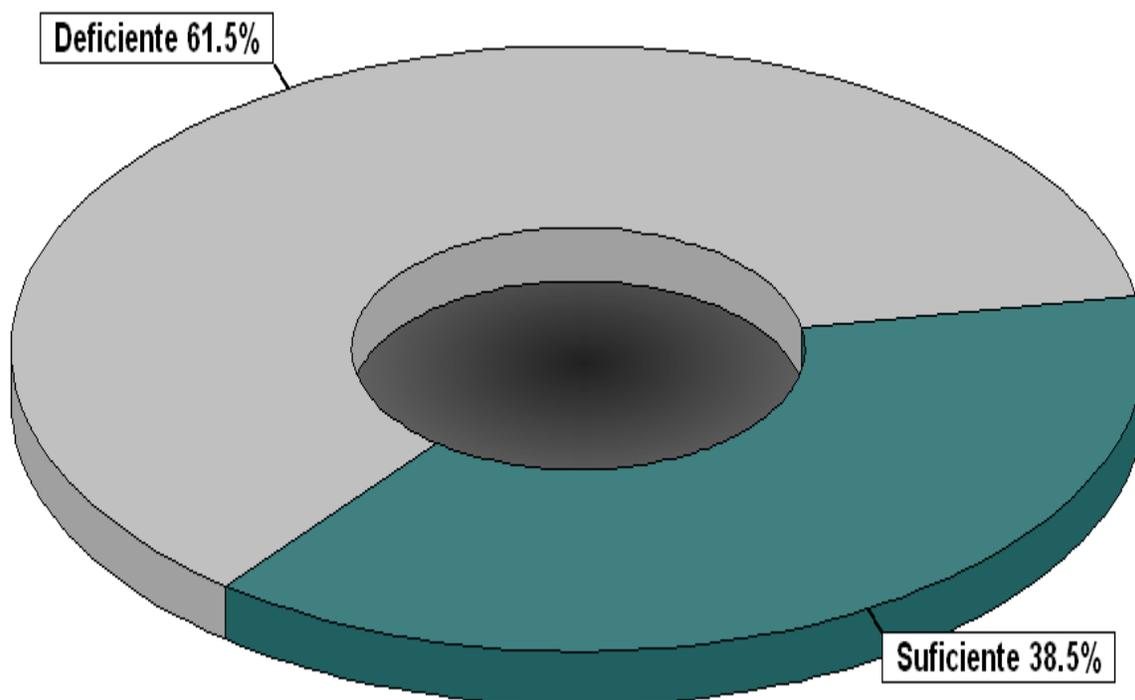
	No. Pacientes
Agentes Anti-Inflamatorios No Esteroideos	
Celecoxib	17
Diclofenaco	2
Naproxeno	2
Acemetacina	2
Piroxicam	1
Glucocorticoides	
Prednisona	4
Daflazacort	2
Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad. Agentes convencionales	
Metotrexato	16
Leflunomida	6
Sulfasalazina	2
Hidroxicloroquina	2
Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad. Agentes biológicos	
Tocilizumab	12
Rituximab	7
Abatacept	2
Etanercept	1
Infliximab	1
Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad. Agentes no biológicos	
Tofacitimb	1

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Vitamina D

En las determinaciones basales se evidenció deficiente concentración de Vitamina D en todos los pacientes de la cohorte de acuerdo con los criterios de selección. Al concluir el estudio, se encontraron niveles suficientes de Vitamina D en 38.5% de los pacientes (Gráfica 5).

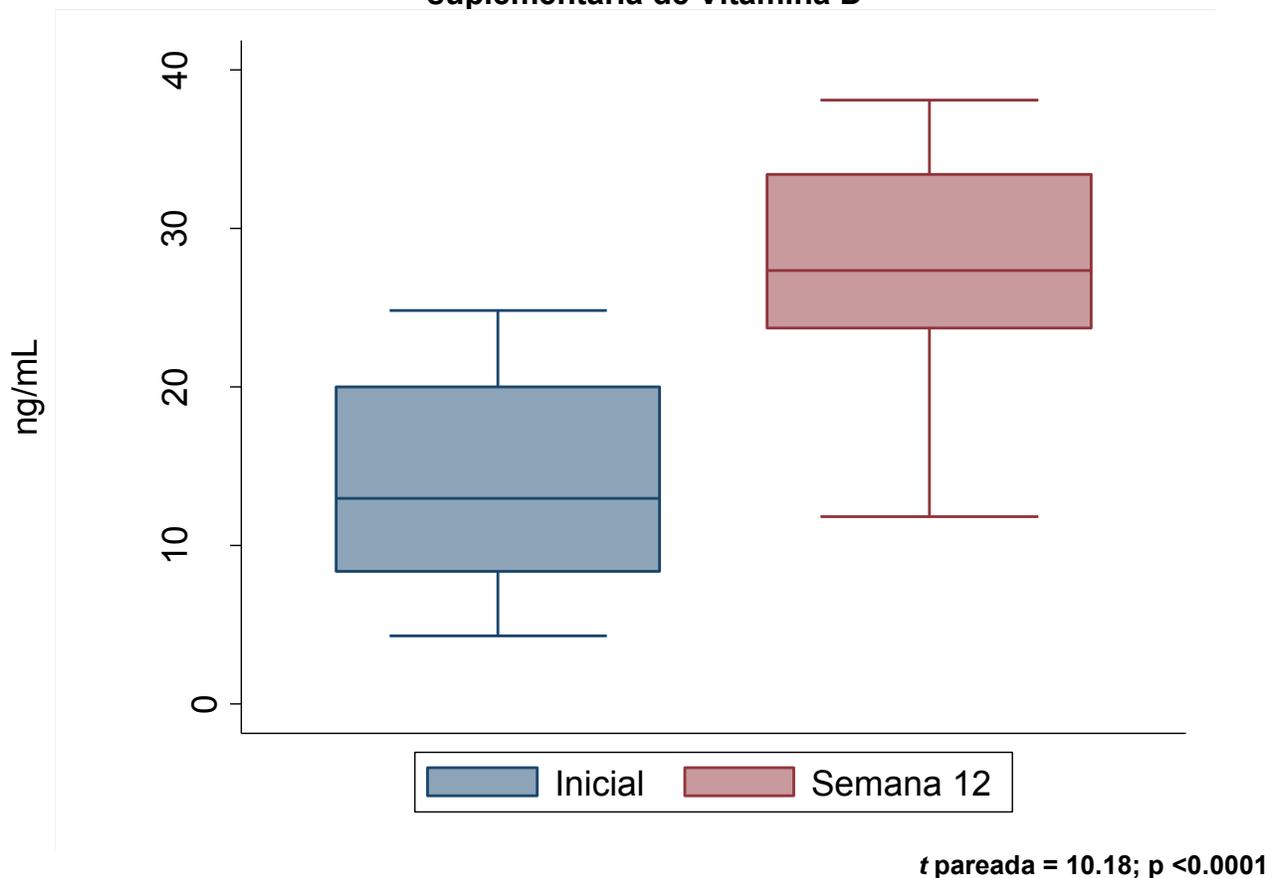
Gráfica 5
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Proporción de pacientes según niveles séricos de Vitamina D en la evaluación final



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

La concentración sérica promedio ($\pm s$) de Vitamina D que se evidenció al comienzo del estudio correspondió a 13.63 ± 6.18 ng/mL (rango, 4.3 – 28.4 ng/mL). Después de la administración suplementaria de Vitamina D durante doce semanas, la concentración sérica promedio ($\pm s$) de Vitamina D se reportó en 27.87 ± 6.36 ng/mL (rango, 11.8 – 38.1 ng/mL). Se demostró que este incremento en la concentración de Vitamina D fue estadísticamente significativo (Gráfica 6).

Gráfica 6
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Concentración sérica de Vitamina D antes y después de la administración suplementaria de Vitamina D



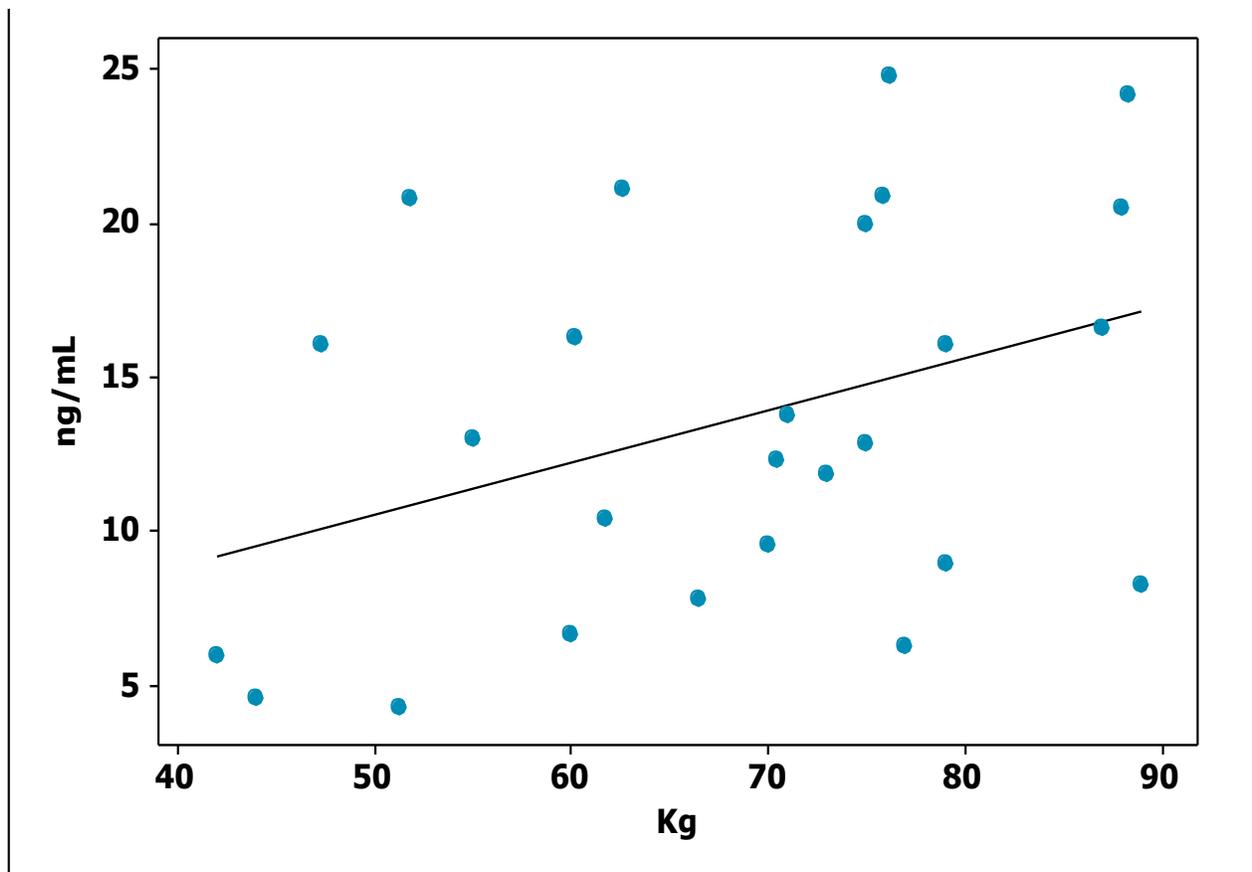
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Es importante señalar que en el estado basal con deficiente concentración de Vitamina D que tuvieron los pacientes, se evidenció una tendencia de asociación directamente proporcional en límites de significancia estadística entre niveles de Vitamina D y el peso corporal de los pacientes (Gráfica 7).

Gráfica 7

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D

Correlación entre niveles séricos basales de Vitamina D con peso corporal

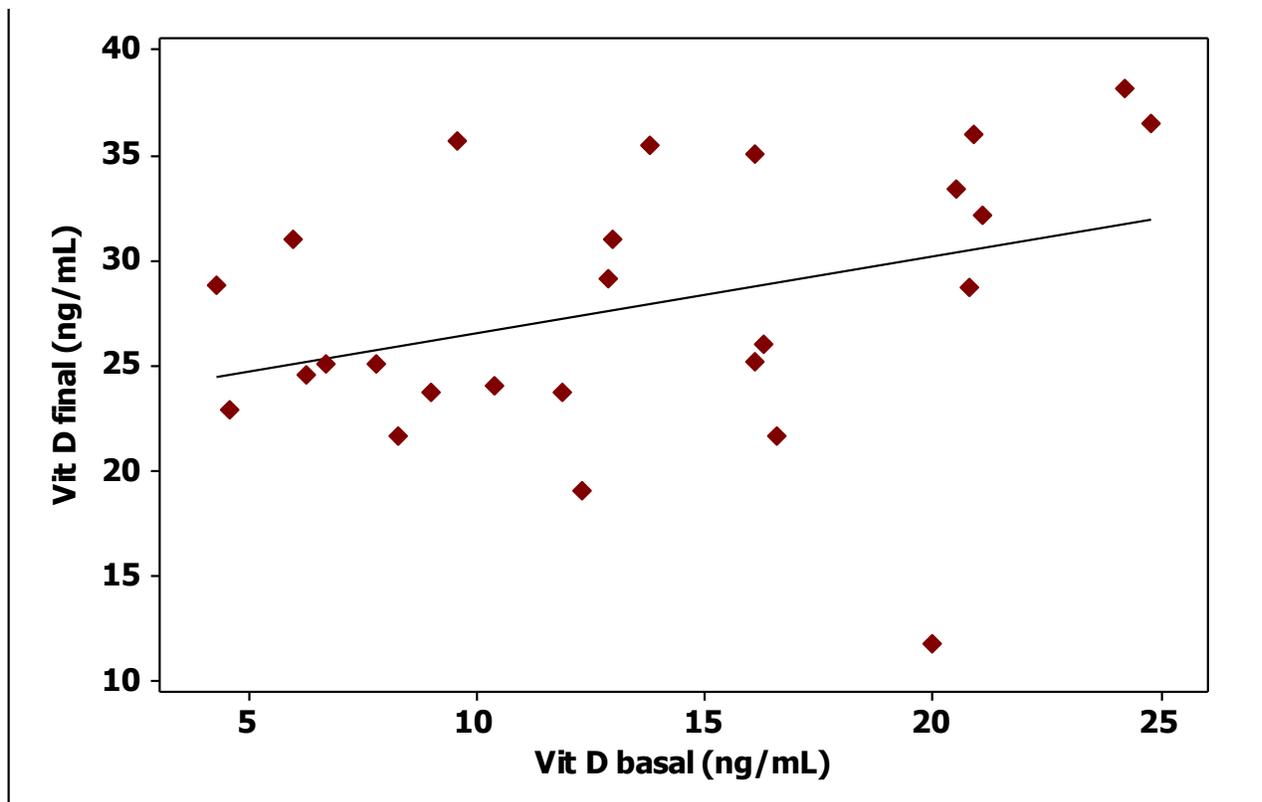


Pearson $r = 0.378$, $p = 0.057$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Asimismo, los niveles séricos basales de la Vitamina D mostraron una tendencia de asociación que fue directamente proporcional pero sin significancia desde el punto de vista estadístico con los niveles de Vitamina D que se determinaron después de doce semanas (Gráfica 8).

Gráfica 8
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Correlación entre niveles séricos basales de Vitamina D con los niveles séricos después de concluir el estudio



Pearson $r = 0.354$, $p = 0.076$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

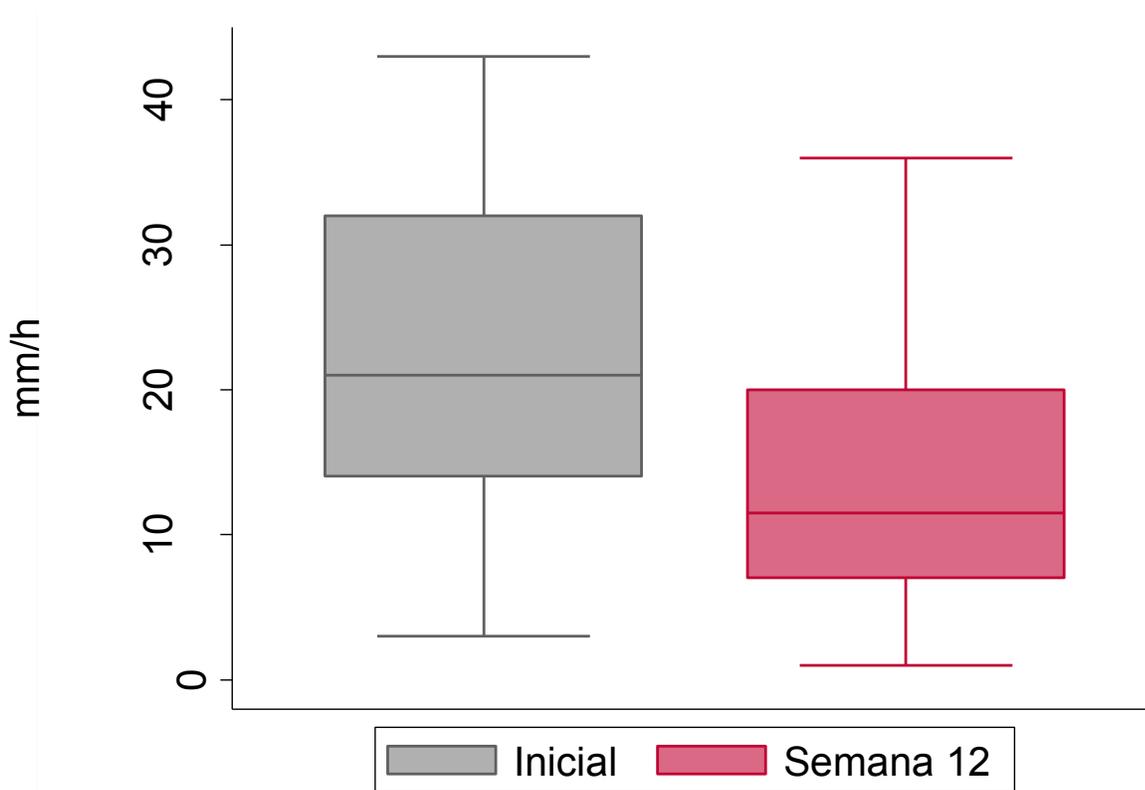
Velocidad de Sedimentación Globular

El resultado de los análisis realizados al iniciar el estudio evidenciaron una Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) promedio ($\pm s$) de 21.92 ± 12.49 mm/h. Al concluir las doce semanas que comprendió el estudio, se evidenció una VSG promedio ($\pm s$) de 14.54 ± 10.69 mm/h. En la comparación de ambas determinaciones se demostró que la disminución de este parámetro fue estadísticamente significativa (Gráfica 9).

Gráfica 9

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D

Velocidad de Sedimentación Globular antes y después de la administración suplementaria de Vitamina D



t pareada = 4.21; $p = 0.0003$

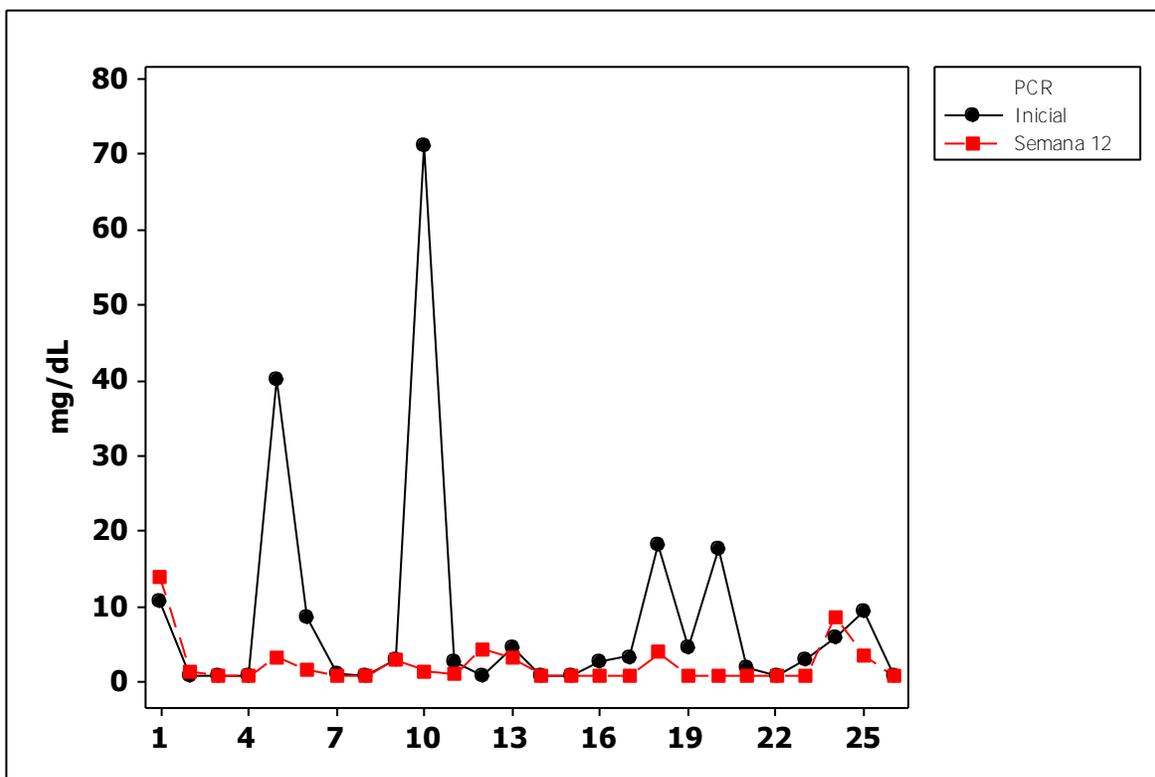
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Proteína C reactiva

La evaluación que se realizó al inicio del estudio evidenció una concentración sérica de Proteína C Reactiva (PCR) con un valor promedio ($\pm s$) correspondiente a 8.34 ± 15.41 ng/dL (rango, 0.90 - 71.20 ng/dL). Al concluir el estudio, se demostró reducción en este marcador de inflamación registrando una concentración promedio ($\pm s$) de 2.34 ± 2.98 ng/dL (rango, 0.80 – 14.0 ng/dL), que se encontró en límite de significancia estadística (Gráfica 11).

Gráfica 11

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Proteína C Reactiva antes y después de la administración suplementaria de Vitamina D



t pareada = 1.987; $p = 0.058$

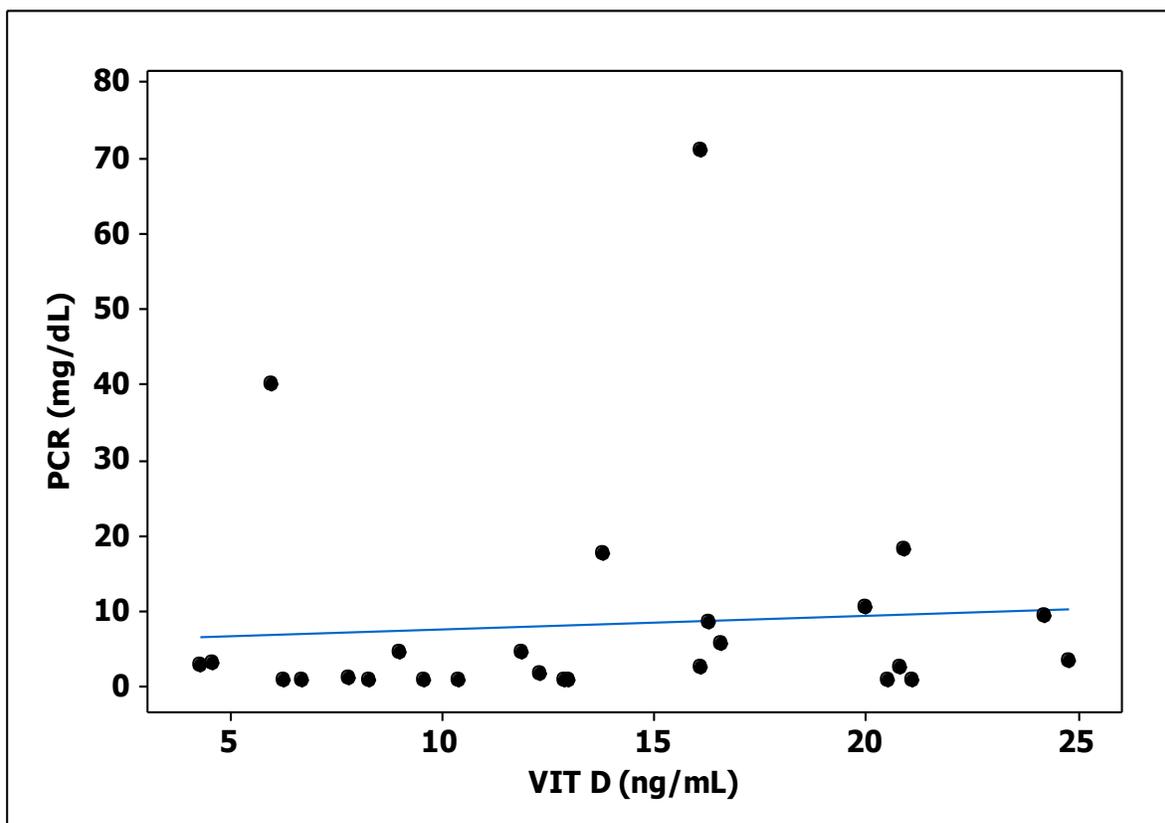
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Las concentraciones basales de la PCR no evidenciaron asociación significativa con los niveles de Vitamina D ($r = 0.071$, $p = 0.731$). Sin embargo, la concentración de PCR se asoció significativamente con los niveles de Vitamina D que se reportaron al concluir el estudio ($r = -0.402$, $p = 0.042$), tal como se muestra en las gráficas 12 y 13

Gráfica 12

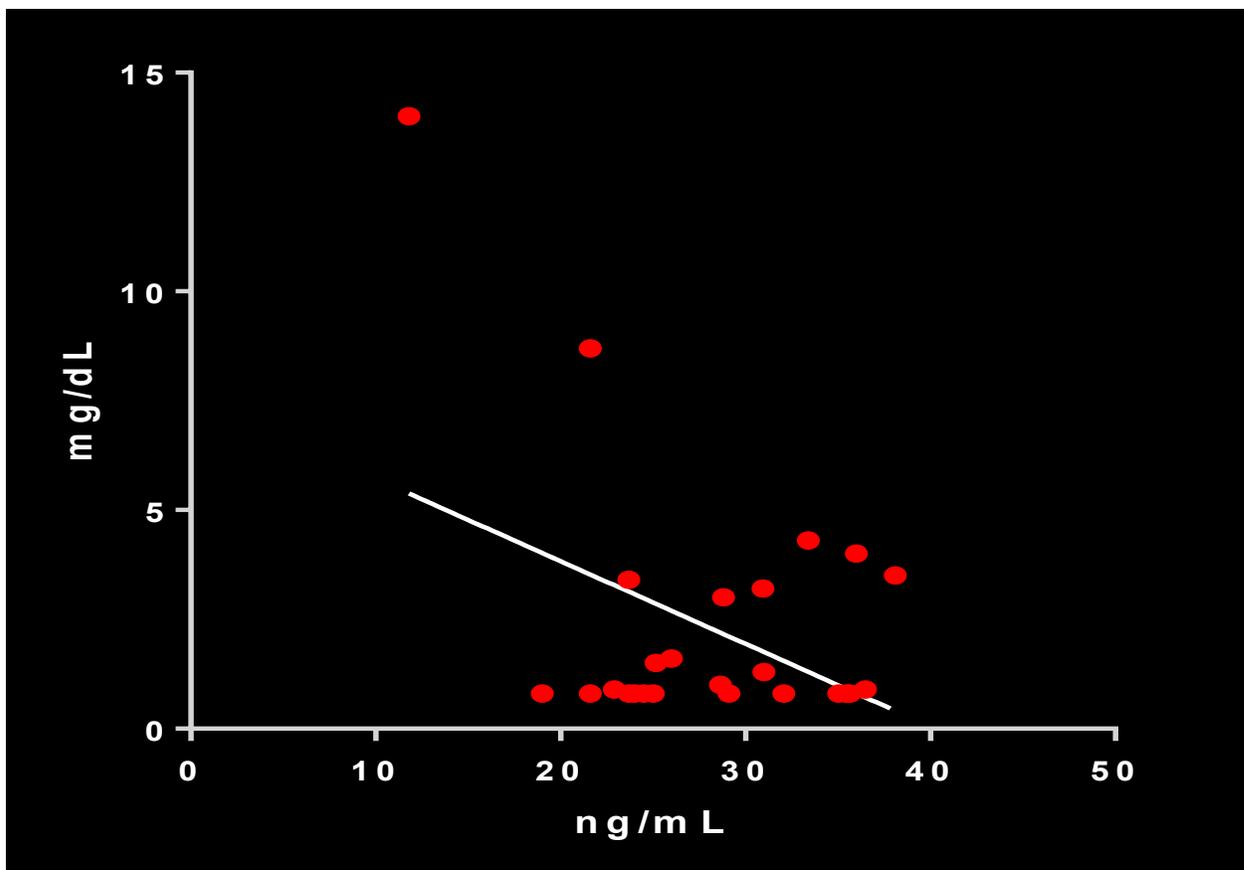
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D

Correlación entre la concentración de Proteína C Reactiva y los niveles de Vitamina D en la evaluación basal



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Gráfica 13
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la
administración suplementaria de Vitamina D
Correlación entre la concentración de Proteína C Reactiva y los niveles de Vitamina D
después de la administración suplementaria de Vitamina D



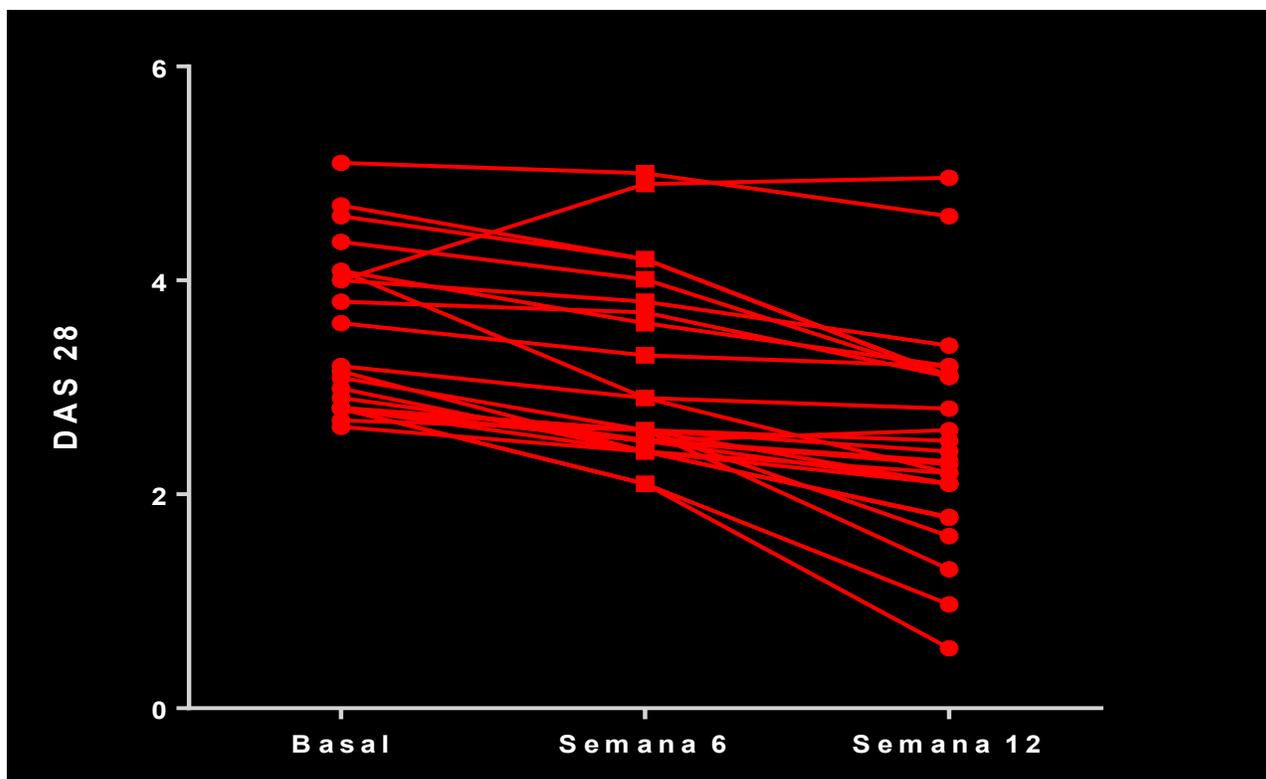
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

DAS-28

Al iniciar el estudio se evidenció una puntuación DAS-28 promedio ($\pm s$) de 3.39 ± 0.74 (rango, 2.63 – 5.10). En la evaluación de seguimiento que se realizó a las seis semanas de iniciar con la administración suplementaria de Vitamina D evidenció una puntuación DAS-28 promedio ($\pm s$) de 3.05 ± 0.84 (rango, 2.10 – 5.00) y al concluir el estudio se demostró una puntuación DAS-28 promedio ($\pm s$) de 2.51 ± 0.97 (rango, 0.56 – 0.97). La comparación de las evaluaciones resultó estadísticamente significativa (Gráfica 14)

Gráfica 14

Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D
Actividad de la AR según evaluación DAS 28



ANOVA	DF	SS	MS	F	P
DAS-28	2	10.197	5.099	6.89	0.008

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

El resultado del análisis de regresión logística considerando como variable dependiente la remisión clínica tanto parcial como completa de la AR según la puntuación DAS-28 demostró asociación significativa con la PCR y la VSG (Tabla II).

Tabla II
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la
administración suplementaria de Vitamina D
Resultado del análisis de regresión logística de variables asociadas con actividad
de la AR por DAS-28

	B	S.E	WALD	DF	SIG	EXP B
VIT D	-0.024	0.101	0.059	1	0.809	0.976
VSG	0.265	0.106	6.301	1	0.012	1.304
PCR	-0.688	0.349	3.880	1	0.049	0.533

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

Al comparar las concentraciones séricas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina que se determinaron al comienzo del estudio con las obtenidas después de doce semanas no evidenciaron modificaciones significativas (Tabla III).

Tabla III
Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la
administración suplementaria de Vitamina D

Concentraciones séricas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina

	Determinación inicial	Determinación semana 12	t pareada	Valor p
Calcio (mg/dL) **	8.68 ± 0.71	8.74 ± 0.54	0.584	0.56
Fósforo (mg/dL) **	3.46 ± 0.46	3.53	0.914	0.36
Fosfatasa alcalina (UI/L) **	93.58 ± 21.95	91.76 ± 20.29	0.422	0.676

** Media ± Desviación Estándar

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

DISCUSIÓN

El presente estudio evalúa el efecto por la administración suplementaria de Vitamina D sobre la actividad de la enfermedad en una cohorte de 26 pacientes adultos con AR.

En relación con las características generales se evidenció una correlación positiva pero en límites de significancia estadística entre la concentración sérica de la Vitamina D con el peso corporal. Esta tendencia es contraria a la que se refiere en la literatura.

Allam *et al* determinaron una correlación negativa entre los niveles de Vitamina D con el peso corporal en 104 pacientes con AR y deficiente concentración de Vitamina D.³⁵

Sin embargo, en numerosos estudios se demuestran niveles deficientes de Vitamina D tiempo antes que se desarrollen las enfermedades autoinmunes. La Vitamina D influye sobre la densidad ósea y, el desarrollo muscular. Por tanto, es plausible considerar que exista asociación positiva entre los niveles deficientes de Vitamina D con menor peso corporal.^{1,36}

Por otra parte, Rossini *et al* evidenciaron la existencia de una correlación negativa y significativa entre la edad de pacientes con AR y los niveles séricos de Vitamina D.³⁷ Recientemente, Haga *et al* comunicaron esta misma correlación pero considerando únicamente pacientes con AR y niveles muy bajos de Vitamina D. Adicionalmente, Rossini *et al* señalaron al Índice de Masa Corporal (IMC) como un factor predictivo de niveles séricos deficientes de Vitamina D. En los resultados del presente estudio no se evidenciaron correlaciones respecto estos parámetros.^{37,38}

En nuestros pacientes con AR y niveles séricos insuficientes/deficientes de Vitamina D, se demostró que la administración suplementaria de Vitamina D ((25[OH]D3)) por vía oral con una dosificación de 400 UI/día durante doce semanas, resultó que en 38.5% de los pacientes se incrementara la Vitamina D para alcanzar un nivel sérico suficiente. Es decir, el 61.5% de pacientes continuaron con niveles séricos deficientes de Vitamina D a pesar de su administración suplementaria.

Esta proporción difiere de la señalada en los resultados reportados por Rossini *et al.* En una comunicación reciente indicaron que una tercera parte de pacientes continúa con niveles deficientes de Vitamina D a pesar de haber recibido tratamiento suplementario. Además, en su estudio estiman que se requeriría administrar una dosis de 800 UI/día de Vitamina D para obtener niveles suficientes en 90% de los pacientes.³⁷

La dosis de Vitamina D que usualmente se recomienda en adultos es 400 - 800 UI/día para administración por tiempo prolongado. En personas que no tienen exposición a luz solar se recomienda una dosis de 800 UI/día. Pueden administrarse dosis mayores de 800 UI/día como régimen terapéutico en raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, mala absorción, hepatopatía, hipocalcemia e hipovitaminosis.

En el presente estudio se administró Vitamina D a dosis de 400 UI/día en virtud que no se encuentra aún documentada su administración a dosis terapéutica en casos de AR.

Durante la evaluación inicial de este estudio se evidenció aumento en la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y elevada concentración sérica de proteína C reactiva (PCR). Además, se evidenció una disminución significativa en ambos marcadores de inflamación después de administrar Vitamina D. Estos resultados son similares a lo que se refiere ampliamente en la literatura respecto estos parámetros.^{31,32,33,34,35}

En algunos estudios se evidencia correlación negativa entre el aumento de la VSG con niveles de Vitamina D. Asimismo, refieren que la concentración de PCR se correlaciona negativamente con los niveles de la Vitamina D.^{31,32,33,34,35}

Al respecto, los resultados del presente estudio no evidenciaron correlación significativa entre los niveles de Vitamina D con la VSG, tanto al inicio del estudio como después de administrar el suplemento de Vitamina D. Adicionalmente, no evidenciamos correlación significativa entre los niveles de Vitamina D con la determinación basal de la PCR; sin embargo, después de la administración suplementaria de Vitamina D se demostró una correlación negativa y significativa entre los niveles de Vitamina D y la concentración de PCR.

Es decir nuestros resultados difieren de lo reportado en la literatura respecto la relación entre niveles de Vitamina D y VSG en pacientes con AR. Es importante recordar que la determinación de VSG representa un marcador de inflamación con menor especificidad que la concentración de PCR. Además, no se requiere la administración de Vitamina D en dosis excesivas para que se obtenga respuesta benéfica sobre la actividad de la AR por efecto de Vitamina D suplementaria tal como se demostró en nuestros resultados.

En relación con la actividad de la enfermedad, al comparar las puntuaciones que se registraron del DAS-28 en el período de seguimiento durante 12 semanas, se evidenció una disminución estadísticamente significativa entre la evaluación inicial DAS-28 y las puntuaciones registradas a las seis y doce semanas con administración suplementaria de Vitamina D.

Además, se evidenció que las modificaciones en la actividad de la enfermedad reflejada con la puntuación DAS-28 dependieron significativamente del cambio que se demostró en la VSG y en la PCR.

CONCLUSIONES

- La administración suplementaria de Vitamina D ((25[OH] D3)) a dosis de 400 UI/día durante doce semanas incrementó la concentración sérica de Vitamina D a niveles suficientes únicamente en 38% de los pacientes.
- El incremento basal en los parámetros tanto de la Velocidad de Sedimentación Globular como en la concentración sérica de Proteína C Reactiva evidenciaron disminución estadísticamente significativa después que se administró Vitamina D suplementaria.
- La concentración sérica de Vitamina D no evidenció una correlación significativa con la Velocidad de Sedimentación Globular tanto en la determinación realizada al comienzo del estudio como después de administrar Vitamina D.
- La concentración sérica basal de la Proteína C Reactiva no evidenció correlación con los niveles de Vitamina D. Sin embargo, al concluir el estudio se evidenció una correlación negativa y significativa entre la Proteína C Reactiva y los niveles de Vitamina D.
- Las evaluaciones DAS-28 que se registraron durante el período de seguimiento clínico evidenciaron disminución significativa en la actividad de la enfermedad.
- La modificación en la actividad de la enfermedad que se demostró durante el estudio y que se documentó con evaluaciones del DAS-28, dependió de manera significativa de la disminución en la Velocidad de Sedimentación Globular, así como de la disminución de la concentración de Proteína C Reactiva; sin embargo, es importante enfatizar que la actividad de la enfermedad no evidenció asociación con los niveles de la Vitamina D.
- Los resultados sugieren que la disminución en la actividad de la AR resulta de las complejas acciones que ejerce la Vitamina D de tipo inmunomodulador y que se refieren en la literatura.

-
-
- La mayor disponibilidad de Vitamina D debido a su administración suplementaria, que se verifica de individualmente en cada paciente, e incluso sin alcanzar niveles suficientes, pudiera ejercer alguna acción sobre el sistema inmunológico que se refleje mediante la disminución de marcadores del proceso inflamatorio con la subsecuente mejoría clínica.

 - Se demostró que no se requiere administrar Vitamina D en dosis excesivas para obtener respuesta benéfica sobre la actividad de la AR por efecto de Vitamina D suplementaria.

 - En el presente este estudio no se registraron efectos adversos por administración de Vitamina D, y las determinaciones de bioseguridad respecto la concentración de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina no evidenciaron desviaciones de sus valores de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scot DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.
2. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205–19.
3. Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: One step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 262–71.
4. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010; 42: 508–14.
5. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med* 2009; 206: 449–62.
6. Schuerwegh AJ, Ioan-Facsinay A, Dorjée AL. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2586–91.
7. Bartels L, Hvas C, Agnholt J, Dahlerup J, Agger R. Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 922–8.
8. Wen H, Baker F. Vitamin D, immunoregulation and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 102-7.
9. Choy E. Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: 3-11.
10. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 53–60.
11. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 2009; 15: 1414–20.
12. Charbonnier LM, Han WG, Quentin J. Adoptive transfer of IL-10-secreting CD4(+) CD49b (+) regulatory T cells suppresses ongoing arthritis. *J Autoimmun* 2010; 34: 390–9.

-
-
13. Chen, S., Sims, G., Chen, X., Gu, Y., Chen, S. and Lipsky, P. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634–47.
 14. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: Modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88: 441–50.
 15. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician*. 2011; 84: 1245-52.
 16. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62: 2569–81.
 17. Munns JJ, Ruff ME. Rheumatoid nodules. *J Hand Surg Am* 2014; 39: 765-7.
 18. Gómez Herrero H, Arraiza Sarasa M, Rubio Marco I, García de Eulate Martín-Moro I. Pulmonary rheumatoid nodules: Presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 cases. *Reumatol Clin* 2012; 8: 212-5.
 19. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin* 2012; 8: 68-71.
 20. Martínez Sánchez LM, Cardona Velez J, Vargas Grisales N, Rojas Londoño J, Rodríguez Gázquez MA. Clinical and epidemiological profile of patients with Sjögren's syndrome concomitant to rheumatoid arthritis. *MedUNAB* 2013; 16: 65-70.
 21. Bagher Owlia M, Newman K, Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates. *Open Rheumatology Journal*, 2014; 8: 129-36.
 22. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 206-13.
 23. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int* 2013; 24: 2541–53.
 24. Schneider M, Krüger K: Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 477–84.
 25. Senolt L, Grassi W, Szodoray P. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? *BMC Medicine* 2014, 12: 49.

-
-
26. Codreanu C, Damjanov N. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries. *Biologics: Targets and therapy* 2015; 9: 1–6.
 27. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709–15.
 28. Raftakis I, Antoniadis CH. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3: 181-7.
 29. Orozco G, Eyre S, Hinks A. Association of CD40 with rheumatoid arthritis confirmed in a large UK case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 813–6.
 30. 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* 2013; 32: 863–7.
 31. Turhanoglu AD, Güler H, Yönden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 911-4.
 32. Sabbagh Z, Markland J, Vatanparast H. Vitamin D status is associated with disease activity among rheumatology outpatients. *Nutrients* 2013; 5: 2268-75.
 33. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3: 181–7.
 34. Fakharan M, Haghghi A, Arabi M, Loghman M. Investigating the levels of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis referred to Rasoul-Akram hospital during 2011-2012. *Iran J Med Sci* 2014; 39: 476-9.
 35. Allam NT, El-Wakd MM, El-Abd DM, Dorgham DA. Prevalence of vitamin D deficiency in Egyptian rheumatoid arthritis patients: correlation with disease activity, functional disability, and bone mineral density. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2014; 41: 92-7.
 36. Antico A, Tampoia M, Tozzolli R, Bizzarro N. Can supplementation with Vitamin D reduce de risk or modify the curse of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoinmm Rev* 2012; 12: 127-36.
 37. Rossini M, Maddali S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: Prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arth Res Ther* 2010; 12: R16.

38. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Martin Moreno A, Peen E. Severe deficiency of 25 hydroxyvitamin D3 is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 629–33.

- **ANEXO I**

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub-representadas en la

investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en

experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico

u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflicto de interés, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo

potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo,

diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Disponible: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

• ANEXO II

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____

No. Expediente _____

Nombre del paciente _____

Edad _____ años

Género: F M

IMC: _____ Kg/m²

Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm.

Duración de la enfermedad: _____ años.

Agente farmacológico empleado	Dosificación	Agente farmacológico empleado	Dosificación
1.		4.	
2.		5.	
3.		6.	

Evaluación DAS 28	Inicial Fecha	Seis semanas Fecha	Doce semanas Fecha

	Evaluación Inicial Fecha	Evaluación Final Fecha
Vitamina D		
Calcio sérico		
Fósforo		
Fosfatasa alcalina		
Velocidad de Sedimentación Globular		
Proteína C reactiva		

Reporte de Efectos Adversos	
Descripción	Fecha
1.	
2.	
3.	

"2018 AÑO DEL GENERALÍSIMO JOSÉ MARÍA MORELOS Y PAVÓN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: Modificación de la actividad de la Artritis Reumatoide por efecto de la administración suplementaria de Vitamina D en los pacientes del Servicio de Reumatología del CMN "20 de noviembre"

Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de determinar si la administración suplementaria de vitamina D (25, hidroxicalciferol) disminuye la actividad de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide. Lo anterior con la finalidad de: determinar si existe un beneficio que se pudiera obtener para mejorar el dolor, movilidad, inflamación articulares mediante la administración de Vitamina D en tabletas como parte del tratamiento para Artritis Reumatoide.

Su participación en el estudio consiste en: que se requiere únicamente que asista regularmente a sus consultas médicas en el servicio de reumatología con sus correspondientes estudios de laboratorio rutinarios y se realizará determinación sérica de 25, hidroxicalciferol (Vitamina D) al iniciar el estudio y de determinarse en niveles menores a 30ng/mL, será administrada Vitamina D en tabletas (400 UI al día) por 12 semanas y posteriormente una nueva determinación sérica de Vitamina D.

BENEFICIOS: Como tratamiento de artritis reumatoide, la administración de Vitamina D, se pudiera obtener la disminución de la actividad de la enfermedad o bien su remisión y eso se traduce en mejoría del dolor e inflamación articulares y por tanto en una mejor calidad de vida. Gracias a su participación y de acuerdo a la obtención de resultados, se puede beneficiar a los pacientes, al encontrar nuevas formas complementarias para tratar la Artritis Reumatoide.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MÉDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: Este estudio no implica riesgos, el único efectos secundarios que pudieran ocurrir es la hipersensibilidad a la Vitamina D3 (colecalfiferol), la cual es muy rara su presentación. De existir este efecto secundario, los investigadores y el CMN "20 de Noviembre" nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.



ISSSTE
 INSTITUTO DE SEGURO SOCIAL
 SERVICIOS MÉDICOS DE LOS
 TRABAJADORES DEL ESTADO



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

"2015 AÑO DEL GENERALÍSIMO JOSÉ MARÍA MORELOS Y PAVÓN"

PARTICIPACIÓN:

Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: No aplica.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio: _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio: _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio: _____