

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Relación entre la concentración sérica de vitamina D y la actividad de la artritis reumatoide

Kristopher Santo Cepeda,<sup>1</sup> José Triana Santillán,<sup>2</sup> Madelin Astudillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico posgradista de Medicina interna de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador.

<sup>2</sup>Médico reumatólogo en Hospital del IESS-Teodoro Maldonado. Guayaquil, Ecuador.

**Relationship between serum vitamin D concentration and the activity of rheumatoid arthritis**

**PALABRAS CLAVE**

*Vitamina D, Artritis Reumatoide, Actividad de la Enfermedad DAS28-PCR*

**KEYWORDS**

*Vitamin D, Rheumatoid Arthritis, DAS-PCR Disease Activity*

**CORRESPONDENCIA**

Kristopher Santo Cepeda  
Médico posgradista de Medicina interna de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador.  
<https://orcid.org/0000-0002-9543-886X>  
kristophersanto@hotmail.com

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar los niveles de vitamina D medidos en suero sanguíneo y su asociación con el grado actividad de la artritis reumatoide.

**Metodología:** Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, que incluyo a 62 pacientes con diagnóstico de Artritis reumatoide mayores de 18 años según criterios de colegio Americano de Reumatología (ACR) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR) publicados en el 2010. Los datos de niveles séricos 25-hidroxivitamina D, la actividad de la enfermedad [medida con el 28-joint Disease Activity Score (DAS28)] y la proteína C reactiva (PCR), se recogieron de las historias clínicas del área de reumatología del Hospital Teodoro Maldonado Carpo.

Para establecer relación entre los niveles séricos y los índices de actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) se empleó el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** El total de población estudiada fue de 62 pacientes con AR de los cuales 91,9 % eran mujeres y la edad media del grupo fue de  $56,4 \pm (9,2)$  años. La media de años de evolución de la enfermedad fue de  $8,6 \pm (3,9)$ . La media de concentración de 25(OH)D en la determinación sérica fue de  $27,0 \pm 8,0$ ng/ml. El 41,9% presentaron niveles séricos de vitamina D suficientes, el 41,9% niveles insuficientes y el 16,2% en valores deficientes. De acuerdo con la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR el 6,4% se encontraba en remisión, el 32,2% presentó leve actividad, el 37,1% actividad moderada y el 24,2% alta actividad.

En relación con la actividad de la enfermedad evaluada con DAS28-PCR y el nivel sérico de vitamina D, el coeficiente  $\rho$  Spearman no mostró relación alguna entre ambas variables ( $\rho$  0,5)

**Conclusiones:** En nuestro grupo de pacientes con AR no hubo relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad reumatoidea.

## ABSTRACT

**Objective:** Determine the levels of vitamin D measured in blood serum and their association with the degree of activity of rheumatoid arthritis.

**Methodology:** Descriptive, retrospective and cross-sectional study, which included 62 patients with a diagnosis of Rheumatoid Arthritis over 18 years of age according to criteria of the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) published in 2010. Data of serum levels of 25-hydroxyvitamin D, disease activity [evaluated with the 28-joint Disease Activity Score (DAS28)] and C-reactive protein (CRP) were collected from the medical records of the rheumatology area of the Teodoro Maldonado Carpo Hospital.

To establish a relationship between serum levels and disease activity indices (DAS28-PCR), Spearman's correlation coefficient was used.

**Results:** The total population studied was 62 patients with RA, of which 91,9% were women and the mean age of the group was  $56,4 \pm (9,2)$  years. The mean number of years of disease evolution was  $8,6 \pm (3,9)$ . The mean concentration of 25(OH)D in the basal determination was  $27,0 \pm 8,0$  ng/ml. Regarding the cut-off points of baseline serum vitamin D levels, 41,9% had optimal levels, 41,9% had insufficient levels and 16,2 had deficient values. According to the disease activity by DAS28-PCR, 6,4% were in remission, 32,2% had mild activity, 37,1% had moderate activity, and 24,2% had high activity.

In relation to disease activity evaluated with DAS28-PCR and serum vitamin D level, the  $\rho$  Spearman coefficient showed no relationship between both variables ( $\rho$  0,5).

**Conclusions:** In our group of patients with RA there

was no statistically significant relationship between vitamin D levels and disease activity.

## INTRODUCCIÓN

Se estima que a nivel mundial uno de cada cuatro habitantes padece alguna enfermedad reumática, que se caracterizan por ser enfermedades autoinmunes crónicas, y la incidencia es cada vez mayor, lo que aumenta la morbilidad.<sup>1,3,4,24</sup>

Una de las enfermedades reumáticas más comunes en nuestro país es la artritis reumatoide (AR), que es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica con artritis inflamatoria que conduce a discapacidad progresiva y muerte prematura. Se estima que alrededor del 1% de la población mundial se ve afectada, con mayor frecuencia en mujeres mayores de 40 años. Se manifiesta clínicamente como hipertrofia articular, inflamación y daño articular crónico asociado a posibles manifestaciones extraarticulares. La etiología de la enfermedad puede deberse a factores genéticos y no genéticos como factores hormonales, ambientales e infecciosos. Además, se ha demostrado que la vitamina D (vitamina D) es un factor de riesgo ambiental implicado en la patogénesis de esta enfermedad.<sup>1,8,9,26,29</sup>

La vitamina D es una importante prohormona esteroide que participa principalmente en los procesos fisiológicos que regulan el metabolismo del fosfocálcio para mantener la mineralización ósea y la transmisión neuromuscular normales. Actualmente, su deficiencia se ha asociado con varias enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias.<sup>2,3,30,31</sup>

La principal fuente de esta vitamina es la conversión del 7-dihidrocolesterol en la piel bajo la influencia de la radiación ultravioleta (UV) en previtamina D<sub>3</sub>, que representa el 98% de la vitamina D del organismo. El restante se obtiene de otras fuentes de vitamina D procedente de alimentos como vitamina D<sub>2</sub> o el ergocalciferol.<sup>1,5,7</sup>

La síntesis de vitamina D comienza a nivel de la piel, donde el 7-dihidrocolesterol se convierte en vitamina D<sub>3</sub> y luego la vitamina D<sub>3</sub> se convierte en 25-hidroxicalciferol (25-OHD<sub>3</sub>) mediante la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1), que se produce principalmente en el hígado. El último paso es la producción de 1,25-dihidroxicalciferol activo (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) que está mediado

por la enzima 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1), que abunda en las células de los túbulos proximales del riñón<sup>2,3,4</sup>

Recientemente se han descrito los efectos de la vitamina D sobre funciones inmunológicas, regulando el crecimiento y diferenciación de macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B, lo que a su vez favorece la inhibición del factor de necrosis tumoral y la generación de factores antiinflamatorios (IL-4 e IL-10).<sup>21-31</sup>

Debido a receptores de vitamina D en varias células inmunes y el metabolismo local de la vitamina D en las células inmunes, se ha demostrado que la vitamina D juega un papel importante en el sistema inmunológico.<sup>10,15,18,19</sup>

La vitamina D se evalúa midiendo la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en la sangre.

Estudios recientes en Europa y Estados Unidos han relacionado la deficiencia de vitamina D con enfermedades más graves. Por tanto, se ha propuesto como un biomarcador útil para predecir la actividad de la AR. Sin embargo, hay estudios en la literatura que han informado resultados contradictorios que no muestran asociación entre los niveles séricos de D y el estado de la enfermedad.<sup>11,13,15,18</sup>

En Ecuador, hay un solo estudio publicado recientemente sobre los niveles de vitamina D en pacientes reumáticos, en el cual el 58,8% presentó valores insuficientes de vitamina D, y un solo se estudió de correlación entre los niveles séricos de esta y la actividad de la enfermedad realizados en el Hospital Luis Vernaza en donde no se demostró una relación significativa de la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR y los niveles séricos de 25(OH)D.<sup>3,5,6,8</sup>

En la actualidad el vínculo entre el nivel de vitamina D y la AR no está claro, por resultados contradictorios a favor y en contra sobre el efecto de los niveles séricos de Vitamina D en la gravedad de la AR. Este estudio tiene como objetivo investigar la relación entre la 25 OH vitamina D (25(OH)D) sérica y la actividad de la enfermedad en pacientes con AR y evaluar la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D.<sup>3,6,8,10</sup>

## Objetivos

- Determinar asociación entre los niveles de vitamina D y el grado actividad de la artritis reumatoide.

## Objetivos específicos

- Conocer la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en pacientes con Artritis reumatoide

## MATERIALES Y MÉTODOS

—

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en 62 pacientes mayores de 18 años diagnosticados con Artritis Reumatoide según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010 y niveles séricos 25-hidroxivitamina D. Los datos fueron recolectados de las Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carpo, el estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia, se excluyó el consentimiento informado por el tipo de estudio realizado. Se excluyeron los pacientes diagnosticados de otras enfermedades inflamatorias o del tejido conectivo, insuficiencia renal, malabsorción intestinal, hiperparatiroidismo, embarazo, lactancia y neoplasia, fibromialgia, dolor neuropático, polineuropatía y toma de formas activas de vitamina D.

Los niveles séricos de 25(OH)D se determinaron en ng/ml mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Cobas, Basilea, Suiza). La vitamina D se consideró normal si la concentración sérica era  $\geq 30$  ng/ml, insuficiente entre 30-20 ng/ml y deficiente por debajo de 20 ng/ml. La actividad de la enfermedad se calculó a partir de los datos obtenidos con el índice DAS28-PCR. Según los resultados, se clasificó a los pacientes en 4 categorías: alta actividad de la enfermedad ( $>4,6$ ), actividad moderada de la enfermedad (4,6-2,9), baja actividad de la enfermedad (2,9-2,4) y remisión ( $< 2,4$ ).<sup>21-31</sup>

Todos los pacientes fueron evaluados para detectar anticuerpos anti-CCP, FR y otros anticuerpos. El factor reumatoide se definió como positivo si se determinaba un valor de FR  $\geq 14$  UI/ml. Se determinó péptido anticíclico citrulinado mediante ELISA y se consideró positivo anti-CCP  $\geq 25$  UI/ml. Se tomó PCR como reactivo de fase aguda, se consideró positivo un valor  $\geq 5$  mg/l. Además, se determinó velocidad de sedimentación globular considerando normales valores en hombres de hasta 15 mm/h y en mujeres hasta 20 mm/h, según el método Westergreen que es el más aconsejable para la práctica clínica.<sup>1,8,12,27,30</sup>

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa de estadísticas EPI info. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y su distribución

entre grupos se comparó mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fisher, respectivamente. Las variables cuantitativas se expresaron como medias con sus desviaciones estándar y se compararon entre grupos mediante la prueba t independiente de dos muestras o la prueba de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de las variables como variable dependiente. Se utilizó el coeficiente  $\rho$  de Spearman para determinar la correlación entre la actividad de la enfermedad (DAS-28 PCR) y los niveles séricos de vitamina D. Un valor de  $P < 0,05$  se definió como estadísticamente significativo en todos los análisis con un intervalo de confianza del 95 %.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de más de 1200 historias clínicas de pacientes diagnosticados con AR, de los cuales 1058 fueron excluidos por no estar disponible el resultado de la prueba de 25(OH)D; 73 sujetos tenían datos insuficientes y 7 sujetos tenían criterios de exclusión. Se examinó de esta manera a un total de 62 pacientes.

El 91,9% de los pacientes eran mujeres y la edad promedio del grupo fue de  $56,4 \pm (9,2)$  años. El número promedio de años de desarrollo de la enfermedad fue de  $8,6 \pm (3,9)$ .

El número promedio de articulaciones inflamadas fue de  $0,9 \pm (1,3)$  y el número de articulaciones dolorosas fue de  $3,8 \pm (2,9)$ . El factor reumatoide fue positivo en el 87% de los pacientes y los anticuerpos anti-CCP en el 75,8%. Se encontraron reactantes de fase aguda como PCR  $\geq 5$  mg/l en el 30,6%, interleucina 6 superior a 1,8 pg/ml en el 59,6% y además se encontró velocidad de sedimentación globular positiva en el 47,2% de la población estudiada.

Según la actividad de la enfermedad DAS28-PCR, el 6,4% estaba en remisión, el 32,2% tenía actividad leve, el 37,1% tenía actividad moderada y el 24,2% tenía actividad alta. También se realizó la escala SDAI observándose mediante este método un porcentaje de pacientes con baja actividad del 38,7%.

La concentración media serológica de vitamina 25(OH) D fue de  $27,0 \pm 8,0$  ng/ml. El 41,9% los valores determinados de Vitamina D eran suficientes, el 41,9% insuficientes y el 16,2% deficientes. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en un 12,9% y diabetes en un 9,6%. Todos los pacientes recibieron una

dosis media de corticosteroides de 5 mg de prednisona oral como tratamiento continuo con agentes biológicos y no biológicos. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas, clínicas y laboratorio de la Artritis Reumatoidea.

Variable	Categoría	N total -62	%
<b>Anticuerpos anti-CCP, &gt;20 U/ml</b>		47	75,8
<b>Factor reumatoideo &gt; 14 U/ml</b>		54	87
<b>Interleucina 6 &gt; 1,8 pg./ml</b>		37	59,6
<b>Proteína C reactiva, PCR (<math>\geq 5</math> mg/l)</b>		19	30,6
<b>Eristrosedimentacion, hasta 30 mm</b>		34	47,2
<b>Genero</b>	Mujeres	57	91,9
<b>DAS28-PCR</b>	Alta	8	24,2
	Moderada	30	37,1
	Leve	20	32,2
	Remisión	4	6,4
<b>SDAI</b>	Alta	15	24,2
	Moderada	23	37,1
	Leve	24	38,7
<b>Niveles de vitamina D</b>	Normal	21	33,8
	Insuficiente	28	45,1
	Deficiencia	13	20,9
<b>Tratamiento</b>	No biológicos	44	70,9
	biológicos	18	29,1
<b>Comorbilidades</b>	Diabetes	6	9,6
	Hipertensión Arterial	8	12,9
<b>Vitamina D, media <math>\pm</math> DE</b>		27,0 $\pm$ (8,0)	
<b>NAD, media <math>\pm</math> DE</b>		3,8 $\pm$ (2,9)	
<b>NAT, media <math>\pm</math> DE</b>		0,9 $\pm$ (1,3)	
<b>Tiempo de Evolución, media <math>\pm</math> DE</b>		8,6 $\pm$ (3,9)	
<b>Edad, media <math>\pm</math> DE</b>		56,4 $\pm$ (9,2)	

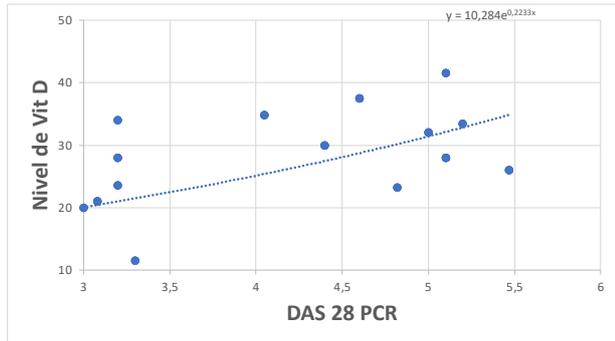
Anti-CCP: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado DE: desviación estándar; DAS28: Disease Activity Score; SDAI: Índice simplificado de actividad de la enfermedad PCR: proteína C reactiva; Vit. D: vitamina D; NAD: Numero de articulaciones dolorosas; NAT: Número de articulaciones Tumefactas

En cuanto a la actividad de la enfermedad evaluada por DAS28-PCR, la mayoría de los pacientes con AR tenían actividad moderada a leve con niveles insuficientes de vitamina D. El análisis univariante no mostró asociación entre los niveles séricos de vitamina D según la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR ( $p 0,3$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Relación de medias de vitamina D sérica entre los diferentes grupos según la actividad de la enfermedad por DAS28-PCR.

Variables	Niveles de vitamina D Total 62 pacientes			Chi	Valor P
	Normal	Insuficiente	Deficiencia		
<b>DAS28-PCR</b>					
Remisión			4(30,7%)	4	0,3
Leve	4(19,0%)	7(25,0%)	9(69,2%)	20	
Moderada	14(66,6%)	16(57,1%)		30	
Alta	3(14,2%)	5(17,8%)		8	
Total	21	28	13	62	

El coeficiente  $\rho$  Spearman no mostró relación alguna entre ambas variables ( $\rho$  0,5) (fig. 1). Los niveles insuficientes de 25(OH)D no estuvieron significativamente asociados con una alta actividad de la enfermedad.



**Figura 1.** Diagrama de dispersión de vitamina D sérica y la actividad de la enfermedad por DAS 28-PCR

## DISCUSIÓN

Este estudio no mostró una relación significativa entre la actividad de la enfermedad por DAS 28 PCR y los niveles séricos de 25(OH)D. El nivel medio de vitamina D fue de  $32,9 \pm 11,5$  ng/ml, casi la mitad de los pacientes (45%) tenía deficiencia de 25(OH)D. Sin embargo, la otra mitad (55%) tenía niveles normales y no se encontró deficiencia de vitamina D.

Nuestra población de pacientes reflejó características típicas del grupo de AR, predominio femenino (91,9%), edad media 56,4 años, duración media de la enfermedad 8,6 años, todos con tratamiento y seguimiento por el servicio de reumatología.

Este estudio no encontró una asociación significativa entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de 25(OH)D, además se debe considerar que esta falta de asociación no podría extrapolarse a la población con AR de alta actividad, ya que la mayoría de la población de estudio tenía baja actividad.

Nuestros hallazgos coinciden con los de otros autores. Por ejemplo, un estudio transversal realizado con 239 pacientes tailandeses con AR no encontró una correlación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la cantidad de articulaciones dolorosas e inflamadas, las puntuaciones de DAS28, HAQ y la seropositividad de FR y anti-CCP. El estudio TOMORROW en Japón, en el que participaron 186 pacientes con artritis reumatoide, no encontró una relación significativa entre la actividad de la enfermedad

y el nivel sérico de 25(OH)D. Además, un estudio transversal realizado en nuestro país, en el Hospital Luis Ver-naza y el Centro de Reumatología y Rehabilitación, en el que participaron 100 pacientes en tratamiento con corticoi-des, algunos de los cuales fueron suplementados con vitamina D, también demostró que no hubo relación.<sup>17,18,19</sup>

Sin embargo, se han encontrado estudios en la literatura que respaldan la relación entre los niveles más bajos de vitamina D y las manifestaciones clínicas más severas de la artritis reumatoide, el índice de actividad de la enfermedad y otras enfermedades reumáticas. El estudio COMORA, que incluyó 1412 pacientes con artritis reumatoide de 15 países, encontró un promedio de vitamina D de  $27,3 \pm 15,1$  ng/ml, con una deficiencia del 54,6% y una deficiencia del 8,5 %. La edad, el IMC, el nivel educativo, la actividad de la enfermedad, las dosis de corticoi-des y las comorbilidades se relacionaron con niveles bajos de vitamina D. La relación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad sigue siendo un tema de discusión.<sup>11,14,15</sup>

## CONCLUSIONES

La relación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad aún es controvertida y puede deberse a que los niveles de 25(OH)D son fácilmente modificables por factores tales como área geográfica, edad, uso de productos de protección solar, ropa, glucocorticoides, medicamentos antipalúdicos e inmunosupresores utilizados para tratar la artritis reumatoide.<sup>11,14,18,19</sup>

Se necesita más investigación para aclarar el efecto de la vitamina D en la artritis reumatoide. Por tanto, se necesita una evaluación más amplia e incluso un seguimiento de estos pacientes para determinar el comportamiento de tal posible asociación. No existen estudios longitudinales que examinen el papel de los niveles de vitamina D en la predicción de la actividad de la AR y la respuesta al tratamiento.<sup>18,19</sup>

## LIMITACIÓN

En este estudio se incluyeron pacientes con artritis reumatoide a quienes se les había realizado una prueba de vitamina D en el último año. Esta prueba no se realiza de manera rutinaria en los controles de los pacientes quedando a criterio del experto solicitarla.

Por lo cual se encontró que la mayor parte de paciente en las historias clínicas no contaban con dosaje de vitamina D, a pesar de tener una gran cantidad de pacientes con Artritis de reumatoide en esta casa de salud (1200 pacientes), por lo que disminuyó la muestra del estudio pudiendo a ver sesgo de los participantes del estudio, ya que eran pacientes que se encontraban en control y tratamiento de su enfermedad, la determinación se realizó en gran parte de los pacientes del estudio cuando presentaban actividad de la enfermedad clasificada como moderada a leve, por lo que no permite comparar los resultados con una alta actividad de AR.

Se ha sugerido que se necesitan más estudios con una muestra y una población más grande.

## REFERENCIAS

1. James r. o'dell "Artritis Reumatoide" capítulo 264 del tratado de medicina interna de goodman y cecil, edición 25 © 2017. elsevier españa, s.l.u pag 1755.
2. Revista cubana de reumatología. "Evaluación De La Calidad De Vida Relacionada Con La Salud En Pacientes Con Artritis Reumatoide En Un Centro De Reumatología" issn 1617- 5996, vol 17nº1 la habana en-abr 2015.
3. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
4. Turhanoglu AD, Güler H, Yönden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C. La relación entre la vitamina D y la actividad de la enfermedad y el estado de salud funcional en la artritis reumatoide. *Reumatol Int*. 2011; 31 (7): 911-4. doi: [10.1007/s00296-010-1393-6](https://doi.org/10.1007/s00296-010-1393-6). [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
5. Canción GG, Bae SC, Lee YH. Asociación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de artritis reumatoide: un metanálisis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31 (12): 1733-9. doi: [10.1007/s10067-012-2080-7](https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7). [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
6. Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi MA, Raesi V, Shahbakhsh S: Nivel sérico de vitamina D y actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide de aparición reciente. *Int J Rheum Dis* 2013 18 de octubre; doi:[10.1111/1756-185X.12181](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12181). [Publicación electrónica antes de la impresión]. [ PubMed ]
7. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B, et al. Estado de vitamina D y sus asociaciones con la actividad y gravedad de la enfermedad en afroamericanos con artritis reumatoide de aparición reciente. *J Reumatol*. 2010; 37 (2): 275-81. doi: [10.3899/jrheum.090705](https://doi.org/10.3899/jrheum.090705). [ Artículo gratuito de PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
8. Lee YH, Bae SC. Nivel de vitamina D en la artritis reumatoide y su correlación con la actividad de la enfermedad: un metanálisis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 : 827-833. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
9. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Nivel sérico de vitamina D y actividad de la enfermedad de artritis reumatoide: revisión y metanálisis. *Más uno*. 2016; 11 : e0146351. doi: [10.1371/journal.pone.0146351](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351). [ Artículo gratuito de PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
10. Canción GG, Bae SC, Lee YH. Asociación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de artritis reumatoide: un metanálisis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31 : 1733-1739. doi: [10.1007/s10067-012-2080-7](https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7). [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
11. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Bu H, Wang H. El efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática y un metanálisis. *Frente Medio*. 2020; 7 :596007. doi: [10.3389/fmed.2020.596007](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.596007). [ Artículo gratuito de PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
12. Welsh P, Peters MJ, Sattar N. ¿Es la vitamina D en la artritis reumatoide una solución mágica o un espejismo? La necesidad de mejorar la base de evidencia antes de las solicitudes de suplementación. *Artritis Reumatica*. 2011; 63 : 1763-1769. doi: [10.1002/art.30341](https://doi.org/10.1002/art.30341). [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
13. G.G. Song, S.-C. Bae, Y.H. Lee. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin Rheumatol.*, 31 (2012), pp. 1733-1739 <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7> | Medline
14. J. Cote, A. Berger, L.H. Kirchner, A. Bili. Low vitamin D level is not associated with increased incidence of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*, 34 (2014), pp. 1475-1477 <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3019-x> | Medline
15. T. Baykal, K. Senel, F. Alp, A. Erdal, M. Ugur. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis?. *Bratisl Lek Listy.*, 113 (2012), pp. 610-611 [http://dx.doi.org/10.4149/bll\\_2012\\_137](http://dx.doi.org/10.4149/bll_2012_137) | Medline

16. G. Maldonado Velez, R. Guerrero, C. Ríos. Prevalence of vitamin D levels in patients with autoimmune diseases in Ecuador: A retrospective study. *Rev Colomb Reumatol.*, 24 (2017), pp. 205–210
17. N. Hajjaj-Hassouni, N. Mawani, F. Allali, H. Rkain, K. Hassouni, I. Hmamouchi, et al. Evaluation of vitamin D status in rheumatoid arthritis and its association with disease activity across 15 countries: “The COMORA Study”. *Int J Rheumatol.*, 2017 (2017), pp. 5491676 <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5491676> | Medline
18. J. Lin, J. Liu, M.L. Davies, W. Chen. Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PloS One.*, 11 (2016), pp. e0146351
19. De la Torre Lossa, P., Álvarez, M. M., Del Carmen González Guzmán, M., López-Martínez, R., & Acosta, C. R. (2020). La vitamina D no es útil como biomarcador para la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 16(2), 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.02.016>
20. M. Varenna, M. Manara, F.P. Cantatore, A. del Puente, O. di Munno, N. Malavolta, et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*, 30 (2012), pp. 714–719.
21. Chico-Capote A, Estevez-del-Toro M, Sanchez-Bruzon Y, Reyes-Paredes A, Puente-Carmona R, Denis-de-Armas R. Vitamina D y su relación con la actividad en la artritis reumatoide. *Acta Médica [revista en Internet]*. 2023 [citado 26 May 2024]; 24 (2) Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/382>
22. Harrison SR, Jutley G, Li D, Sahbudin I, Filer A, Hewison M, et al. Vitamin D and early rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol [Internet]*. 2020;4(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s41927-020-00134-7>
23. Cooles FA, Pratt AG, Lendrem DW, Ng WF, Aspray TJ, Isaacs JD. Retrospective analysis of the role of serum vitamin D in early rheumatic disease. *Rheumatology*. 2015;54(2):374–5.
24. Tv P, Kumar B, Chidambaram Y, Thangavelu S. Correlation of Rheumatoid arthritis disease severity with serum vitamin D levels. *Clin Nutr ESPEN [Internet]*. 2023;57:697–702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.08.025>
25. View of Role of vitamin D in autoimmune rheumatological diseases [Internet]. *Saludcyt.ar.* [citado el 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/307/640>
26. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P. The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with controls. *Rheumatol Int [Internet]*. 2012 [citado el 26 de mayo de 2024];32(4):991–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21246367/>
27. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA [Internet]*. 2018 [citado el 26 de mayo de 2024];320(13):1360. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2705192>
28. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2007;7(1):59–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.07.001>
29. Chandrashekar S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis [Internet]*. 2017 [citado el 26 de mayo de 2024];20(7):825–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481198/>
30. Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sciences* 2019;233:116744. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.116744>.
31. Dehghan A, Rahimpour S, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB. Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol [Internet]*. 2014 [citado el 26 de mayo de 2024];73(5):461–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352479/>