



Universidad de Valladolid

**TRABAJO FIN DE MASTER
ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA**

**Relación entre niveles de Vitamina D
y clínica visual en pacientes con
Esclerosis Múltiple**

AUTOR: DAVID MERAYO MANCEBO

TUTORA: ANA DE LA MATA SAMPEDRO

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar este trabajo a mi madre y a todas las personas afectadas de esta enfermedad “de las mil caras”. Ojalá los avances científicos permitan lograr una cura.

Me gustaría agradecer el apoyo proporcionado por parte de la Biblioteca del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, así como a todo el personal.

Quiero expresar mi gratitud hacia mi tutora, Ana de la Mata Sampedro, por ayudarme en la elaboración de este trabajo.

Gracias.

*“Cada variable era una posibilidad,
cada posibilidad una incertidumbre,
cada incertidumbre una oportunidad”*

Santiago Posteguillo

RESUMEN

Introducción: la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica neurodegenerativa y autoinmune caracterizada por desmielinización e inflamación. En el 25% de los casos debuta con síntomas oculares en forma de Neuritis Óptica (NO), cursando con escotomas, discromatopsias y/o ceguera. En dos de cada diez afectados, la EM se asocia con Neuromielitis Óptica (NMO), una enfermedad desmielinizante que afecta al nervio óptico. Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades serían la falta de exposición a la luz solar y el déficit de vitamina D.

Objetivo: analizar el número de pacientes con EM y NO con deficiencia de vitamina D y su relación sobre la expresión clínica de enfermedades y déficit visual.

Material y método: se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se emplearon diversos metabuscadores, siendo guiada la búsqueda por los estándares de informes *PRISMA*, así como la evaluación de la calidad por medio del sistema *GRADE*. Fruto de esta búsqueda ha sido posible obtener trece artículos originales y uno de revisión.

Resultados: doce de los artículos analizados mostraron una relación inversa significativa entre los niveles de vitamina D y la predisposición a padecer EM y NMO. El déficit de vitamina D estaba relacionado con el género, la enfermedad, la afección visual y la discapacidad asociada medida a través de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Conclusiones: la prevalencia de déficit de vitamina D en afectados de EM y NMO es elevada. Niveles bajos de vitamina D incrementan el riesgo de aparición de EM y el agravamiento de los síntomas oftalmológicos, entre ellos la NO.

Palabras Clave: Esclerosis Múltiple, Neuritis Óptica, Oftalmología, Enfermería.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic neurodegenerative and autoimmune disease characterized by demyelination and inflammation. In 25% of cases it begins with ocular symptoms such as Optic Neuritis (ON), coursing with scotomas, dyschromatopsia and/or blindness. In two out of ten affected, MS is associated with Neuromyelitis Optica (NMO), a demyelinating disease that affects the optic nerve. Some of the risk factors for the development of these diseases would be lack of exposure to sunlight and vitamin D deficiency.

Objective: to analyze the number of patients with MS and ON with vitamin D deficiency and its relationship on the clinical expression of diseases and visual deficit.

Material and methods: a systematic review of the literature was carried out. Metasearches were employed guided by the PRISMA reporting standards, as well as quality assessment through the GRADE system, making possible to obtain thirteen original articles and one review article.

Results: twelve of the articles analyzed showed a significant inverse relationship between vitamin D levels and the predisposition to suffer from MS and NMO. Vitamin D deficiency was related to gender, the illness, the visual condition, and the associated disability measured through the Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Conclusions: the prevalence of vitamin D deficiency in patients with MS and NMO is high. Low levels of vitamin D increase the risk of MS onset and aggravation of ophthalmological symptoms, including ON.

Key words: Multiple Sclerosis, Optic Neuritis, Ophthalmology, Nursing.

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	1
1.2. FACTORES DE RIESGO	1
1.2.1. VITAMINA D Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	1
1.3. SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO	2
1.4. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.5. FISIOPATOLOGÍA	4
1.5.1. TEORÍA INTRÍNSECA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	5
1.5.2. TEORÍA EXTRÍNSECA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	5
1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	6
1.6.1. NEURITIS ÓPTICA	6
1.6.2. NEUROMIELITIS ÓPTICA	7
2. JUSTIFICACIÓN	8
3. HIPOTESIS	9
4. PREGUNTA PICOT	9
5. OBJETIVOS	9
5.1. OBJETIVO GENERAL	9
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
6. MATERIALES Y MÉTODOS	10
6.1. DISEÑO	10
6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	12
6.4. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN	12
6.5. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	15
6.5.1. ARTÍCULOS ORIGINALES	15
6.5.2. ARTÍCULOS DE REVISIÓN	16
6.6. REQUISITOS ÉTICO – LEGALES	16
7. RESULTADOS	17
7.1. ESTUDIOS ORIGINALES	17
7.2. ESTUDIOS DE REVISIÓN	25
8. DISCUSIÓN	26

8.1. APLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	28
8.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	28
9. CONCLUSIONES	29
10. BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXO 1. CLÍNICA VISUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	33
ANEXO 2. DECLARACIÓN PRISMA	34
ANEXO 3. SISTEMA GRADE.....	35
ANEXO 4. BÚSQUEDAS EN LAS BASES DE DATOS	36

ABREVIATURAS

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

ECCA: Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria

EMSP: Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

EDSS: Escala de Estado de Discapacidad Expandida

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

G6PD: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

IC: Intervalo de Confianza

IFNB-1b: Interferón beta-1b

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

MeSH: Medical Subject Heading

NADPH: Nicotinamida-Adenina Dincucleotido fosfato

NMO: Neuromielitis Óptica

NMOSD: Neuromielitis Óptica con Desórdenes Asociados

NO: Neuritis Óptica

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

PEV: Potenciales Evocados Visuales

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

SCA: Síndrome Clínicamente Aislado

SNC: Sistema Nervioso Central

VEB: Virus Epstein-Barr

25(OH) D: 25-hidroxivitamina D

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica neurodegenerativa y autoinmune del Sistema Nervioso Central (SNC) que se caracteriza por la desmielinización y la inflamación. Hoy en día su etiología sigue siendo desconocida. Los estudios epidemiológicos más recientes indican que su causa es multifactorial, en la que existen diversos factores genéticos, ambientales e inmunológicos que interactúan e influyen en el riesgo de padecer EM. Uno de estos factores es la exposición a la luz solar.¹⁻⁴

1.2. FACTORES DE RIESGO

Existe un componente multifactorial ambiental que contribuye al riesgo de padecer EM. Se ha constatado que hay un período de susceptibilidad a los factores de riesgo ambientales para la EM durante la adolescencia. La exposición a estos factores puede ser relevante también durante otras fases de la vida, como en el embarazo. Identificar el papel que ejercen estos factores en la EM es difícil, por lo que los estudios prospectivos son escasos. Los factores de riesgo más conocidos son la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en la adolescencia, la exposición al tabaco a través del tabaquismo activo o pasivo, la falta de exposición al sol, los niveles bajos de vitamina D y la obesidad durante la adolescencia.³⁻⁴

Otra hipótesis menos contemplada es el consumo excesivo de alcohol y cafeína. Dada la patogénesis autoinmune de la EM, se han sugerido algunas enfermedades infecciosas como posibles desencadenantes de su aparición. De los patógenos estudiados, la infección por el VEB es la más asociada de forma sólida.⁴⁻⁵

1.2.1. VITAMINA D Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La exposición solar, y en particular a la radiación ultravioleta B, es el principal factor determinante de los niveles de vitamina D, que disminuyen con el aumento de la latitud. Se ha propuesto que los niveles de vitamina D subyacen al "efecto de latitud" en la prevalencia de la EM, deducción que ha sugerido una asociación entre niveles bajos de vitamina D, mayor riesgo de padecer EM y mayor actividad de la

enfermedad en términos de recaídas clínicas y actividad de la Resonancia Magnética (RMN). Aunque los mecanismos de acción de la vitamina D son indeterminados, numerosos estudios sugieren que su forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol, ejerce un papel clave en la modulación de la función inmunitaria.^{2-4,6}

A lo largo de la historia se ha observado que existe una alta prevalencia de EM en zonas con baja exposición al sol, estando asociada directamente por la deficiencia de vitamina D. En pacientes con EM se ha demostrado que niveles insuficientes de vitamina D son un factor determinante en la pérdida de salud visual.^{3,6}

Existen estudios que plantean la hipótesis de una relación entre niveles de vitamina D y factores como la estación del año, el envejecimiento, la latitud, el ritmo de actividad física, el tabaquismo y la dieta, entre otros. Puesto que son planteamientos poco sólidos debido al gran número de factores e imprecisiones en su medición, no hay evidencia suficiente para demostrar su interacción.^{4,6}

1.3. SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La sintomatología de la EM es variada e impredecible. La presentación clínica depende de la localización de las lesiones desmielinizantes en el SNC. Dichas lesiones se manifiestan en forma de placas, en base a la presencia de brotes. El brote se define como un síntoma neurológico nuevo que persiste en un periodo de 24 a 48 horas y en ausencia de fiebre, calor o estrés, e implica inflamación. Puede o no remitir, cuya evolución pronostica el fenotipo de EM.^{3,7}

Su diagnóstico se realiza por exclusión, mediante los Criterios Revisados de McDonald, RM, punción lumbar para estudio de Bandas Oligoclonales, IgG en Líquido Ceforraquídeo (LCR); y pruebas complementarias menos específicas como los Potenciales Evocados Visuales (PEV) y la electromiografía.⁷

En función de criterios de diseminación espacio – temporal y por el grado de actividad de las lesiones, se establecen cuatro tipos de EM de más a menos frecuentes: Síndrome Clínicamente Aislado (SCA), EM Remitente – Recurrente (EMRR), EM Primaria progresiva (EMPP) y EM Secundaria progresiva (EMSP).

Una de las principales causas de discapacidad entre los afectados es la disfunción visual, destacando síntomas visuales que afectan al nervio óptico y a la musculatura ocular extrínseca, tales como diplopía, nistagmo, visión borrosa y/o ceguera temporal por afectación del quiasma óptico.⁷

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) puede utilizarse para evaluar el sistema visual a través de la medición del grosor de las diferentes capas de la retina. Las capas más afectadas en pacientes de EM son la capa peripapilar de fibras nerviosas de la retina y la capa plexiforme interna de células ganglionares.⁸ La OCT es muy útil al tratarse de una técnica de monitorización ocular rápida, fiable y no invasiva. Además, las mediciones que toma se correlacionan con los procesos globales de la enfermedad, como la atrofia cerebral y la discapacidad general.⁸

La importancia de la vitamina D en la EM con respecto a la función visual y los hallazgos de la OCT sigue siendo desconocida. No obstante, se ha observado que su relación con el rendimiento visual en pacientes con EM es alta, obteniéndose resultados de Agudeza Visual (AV) y puntuaciones en el sistema visual funcional correlacionados directamente con los niveles de vitamina D.⁸⁻⁹

1.4. EPIDEMIOLOGÍA

La EM se considera una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos de entre 20 y 40 años. En la actualidad, las tasas de prevalencia mundial oscilan entre 50 y 300 casos por cada 100.000 habitantes, lo que se traduce en 2,5 millones de casos en el mundo. Así mismo, se ha observado que la prevalencia es más alta en América del Norte y Europa, mientras que la incidencia es baja en África y Asia. La falta de datos de grandes poblaciones como India o China implica una subestimación de las cifras reales. Con todo, en los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia, motivado por los avances científicos y tecnológicos.^{3,6-7}

De acuerdo con un meta-análisis reciente realizado con datos de 59 países, se estableció una fuerte asociación entre la prevalencia e incidencia de la EM y su aumento estadísticamente significativo en las áreas lejanas del ecuador. Esto

refuerza la hipótesis sobre el aumento en la incidencia basada en la teoría de la exposición solar y un déficit en los niveles de vitamina D.^{2,9}

Las costumbres dietéticas de cada región podrían estar también relacionadas con los niveles de vitamina D y, por tanto, con la EM. Esta hipótesis se ve respaldada por la existencia de un menor número de casos en países del hemisferio norte en los que el consumo de pescado, rico en vitamina D, se asocia a una menor prevalencia de la EM en comparación con otros países de latitudes similares pero sin esta dieta rica en pescado.^{6,10}

La EM es más frecuente en mujeres que en hombres, en una proporción de 3:1. Las mujeres tienden a ser más susceptibles a las enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes que los hombres. Esto puede justificarse por el aumento de niveles hormonales como el estrógeno y la progesterona, debido a sus efectos dependientes de la concentración en el sistema inmunitario. Diversas investigaciones demuestran que hábitos nocivos como el tabaquismo están más presentes en las mujeres, pudiendo ser otra de las causas que justifique dicha proporción. Además, la tendencia entre las mujeres a consultar a profesionales ante síntomas leves, mayor que entre los hombres, da lugar a un mayor número de diagnósticos de EM en mujeres.^{3-4,7}

1.5. FISIOPATOLOGÍA

En la actualidad la EM constituye un enigma, aunque se observa que la susceptibilidad genética puede ser también otro de los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Con la popularización de los estudios de asociación del genoma, se han vinculado más de cien regiones genéticas con la EM. No obstante, la susceptibilidad genética también respalda la otra categoría de factores de riesgo, los ambientales. Aunque muchas teorías intentan explicar la progresión de la EM, el desencadenante principal sigue siendo desconocido. La literatura actual coincide en el hecho de que la EM es un proceso autoinmune dirigido hacia los antígenos de la mielina o gangliósidos, y hacia las proteínas básicas de la mielina, las proteolipoproteínas. Se ha evidenciado que, tanto el sistema inmunitario

adaptativo como el innato, desempeñan un papel primordial en el inicio y progresión de la enfermedad.^{3,7}

Se han contemplado dos modelos para justificar el desarrollo de la EM: las teorías intrínseca y extrínseca del SNC.⁷

1.5.1. TEORÍA INTRÍNSECA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De acuerdo con esta teoría, la EM se desarrolla debido a acontecimientos intrínsecos del SNC y la infiltración linfocítica autorreactiva. Diversos estudios lo han relacionado con procesos neurodegenerativos primarios, como la enfermedad por Alzheimer, o incluso por una reacción a una infección vírica aún no descubierta. Esta teoría asume que estos acontecimientos provocan la liberación de antígenos del SNC a la periferia, por acción de las células presentadoras de antígenos o por el drenaje linfático debido al daño de la barrera hematoencefálica secundario a la inflamación, generando así una respuesta autoinmune.⁷

1.5.2. TEORÍA EXTRÍNSECA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El mimetismo molecular y la activación o expresión de las células T han sido propuestas como posibles acontecimientos desencadenantes de esta enfermedad, según esta teoría. Se ha descrito que las células B y los monocitos activados llegan al SNC atravesando la barrera hematoencefálica o el LCR a través del plexo coroideo, desencadenando el proceso inflamatorio. Este modelo se ha utilizado para el estudio de enfermedades similares a la EM, a través de la introducción de células activadas en el SNC de diversos animales que desencadenaron la enfermedad.^{3,7}

Las características de las lesiones ocasionadas por la EM incluyen la pérdida axonal, gliosis astrocítica, desmielinización y formación de placas. Se cree que la pérdida axonal se debe a los mediadores inflamatorios, como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el óxido de nitrógeno liberados por las células inflamatorias activadas. En última instancia, conducen a la disfunción mitocondrial, propagando aún más la generación de las ROS que contribuyen a la desmielinización.⁷

Clínicamente, la generación de ROS y la desmielinización son responsables de la pérdida visual que se produce con la Neuritis Óptica (NO), un hallazgo típico en la EM.³ Además, los axones desmielinizados pueden volverse hiperexcitables, lo que

los hace responsables de los síntomas característicos de la enfermedad. La desmielinización ralentiza la conducción de los impulsos nerviosos.^{3,7}

Con respecto a la vitamina D, hay numerosos indicadores de que tiene un papel crítico en la inmunomodulación. Esto puede indicar que los niveles más altos de vitamina D parecen predecir un menor riesgo de EM. Sumado a lo anterior, se ha observado que haber nacido con déficit de vitamina D o disponer de niveles insuficientes durante el embarazo está asociado a un mayor riesgo de padecer EM.⁹

1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la EM se caracteriza por un cuadro clínico denominado SCA en el 85% de los pacientes. Consiste en un episodio imprevisible de disfunción neurológica debido a lesiones desmielinizantes localizadas en el nervio óptico, que da lugar a NO, en la médula espinal, que origina una mielitis, en el tronco cerebral y cerebelo, lo que provoca síndromes cerebrales y/o cerebelosos, o en los hemisferios cerebrales, lo que se corresponde con un síndrome hemisférico cerebral. Los síntomas suelen ser de inicio agudo, empeorando durante días o semanas y alcanzando un pico de gravedad entre las dos o tres semanas tras su aparición.^{3,7}

1.6.1. NEURITIS ÓPTICA

La NO consiste en la inflamación del nervio óptico. Se trata del primer episodio neurológico que se da en el 25 % de los casos de EM, asociándose a una conversión de EM clínicamente definida en el 35-75% de los afectados entre 10 y 15 años después del inicio clínico.¹¹⁻¹² Alrededor del 70% de los pacientes con EM sufrirán NO durante el curso de la enfermedad. Las implicaciones para la visión pueden variar. Las principales son la pérdida visual parcial o total unilateral, discromatopsia, amaurosis y/o pérdida de sensibilidad al contraste en frecuencias espaciales bajas (patrón de pérdida tipo III). La presencia de escotoma central y dolor en la órbita son signos sugerentes de NO. Durante el examen del fondo de ojo mediante oftalmoscopia, la cabeza del nervio óptico parece normal si la inflamación se limita a la porción retrobulbar del nervio. Cerca de un tercio de los pacientes puede presentar una papilitis debido a una NO anterior. Los pacientes sin molestias

visuales con sospecha de EM deben ser evaluados en busca de manifestaciones más sutiles de NO, como un defecto pupilar aferente o anomalías en pruebas paraclínicas (PEV, OCT, RMN) (Tabla 1, Anexo 1).^{3,7,11-12}

1.6.2. NEUROMIELITIS ÓPTICA

La Neuromielitis Óptica (NMO) es una enfermedad autoinmune, que es distintiva de la EM en términos clínicos y epidemiológicos. Se considera un trastorno autoinmune con afectación del nervio óptico y la médula espinal, principalmente. El concepto de trastornos del espectro NMO (NMOSD) engloba además otras manifestaciones en áreas cerebrales, tronco encefálico y bulbo raquídeo.^{4,13}

La NMO ha sido considerada como un subtipo de EM. Sin embargo, una de las principales diferencias es que la NMO está causada por el anticuerpo contra la acuaporina 4 (AQP-4), que destruye los procesos de pie de los astrocitos cercanos y la mielina. La literatura más reciente recoge que un 20% de los casos de NMO mundiales que son negativos para el test del AQP-4 IgG son positivos para la presencia de otro anticuerpo, la glicoproteína oligodendrocítica de mielina (anti-MOG), con mejor pronóstico.¹³

En cuanto a la prevalencia, la NMO afecta más a mujeres que a hombres, principalmente en etnias asiáticas y latinoamericanas y en una proporción de 6:1. Se estima una prevalencia de 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes. Un 35% de los casos de NMO se encuentra ligado a un diagnóstico de EM.¹³

En lo referente a la clínica visual, la afectación en la región quiasmática se puede manifestar en forma de discromatopsia, ceguera y dolor ocular. Los síntomas con los que debuta la enfermedad son similares a los de la EM.^{4,13}

El diagnóstico se realiza por exclusión en base a los Criterios Diagnósticos para NMOSD del año 2015. Entre otras pruebas diferenciales con respecto a la EM, el test para AQP-4 IgG debe ser positivo.¹³ Muchos de los factores de riesgo de sufrir NMO son comunes con la EM. Entre ellos, se recoge el déficit de vitamina D. A lo largo del presente trabajo se realizará una búsqueda y se estudiarán artículos científicos donde se analizará la deficiencia de vitamina D en pacientes con NMO y NMOSD.

2. JUSTIFICACIÓN

La EM es la primera causa de discapacidad no traumática en personas jóvenes. Nuestro país se sitúa en una franja de prevalencia moderada – alta, con unas cifras de casos en aumento. En base a dichas cifras, se justifica la necesidad de la intervención enfermera en el proceso de cuidados al paciente con EM.^{3,7}

El número limitado de opciones de tratamiento en los afectados supone un reto en el abordaje de la enfermedad, poniendo de manifiesto la necesidad de investigar en la prevención. El estudio de factores de riesgo modificables de la EM, como los niveles bajos de vitamina D durante el embarazo o en los primeros años de vida hasta la adolescencia, abre una vía en la investigación de la enfermedad.²⁻⁴

El abanico de síntomas presentes en la EM es muy amplio, siendo la disfunción del sistema visual una de las principales causas de discapacidad entre los afectados (Figura 1). Diversos estudios realizados en América del Norte han demostrado que existe una relación estadísticamente significativa entre el déficit de vitamina D y la afectación visual por la EM. Dada la escasez de artículos en la literatura científica, se cuestiona si el origen étnico y el déficit de vitamina D están relacionados con una mayor predisposición al desarrollo de deficiencias visuales.³⁻⁴

Este trabajo busca ser una herramienta que proporcione datos útiles y recientes sobre la relación de EM y clínica visual, estudiando los factores de riesgo asociados, sus manifestaciones clínicas y la relación que guardan con la NO.

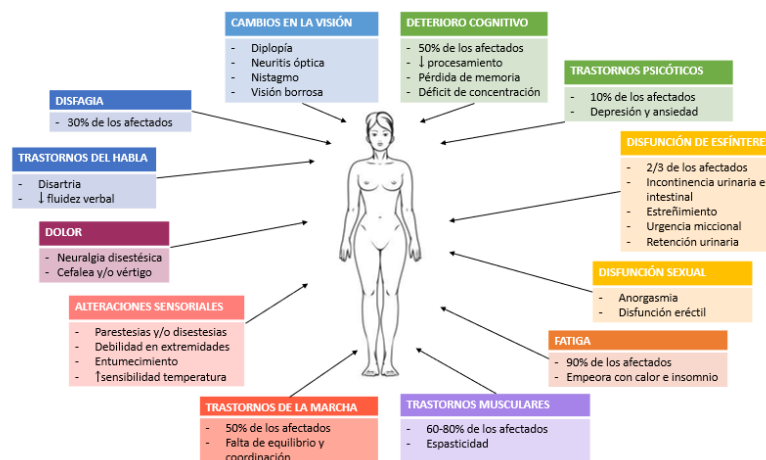


Figura 1. Síntomas más frecuentes de la EM

Fuente (Elaboración propia)

3. HIPOTESIS

Padecer EM asociado a niveles bajos de vitamina D puede implicar un mayor riesgo de déficit visual, siendo la NO la principal entidad clínica asociada.

4. PREGUNTA PICOT

Se estableció la siguiente pregunta PICOT (Tabla 1):

Tabla 1. Pregunta PICOT

¿Los pacientes con EM y niveles bajos de vitamina D tienen mayor riesgo de sufrir déficit visual y mayor predisposición a NO?				
Paciente	Intervención	Comparación	Resultados	Tiempo
Afectados de EM	Evaluar el riesgo mayor	Déficit visual	Niveles bajos de vitamina D y NO	No procede

Fuente (Elaboración propia)

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar el número de pacientes con EM y NO con deficiencia de vitamina D y su relación sobre la expresión clínica de enfermedades y déficit visual.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con EM y enfermedades desmielinizantes.
- Describir la prevalencia del déficit de vitamina D en afectados de EM.
- Establecer una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y las deficiencias visuales en pacientes con EM.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura presente en base a los estándares de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis* (PRISMA) (Tabla 2, Anexo 2); así como la evaluación de la calidad por medio del sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Tabla 3, Anexo 3), siendo posible categorizar la calidad de la evidencia científica. Ambas guías permitirán analizar adecuadamente la información para su posterior estudio.¹⁴⁻¹⁵

6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de información se ha llevado a cabo en los metabuscadores PubMed, Web of Science, Redalyc y Scielo, así como en las bases de datos multidisciplinarias SpringerLink, Willey Online Library, Science Direct, Scopus y Embase, escogidas por su alto número de revistas indexadas que cubren campos multidisciplinarios tanto en medicina, como en oftalmología, enfermería oftalmológica y en campos de investigación en neuropatías degenerativas crónicas (Figura 1, Anexo 4). Se han diseñado y ejecutado estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos, empleando palabras clave y los tesauros MeSH (Medical Subject Heading) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), combinados con el uso de conectores booleanos OR y AND (Tabla 2).

Tabla 2. Lista de temas y términos utilizados de búsqueda

Palabras Claves	Términos de búsqueda	DeCS	Sinónimos	MeSH
1. Esclerosis múltiple	Esclerosis múltiple	Español	Español	Multiple sclerosis AND Risk factors
	Multiple Sclerosis	Esclerosis múltiple (EM)	EM fulminante	Multiple sclerosis AND acute Multiple sclerosis
	Sclerosis,	Esclerosis diseminada	EM aguda fulminante	Esclerosis múltiple OR Esclerosis múltiple aguda
	Esclerosis Aguda	EM aguda	EM crónica	

	Enfermedad desmielinizante	EM crónica Inglés Multiple sclerosis (MS) Disseminated sclerosis Acute Multiple Sclerosis Sclerosis Disseminated Sclerosis	EM progresiva crónica EM recurrente progresiva EM remitente Inglés MS MS chronic progressive MS relapsing-remitting	OR Esclerosis multiple crónica AND Risk factor OR Risk OR likelihood OR likelihood risk AND visual impairment OR visual deficiency OR optical neuritis OR vitamin D deficiency OR hypovitaminosis D
2. Déficit de Vitamina D	Colecalciferol Vitamina D Vitaminosis D Calciferol Déficit de vitamina D Hipovitaminosis	Español Colecalciferol Calciferol Vitamina D Inglés Cholecalciferol Calciferol D-vitamin Hypovitaminosis Vitamin D deficiency	Español Ergocalciferol Deficiencia de vitamina D Inglés Deficiencies Vitamin D Deficiency, vitamin D Vitamin D response	Vitamin D AND Risk factors Vitamin D deficiency AND hypovitaminosis Vitamina D OR Colecalciferol OR hipovitaminosis OR D-vitamin OR hypovitaminosis D OR Vitamin D deficiency AND Risk factor OR risk AND multiple sclerosis
3. Neuritis óptica y deficiencias visuales	Neuritis óptica Optic Neuritis Trastornos de la visión Optic disorders	Español Neuritis óptica Trastornos de la visión Enfermedades del Nervio Óptico Inglés Optic neuritis Visual impairments Vision disorders Optic nerve diseases	Español Hemeralopa Trastornos visuales Neuritis retrobulbar Neuropatitis Polineuritis Inglés Visual impairments Neurite	Neuritis OR Optic Neuritis Neuritis óptica OR Neuritis retrobulbar OR trastornos de la vision OR Enfermedades del Nervio Óptico OR optic neuritis OR visual disorders AND hypovitaminosis D OR vitamin D deficiency AND multiple sclerosis

Fuente (Elaboración propia)

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para la presente investigación se han tenido en cuenta todos los estudios de intervenciones participativas en los que se enfocaron y obtuvieron resultados relacionados con las diferentes evaluaciones que muestran la prevalencia de EM y deficiencia de vitamina D en lo referente a déficit visual, especialmente en clínica con NO. Se incluyeron investigaciones que también evaluaron la deficiencia visual clínica instaurada.

No se tuvieron en consideración los estudios que contenían intervenciones individualizadas. Los criterios de selección de documentos fueron limitados por el idioma del documento en inglés y español. No se estableció un límite de tiempo como criterio de elegibilidad para la revisión sistemática de la literatura.

6.4. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

Los documentos obtenidos a través de la búsqueda inicial en las bases de datos seleccionadas se descargaron como herramienta de recopilación y síntesis de la información para revisiones sistemáticas. Se realizó un diagrama de flujo para mostrar el proceso de búsqueda (Figura 2). Para el proceso de selección, se estimaron los siguientes criterios en orden para cada artículo incluido:

1. Identificación de documentos aplicados
2. Primera revisión de relevancia con los siguientes criterios: títulos, resúmenes, objetivo, diseño, objetivos de la investigación, estudios *in vivo* e *in vitro* y detalles generales, año de publicación, país y tema.
3. Elección de estudios potenciales para su análisis
4. Otras razones de exclusión en revisión del texto completo: tipo de intervención o relación con otras áreas que no son de interés en la relación entre deficiencia de vitamina D y EM con déficit visual, particularmente NO.
5. Muestra elegible para análisis, resultados previstos, resultados principales, discusión, limitaciones y fortalezas, recomendaciones e implicaciones en otros ámbitos y conclusiones principales.

En la Tabla 3 se refleja la estrategia de búsqueda por cada metabuscador. Una vez obtenida la información total de los artículos extraídos de cada base de datos, se procedió a la recuperación de los artículos (N=14) y a su clasificación. Se descartaron artículos sin accesibilidad, incompletos e irrelevantes para la investigación, así como aquellos que se encontraran duplicados en otras bases de datos. Se tomaron en cuenta estudios de divulgación e informativos. Al finalizar la evaluación se obtuvieron trece estudios originales y uno de revisión.

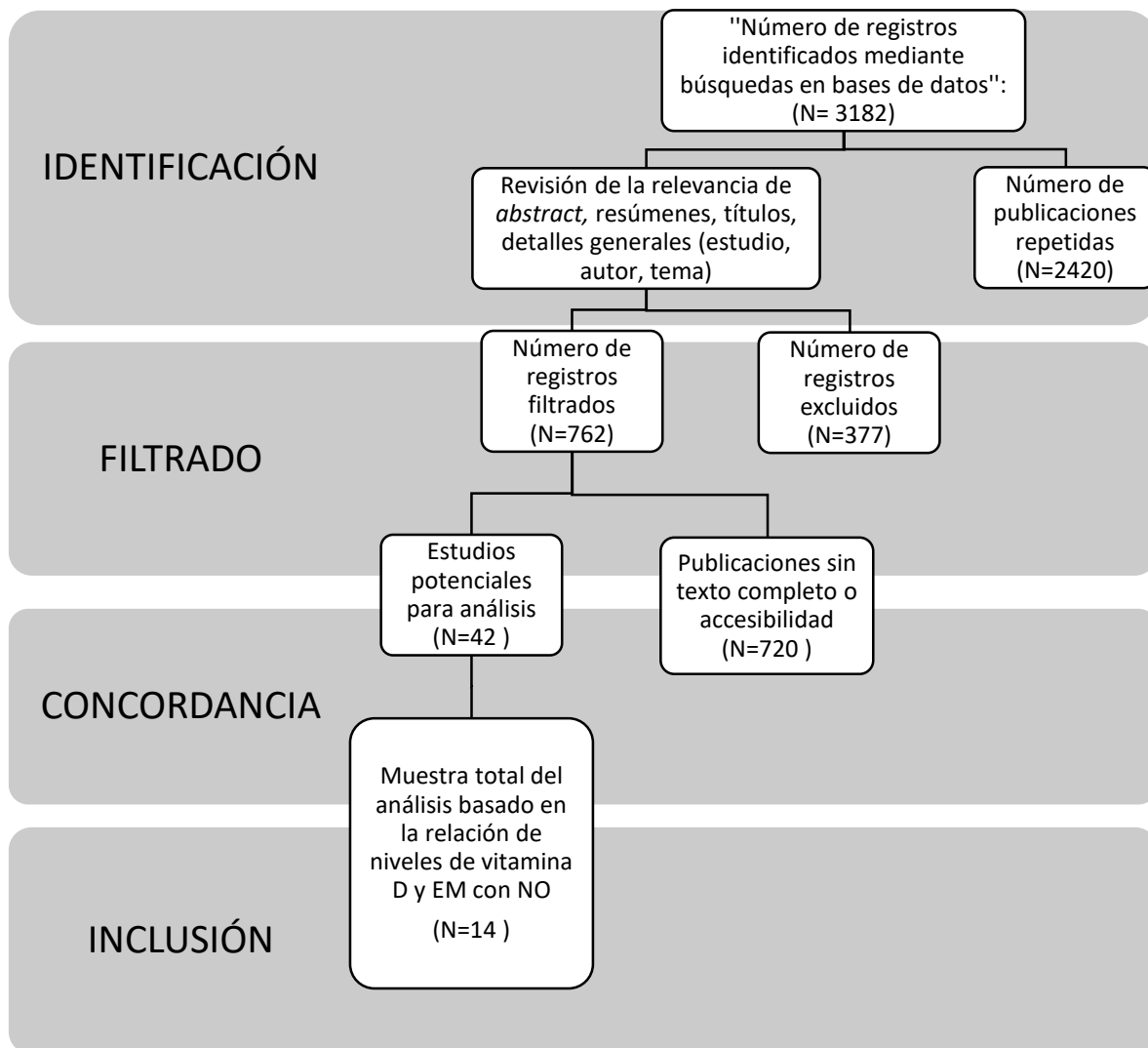


Figura 2. Diagrama de flujo: búsqueda general para el tratamiento de la información
Fuente (Elaboración propia)

Tabla 3. Estrategia de búsqueda por metabuscador y bases de datos

Bases de Datos	Estrategia de Búsqueda	Resultados	Descartados (Repetidos)	Filtrados	Excluidos	Recuperación	Total
METABUSCADORES							
Pubmed	((((Multiple sclerosis [Mesh] AND Risk factors multiple sclerosis [Mesh] [Title/Abstract] AND hypovitaminosis D [MeSH Terms] OR vitamin D deficiency [Title/Abstract] AND [Title/Abstract] OR sclerosis OR) Neuritis [Mesh] OR Optic Neuritis [Mesh] OR vision disorders [Mesh])))	735	482	253	72	14	6
Redalyc	(tw:(Multiple sclerosis OR Acute multiple sclerosis)) AND (tw:(Hipovitaminosis OR Vitamin D defficiency OR Low vitamin D OR Neuritis OR Optic neuritis OR Neuromyelitis optica)),	384	296	88	65	11	3
Web of Science	Multiple sclerosis OR Acute multiple sclerosis AND Hipovitaminosis OR Vitamin D defficiency OR Low vitamin D OR Neuritis OR Optic neuritis OR Neuromyelitis Optica	415	301	114	58	7	2
Scielo	Multiple sclerosis OR Acute multiple sclerosis AND Hipovitaminosis OR Vitamin D defficiency OR Low vitamin D OR Neuritis OR Optic neuritis OR Neuromyelitis Optica	297	179	118	56	2	0
BASES DE DATOS MULTIDISCIPLINARIAS							
Springer Link	Multiple sclerosis OR Acute multiple sclerosis AND Vitamin D Defficiency OR hypovitaminosis AND neuritis optica OR neuromierlytis optica	352	299	53	37	1	0
Wiley Online	Multiple sclerosis OR Acute multiple sclerosis AND Vitamin D Defficiency OR hypovitaminosis AND neuritis optica OR neuromierlytis optica	343	303	40	32	4	1

Fuente (Elaboración propia)

Science Direct	(((((Multiple sclerosis [Mesh] AND Risk factors multiple sclerosis [Mesh] [Title/Abstract] AND hypovitaminosis D [MeSH Terms] OR vitamin D deficiency [Title/Abstract] AND [Title/Abstract] OR sclerosis OR) Neuritis [Mesh] OR Optic Neuritis [Mesh] OR vision disorders [Mesh])))	464	399	65	38	2	2
BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS							
Trip Database	(((((Multiple sclerosis [Mesh] AND Risk factors multiple sclerosis [Mesh] [Title/Abstract] AND hypovitaminosis D [MeSH Terms] OR vitamin D deficiency [Title/Abstract] AND [Title/Abstract] OR sclerosis OR) Neuritis [Mesh] OR Optic Neuritis [Mesh] OR vision disorders [Mesh])))	34	29	8	6	0	0
Clinical Key	(((((Multiple sclerosis [Mesh] AND Risk factors multiple sclerosis [Mesh] [Title/Abstract] AND hypovitaminosis D [MeSH Terms] OR vitamin D deficiency [Title/Abstract] AND [Title/Abstract] OR sclerosis OR) Neuritis [Mesh] OR Optic Neuritis [Mesh] OR vision disorders [Mesh])))	158	132	23	13	1	0

6.5. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

6.5.1. ARTÍCULOS ORIGINALES

A través de la escala GRADE fue posible la categorización tanto de la calidad de la evidencia científica como de la fuerza en las recomendaciones encontradas para cada estudio original incluido.

La escala logra jerarquizar las investigaciones, evaluando los criterios de acuerdo con la calidad, pudiendo aumentar o disminuir según sea el caso.¹⁵

Los criterios partícipes de la evidencia científica incluyeron:

- Limitaciones en el diseño.
- Inconsistencia de resultados.
- Incertidumbre de evidencia directa.
- Imprecisión de resultados.
- Sesgo de publicación o notificación.

Los criterios a considerar para aumentar el nivel de calidad fueron:

- Fuerte asociación de resultados.
- Muy fuerte asociación de resultados.
- Existencia de gradiente dosis-respuesta.
- Evidencia de todos los posibles factores de confusión o sesgos que pudieran haber reducido el efecto observado.

6.5.2. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Con respecto a los artículos de revisión, análisis y meta-análisis, fueron evaluados mediante el método PRISMA, constando de 27 ítems que se clasifican en siete secciones principales: Título, Resumen, Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Financiación.¹⁴

Este método se ha aplicado con el fin de contribuir como herramienta a la mejora de la claridad y transparencia en las revisiones sistemáticas, motivo por el cual fue tomado en cuenta en la presente investigación.

6.6. REQUISITOS ÉTICO – LEGALES

El presente meta-análisis cumple con los requisitos ético-legales pertinentes para su realización. Cuenta con el permiso del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Valladolid, con el permiso de la Comisión de Investigación del IOBA y con el permiso del tutor.

7. RESULTADOS

En base a la búsqueda bibliográfica anteriormente mencionada, se exponen los siguientes resultados (Tablas 4 y 5).

7.1. ESTUDIOS ORIGINALES

Tabla 4. Desarrollo y clasificación de los artículos originales escogidos según el sistema GRADE

Nº	Autores	Año	Tipo de estudio	Descripción del estudio	Resultados	GRADE
1	Ascherio, <i>et al.</i> ¹⁶	2016	Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado (ECCA)	<p>El objetivo del estudio se centra en determinar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D). Se trata de un marcador del estado de la vitamina D que se emplea como predictor de la actividad de la EM y su pronóstico. El estudio lleva el nombre de BENEFIT, diseñado específicamente para evaluar el impacto del tratamiento con Interferón beta-1b (IFNB-1b) precoz o retardado en pacientes con EM.</p> <p>Las concentraciones de 25(OH) D se midieron al inicio del estudio y en los siguientes 6, 12 y 24 meses, en 468 pacientes (N=468), con un seguimiento clínico de cinco años y por RMN.</p>	<p>Los niveles más altos de 25(OH) D registrados predijeron una menor actividad de la EM y una tasa de progresión más lenta.</p> <p>Además, se observó un incremento de 50 nmol/L (20 ng/mL) en los niveles medios de 25(OH) D en suero durante los primeros 12 meses, lo que predijo una tasa del 57 % menor de nuevas lesiones activas y recaídas (incluyendo el déficit visual).</p>	Moderado
2	Cho, <i>et al.</i> ¹⁷	2021	ECCA	<p>El estudio aborda la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la EM. Así mismo, evalúa su relación con la NMO y con el déficit visual. Se evaluaron doce pacientes (N=12) con trastorno visual por NMO frente a un grupo de quince pacientes sanos (N=15). El</p>	<p>Se observó que, tanto en la EM como en la NMO, la estimulación de las células periféricas con 1,25(OH)2D3 seguida de esteroides, suprime la proliferación de linfocitos totales y células T.</p> <p>La proporción de linfocitos CD19+CD27, tras la</p>	Alto

				<p>estudio se basó en el cambio proporcional de los subconjuntos de linfocitos de sangre periférica con la forma activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxitamina 2D3 (1,25(OH)2D3), y su correlación con las concentraciones séricas del precursor de la vitamina D, la 25-hidroxitamina D3 (25(OH)D3) sérica.</p>	<p>estimulación con 1,25(OH)2D3 se correlacionó negativamente con la 25(OH)D3 sérica en la EM (r de Spearman = -0,594, p=0,042) pero se correlacionó positivamente con la NMO (r de Pearson = 0,739, p=0,006).</p> <p>Los resultados sugieren que la asociación entre la concentración sérica de 25(OH)D3 y la proporción bajo estimulación de células inmunitarias difiere entre la EM y la NMO.</p>	
3	Chaudhuri J, et al. ¹⁸	2018	ECCA	<p>El ensayo plantea la relación entre el déficit de vitamina D y la EM en pacientes del Hospital Yashoda, en la India. Para investigar esta relación, se escogieron 56 pacientes con EM (N=56) y 56 individuos sanos en el grupo de control (N=56), por edad y género.</p> <p>Todos los casos y controles fueron evaluados para varios factores de riesgo, sometiéndose a pruebas de 25(OH) D en suero. Se tuvieron en cuenta antecedentes como problemas visuales, NMO y actividad de la RMN y PEV.</p>	<p>La deficiencia de 25(OH) D en suero (25(OH) D <50 nmol/l) fue significativamente mayor en 39 casos (76,4%) en comparación con 14 individuos de los controles (27,4%) (p < 0,0001). Entre los subtipos de EM, se halló deficiencia de 25(OH) D en 33 casos (84,6%) correspondientes a la EMRR; 3 casos (7,6%) para la EMSP y 3 casos (7,6%) en el SCA. Tras el ajuste por regresión logística múltiple, la deficiencia de 25(OH) D en suero se asoció de forma independiente con la EM (Odds ratio: 2,5). Dentro de los resultados se menciona el déficit visual ocasionado.</p>	Moderado
4	Chitsaz, et al. ¹⁹	2019	Estudio clínico y control	<p>El estudio se centra en la influencia de la vitamina D sobre las enzimas Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la coenzima Nicotinamida-Adenina Dinculeotido fosfato</p>	<p>No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el nivel de G6PD en los pacientes con EM y NMO. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este nivel fue</p>	Bajo

Fuente (16-28, Elaboración propia)

				<p>(NADPH) a través de la vía de la pentosa fosfato.</p> <p>Se ha observado que la prescripción de vitamina D suplementaria como parte del plan de tratamiento de la EM puede aumentar la expresión del gen G6PD, lo que se traduciría en una mejoría de los síntomas. En este estudio, los sujetos se dividieron en tres grupos experimentales y de control.</p> <p>Los grupos experimentales estuvieron formados por 50 pacientes con EMRR con antecedentes en el consumo de vitamina D(N=50); 50 pacientes con EM recién diagnosticada (N=50); y 50 pacientes con NMO (N=50). El grupo de control incluyó a 65 individuos sanos. El nivel sérico de G6PD se midió y se comparó entre dichos grupos.</p>	<p>significativamente más bajo que en el grupo sano.</p> <p>Otro dato es que los niveles séricos de G6PD fueron significativamente mayores en los pacientes con EM que habían consumido previamente vitamina D suplementaria en comparación con los que no lo habían hecho.</p> <p>Este estudio no ha podido demostrar la influencia de la vitamina D sobre las enzimas G6PD y NADPH y, por ende, sobre los síntomas de la EM.</p>	
5	Jitrapa- ikulsan, <i>et al.</i> ²⁰	2016	Estudio prospectivo	<p>La finalidad de este estudio fue esclarecer la correlación entre niveles de vitamina D y la discapacidad visual de los pacientes con SCA, EM, NMO y NMOSD.</p> <p>Se tuvieron en cuenta 120 pacientes (N=120) en la investigación para analizar el anticuerpo AQP4 en suero mediante un ensayo basado en células por el método de Takahashi.</p> <p>El grado de discapacidad en el momento de la extracción de sangre se midió mediante la Escala de</p>	<p>Se hallaron niveles de vitamina D en rango en el 20 % de los pacientes con SCA, en el 21,05 % de los pacientes con NMO y desórdenes, y en el 26,47% de casos de EM.</p> <p>Los porcentajes de pacientes con déficit de vitamina D fueron ligeramente mayores en el grupo de la NMO que en la EM.</p> <p>En cada grupo, los niveles de vitamina D no se asociaron con la gravedad de la enfermedad y la EDSS.</p>	Alto

				<p>Estado de Discapacidad Expandida (EDSS).</p> <p>Las muestras de sangre para medir el estado de la vitamina D se tomaron de los pacientes mientras estaban en periodo de remisión, al menos un mes después de su último brote. Se midió la 25(OH) D utilizando la prueba "Elecsys Vitamin D total".</p>		
6	Kusuma-dewi W, <i>et al.</i> ²¹	2018	ECCA transversal	<p>Ensayo transversal realizado durante los años 2016 y 2017. Por un lado, con un total de 48 pacientes con EM (N=48) y 19 pacientes con NMO (N=19). Por otro lado, 33 pacientes (N=33) en el grupo de control.</p> <p>El objetivo fue analizar y comparar la dieta, la suplementación oral con vitamina D y la exposición solar, así como el grado de discapacidad generada a través de la EDSS entre ambos grupos. Los niveles de vitamina D se evaluaron mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia.</p>	<p>En el 48,4% de los pacientes con EM y en el 56,2% de los pacientes con NMO se encontró deficiencia de vitamina D. Los niveles de vitamina D en suero correspondientes a los grupos de EM y NMO no fueron significativamente diferentes de los controles sanos. Dichos niveles no se asociaron con la EDSS ni con la tasa de recaída anual.</p> <p>Se observó una correlación positiva y significativa entre la exposición al sol y el nivel de vitamina D en los controles sanos, pero no fue evidente en los grupos de EM y NMO.</p> <p>También se observó que entre los afectados de EM y NMO que seguían siendo tratados con corticosteroides tenían niveles de vitamina D más bajos.</p>	Alto
7	López P, <i>et al.</i> ²²	2016	ECCA	<p>El propósito del estudio fue evaluar la relación entre los niveles séricos de 25(OH) D y los PEV de los pacientes con EM en</p>	<p>El valor medio de 25(OH) D de los pacientes fue de 28,1 ± 9,5 ng/ml.</p>	Moderado

				<p>residentes de la zona sur de Gran Canaria.</p> <p>El estudio incluyó a 49 pacientes con EM (N=49), a los que se les realizó una determinación de 25(OH) D, toma de PEV y exploración neurológica para determinar la discapacidad.</p> <p>Se recogieron entre otras variables clínicas antecedentes de NMO.</p>	<p>La prevalencia de PEV fue de $119,1 \pm 23,2$ ms y la amplitud de $8,5 \pm 4,4$ V.</p> <p>Los pacientes con niveles normales de 25(OH) D tuvieron mayor número de recaídas en el año previo al estudio ($p = 0,049$), y aquellos con déficit de vitamina D y NO previa no presentaron reducción de la amplitud del PEV ($p = 0,006$).</p>	
8	Martinelli V, <i>et al.</i> ²³	2014	ECCA	<p>Los objetivos de esta publicación fueron evaluar los niveles séricos de 25(OH) D en pacientes con SCA y examinar si dichos niveles estaban potencialmente relacionados con el riesgo de padecer EM.</p> <p>El estudio fue de carácter retrospectivo, contando con 100 pacientes con SCA (N=100) hospitalizados en San Rafael (Milán, Italia).</p> <p>Se evaluó el nivel basal de 25(OH) D, teniendo en cuenta datos clínicos tales como RMN y toma de muestra de LCR.</p>	<p>Cerca del 52% de los pacientes con SCA presentaban un déficit de vitamina D. Durante el seguimiento de los afectados, 55 de ellos desarrollaron EM clínicamente definida.</p> <p>Los pacientes con niveles bajos (<25 %) y muy bajos (<10 %) de 25(OH) D tenían un riesgo mayor de desarrollar EM (HRs (IC 95%): 2,12 (0,91-4,96) y 1,61 (0,85-3,03) respectivamente), mientras que no se observó ninguna otra reducción de la enfermedad en los niveles altos de 25(OH) D.</p> <p>Esta asociación fue aún más fuerte tras el ajuste por factores de riesgo adicionales para el desarrollo de EM clínicamente definida (IC 95%) para niveles de 25(OH) D <10^o y 25^o percentil: 3,34 (1,32-8,45) y 2,04 (0,96-4,36), respectivamente.</p>	Alto

9	Min JH, <i>et al.</i> ²⁴	2016	ECCA	<p>La investigación muestra el análisis de los datos del registro de enfermedades desmielinizantes del SNC de Corea del Sur, que se recogieron entre marzo de 2006 y diciembre de 2012. Se evaluaron los datos de 74 pacientes coreanos con AQP4-ab (N=74) que habían tenido seguimiento durante más de un año en hospital. El AQP4-ab se midió con un ensayo de inmunofluorescencia indirecta basada en células.</p> <p>Se excluyeron pacientes que tomaban suplementos de vitamina D, pacientes que no cumplían los criterios revisados para la NMO o la sugerencia de NMOSD, y pacientes que no disponían de muestras sanguíneas para la medición de la vitamina D. En total, se incluyeron 51 pacientes con AQP4-ab (N=51) y 204 en el grupo de control (N=204), que incluía sujetos sanos sin trastornos evidentes y que no tomaban ninguna medicación que pudiera afectar a los niveles séricos de vitamina D.</p>	<p>Los niveles de 25(OH)D3 fueron significativamente más bajos en pacientes con NMOSD en comparación con los controles sanos (p,0,001).</p> <p>De los 51 pacientes con NMOSD, 47 (92,1%) mostraban una deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L), 3 pacientes (5,9%) tenían insuficiencia de vitamina D (de 50 a 75 nmol/L), y sólo 1 paciente (2,0%) mostraba niveles suficientes de vitamina D (75 nmol/L).</p> <p>Por el contrario, 135 (66,2%) de los 204 pacientes del grupo control se consideraron deficientes en vitamina D. 9 de ellos (4.4%) tenían niveles insuficientes, y 60 (29,4%) tenían niveles suficientes.</p>	Moderado
10	Mowry E, <i>et al.</i> ²⁵	2012	Estudio longitudinal	<p>El estudio tenía como objetivo determinar si los niveles de vitamina D estaban asociados con el desarrollo de nuevas lesiones activas durante la RMN cerebral en la EMRR y en el SCA. En este estudio, los participantes se sometieron a evaluaciones clínicas, RMN y extracciones de sangre</p>	<p>En los análisis se objetivó que por cada 10 ng/mL más de 25(OH) D, se evidenciaba un 15% menos de riesgo de sufrir nuevas lesiones (tasa de incidencia [IRR] = 0,85, IC del 95% [0,76, 0,95], p=0,004). Dicho incremento de vitamina D se asoció con una menor discapacidad posterior (-0,047, IC del</p>	Moderado

				<p>anuales para evaluar la enfermedad y su relación con los niveles de 25(OH) D.</p> <p>Se evaluaron un total de 2362 imágenes de RMN cerebral de 469 pacientes.</p>	<p>95% [-0,091, -0.003], p=0.037).</p> <p>No se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre niveles más altos de vitamina D y menor riesgo de recaída.</p>	
11	Pierrot, <i>et al.</i> ²⁶	2012	Estudio observacional	<p>En este estudio se administraron suplementos de vitamina D3 (3010 UI/día de media) a 156 pacientes consecutivos con EMRR bajo tratamiento inmunomodulador de primera línea y con un nivel sérico inicial de 25(OH) D inferior a 100 nmol/l (40 ng/ml).</p> <p>Se evaluaron las recaídas que se determinaron durante 29,1 ± 8,4 meses durante el tratamiento con vitamina D y 29,8 ± 10,1 meses antes de la suplementación.</p> <p>Los niveles de 25(OH) D se midieron antes de la suplementación y varias veces durante la misma.</p>	<p>En 76 pacientes, el tratamiento inmunomodulador precedió a la administración de suplementos de vitamina D (en 4,2 ± 2,7 años), y en 80 pacientes ambos tratamientos se iniciaron simultáneamente.</p> <p>Bajo suplementación, los niveles de 25(OH) D aumentaron de 49 ± 22 nmol/l a 110 ± 26 nmol/l como medida media. Al agrupar los datos recogidos antes y durante la administración de los suplementos, se encontró una relación inversa estadísticamente significativa entre la tasa de incidencia de recaídas y el nivel de 25(OH) D (p < 0,0001).</p>	Bajo
12	Simpson S, <i>et al.</i> ²⁷	2010	ECCA	<p>Se realizó un estudio de cohortes y prospectivo de 145 participantes con EMRR, desde 2002 a 2005. Durante el estudio, se evaluaron los niveles de 25(OH) D en suero dos veces al año y se evaluó el riesgo de recaída mediante un análisis de supervivencia.</p>	<p>Se obtuvieron resultados significativos con una relación inversamente proporcional entre los niveles de 25(OH) D y el riesgo de recaída durante los 6 meses, con una razón de riesgo HR=0,91 ([IC] del 95%: 0,85-0,97) por cada aumento de 10nmol/l en los niveles de 25(OH) D (p=0,006).</p>	Moderado

					Teniendo en cuenta la vida media biológica de la 25(OH) D, los niveles se estimaron a intervalos mensuales teniendo como resultados una asociación ligeramente mayor, con un CRI de 0,88 (IC del 95%: 0,82-0,95) por cada aumento de 10 nmol/l (p=0,001).	
13	Malik M, <i>et al.</i> ²⁸	2014	ECC	El objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas y demográficas asociadas con la gravedad y la recuperación de los episodios de NO aguda en pacientes con EM. La identificación se realizó en 253 pacientes adultos y 38 pacientes pediátricos, cuyo principal síntoma fue la NMO. La gravedad se midió por la pérdida de AV (ataque leve 20/40, ataque moderado 20/50-20/190, y ataque grave 20/200) y la recuperación de la AV al año del ataque (recuperación completa 20/20, recuperación regular 20/40 y recuperación deficiente 20/50).	La gravedad de la NO aguda fue similar entre los sujetos pediátricos y adultos, pero la recuperación fue significativamente mejor en los sujetos pediátricos en el análisis no ajustado (p=0,041) y en el análisis ajustado por sexo (p=0,029). Los niveles de vitamina D se asociaron significativamente con la gravedad de los ataques (OR para un aumento de 10 U en el nivel de vitamina D = 0,47). No se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D con la recuperación del ataque por la NO (p=0,98).	Bajo

7.2. ESTUDIOS DE REVISIÓN

Tabla 5. Desarrollo y clasificación del artículo de revisión escogido según el sistema PRISMA

Nº	Autores	Año	Tipo de estudio	Descripción del estudio	RR/OR	PRISMA
1	Moosazadeh M, <i>et al.</i> ²⁹	2021	Meta-análisis	<p>La investigación estima la correlación entre las concentraciones de 25(OH) D y el nivel de discapacidad entre los pacientes con EM.</p> <p>Utilizando términos Mesh relacionados con la EM, el nivel de discapacidad y la vitamina D, se realizaron búsquedas en diferentes bancos de datos.</p> <p>Se evaluó el efecto del fenotipo de EM y la edad de los pacientes mediante modelos de metarregresión. De los catorce estudios hallados, los niveles de 25(OH) D y la discapacidad en ambos sexos mediante la EDSS se estimaron con unas puntuaciones de -0,29 (-0,40, -0,17) y -0,35 (-0,46, -0,24), respectivamente.</p> <p>El meta-análisis demostró una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de 25(OH) D y la discapacidad de los pacientes con EM.</p> <p>Concluyendo, la discapacidad se reduce al aumentar los niveles de 25(OH) D.</p>	N/A	23

Fuente (29, Elaboración propia)

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó la correlación entre los niveles de vitamina D, la EM y el déficit visual, a través de la extracción de catorce artículos científicos elegibles. Se tuvieron en cuenta diversas variables tales como los fenotipos de EM, las diferentes presentaciones de déficit visual incluyendo la NMO, y en algunos casos el sexo, la edad y la discapacidad asociada. De acuerdo con la literatura científica actual, éste meta-análisis ha permitido demostrar que existe relación entre el déficit de vitamina D, la presencia de EM y el género, concretamente en mujeres. En las últimas tres décadas se ha profundizado en el conocimiento acerca de los efectos generalizados de la vitamina D en las funciones esqueléticas y no esqueléticas, incluyendo las funciones inmunológicas. El análisis de los estudios extraídos de la literatura demuestra que niveles más altos de vitamina D se asocian a una menor predisposición a padecer EM, incluyendo la disminución del riesgo de recaída y de actividad de la enfermedad.^{1-4,6-7,10}

Los países con insuficiencia de vitamina D poblacional en adultos y niños presentan más casos de EM y de NMO. En países asiáticos se registra el mayor número de casos. Por ejemplo, en Tailandia los autores Jitprapaikulsan y colaboradores (2016) confirman el déficit de vitamina D en el 47% de los pacientes con EM (con una media de 23,5 ng/dl) y en el 29,8% de los pacientes con NMO (con una media de 24,5 ng/dl).²⁰

Min y colaboradores (2014) describen en sus investigaciones que los pacientes coreanos con NMO diagnosticada también cuentan con niveles bajos de vitamina D en suero, con una tasa de deficiencia del 92,1% y una tasa de insuficiencia del 5,9%.²⁴

En lo que respecta a la exposición a la enfermedad, Chauduri y colaboradores (2018) muestran en sus resultados una asociación estadísticamente significativa entre el déficit de 25-hidroxivitamina D en suero y el riesgo de padecer EM. El estudio concluye con que el déficit de 25-hidroxivitamina D aumenta hasta tres

veces (76,4%) la probabilidad de sufrir la enfermedad, así como de déficit visual debido a la NMO.¹⁸

Un estudio más reciente como el propuesto por los autores Moosazadeh y colaboradores (2021), describen la asociación de niveles más altos de vitamina D con menores tasas de recaída en pacientes con EM. Esto coincide con un estudio que se llevó a cabo en el año 2012 de la mano de Mowry y colaboradores. En ambas investigaciones se observa que los niveles séricos concomitantes de 25(OH) D son más bajos durante los brotes en comparación con los periodos de remisión en los afectados.^{25,29}

En lo que concierne al fenotipo de EM, hay evidencia de diferentes niveles de déficit de 25-hidroxivitamina D. Se ha demostrado mayor prevalencia entre afectados de EMRR del 84,6%, seguida de la EMSP en el 7,8% de los casos, y del SCA en el 7,6%.^{22,23} Los autores Simpsons y colaboradores (2010) explican que el 83% de los pacientes con EMRR de su estudio presentaban insuficiencia, y el 17% déficit de vitamina D. También observaron niveles bajos de vitamina D durante los periodos de exacerbación de la NMO, en comparación con las remisiones. La 1,25 dihidroxivitamina D está presente en diversas células del sistema inmunitario, tales como los macrófagos, células T y B activadas. Se ha observado que la estimulación de estos receptores *in vitro* provoca la inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias, justificando el efecto beneficioso de la vitamina D.²⁷

En lo que se refiere al incremento de los niveles de vitamina D, Chaudhuri y colaboradores (2018) establecen que la suplementación con vitamina D reduce los niveles de ARNm de IL-2 en las células mononucleares de la sangre periférica, promoviendo el desarrollo de células T reguladoras. Este hecho justifica el papel de la 25-hidroxivitamina D a la hora de inducir la formación de células T antiinflamatorias Th1 y Th2.¹⁸ En este contexto, Chitsaz y colaboradores (2019) observan durante su investigación un déficit de vitamina D y de G6PD en afectados de EM y NMO, con el consecuente déficit visual. Aunque se desconoce la

patogénesis de la EM, este estudio sugiere que las ROS pueden ser neutralizadas por la G6PD, incrementando el riesgo de brotes y duración de las lesiones a causa de la EM, y NMO en la mácula y la retina.¹⁹ En cambio, otro estudio aportado por Kusumadewi y colaboradores (2018) analizó la relación entre nutrición y suplementación con vitamina D en afectados de EM. En la investigación se observa que la mitad de los pacientes con EM y NMO que tomaban suplementos de vitamina D de alrededor de 400 UI/día, presentaban niveles séricos similares pre y post, sin que contribuyera significativamente a una disminución o control de la EM o de la NMO.²¹

8.1. APLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Desde una perspectiva enfermera, investigar la influencia de la vitamina D en los pacientes con EM permite establecer cuidados enfocados en mejorar la calidad de vida de los afectados. En la consulta de enfermería para el paciente con EM es posible realizar una valoración general junto con el neurólogo y tratar los problemas incapacitantes derivados de la enfermedad. Recabar antecedentes clínicos y oftalmológicos, elaborar una Historia Clínica, o la realización de pruebas como la OCT es competencia enfermera. En el contexto de NO, cuando se da el primer episodio se realiza un seguimiento del paciente sin instaurar un tratamiento. Cuando ha habido más de un brote o bien un empeoramiento del mismo sin recidiva, se introducen megadosis de corticoides. Es fundamental que el paciente conozca el curso de los brotes, el pronóstico y la evolución del cuadro.

8.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Detectar de forma precoz déficit de vitamina D en estos pacientes ayuda a reducir y prevenir el agravamiento de la sintomatología que conlleva la enfermedad. En el futuro se pretende realizar un estudio de investigación en personas afectadas de EM que reúnan requisitos para estudiar sus niveles de vitamina D y demostrar si está correlacionado con la enfermedad que sufren. Como objetivo, se pretende aportar conocimiento más actualizado a la literatura científica.

9. CONCLUSIONES

- Diversos estudios han descrito la relación entre la vitamina D y la EM. Este trabajo ha demostrado que el déficit de vitamina D se identifica como factor de riesgo en la predisposición, evolución y actividad de la EM en términos de recaída y remisión.
- La afectación a la salud visual en pacientes con EM se caracteriza por lesiones en la retina, el nervio óptico y cerebro, principalmente. A nivel ocular, cabe destacar síntomas como ceguera temporal, discromatopsia y escotomas. Asimismo, pruebas menos específicas como la OCT y los PEV permiten una orientación en el diagnóstico de la EM.
- Se ha planteado la hipótesis de que la vitamina D desempeña un papel clave en la patogénesis de la EM mediante la modulación de citocinas.
- La presencia de EM se asocia con frecuencia con la NO y con la NMO entre los afectados. En este contexto, se pueden dar síntomas motores, sensitivos y vegetativos, junto con la presencia de fenómenos como uveítis o vasculitis.
- Son pocos los estudios acerca de los niveles de vitamina D en pacientes con NMO y NMOSD recogidos en la literatura científica.
- Este meta-análisis no ha podido demostrar que la suplementación por vía oral con vitamina D reduzca el riesgo y/o el empeoramiento de los procesos ligados a la EM, pero sí en la NMO.
- Se requiere de un mayor número de estudios e investigaciones para esclarecer los efectos de la vitamina D en la EM.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mohammadi M. Brief Note on Multiple Sclerosis. *J Mult Scler (Foster City)*. 2021;8(1):01–08. <https://www.iomcworld.org/open-access/brief-note-on-multiple-sclerosis.pdf>
2. Jelinek GA, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2015;15(1):132. <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0394-1>
3. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
4. Consejo general de Colegios Farmacéuticos. Esclerosis múltiple. *Punto Farmacológico*. 2019;139:1-46.
5. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296–301. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abj8222>
6. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
7. Hartung H-P, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 – continuity and change: Revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):327–37. <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000699>
8. Xu SC, Kardon RH, Leavitt JA, Flanagan EP, Pittock SJ, Chen JJ. Optical coherence tomography is highly sensitive in detecting prior optic neuritis. *Neurology*. 2019;92(6):e527–35. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006873>
9. Abbatemarco JR, Fox RJ, Li H, Bermel RA, Ontaneda D. Vitamin D levels and visual system measurements in progressive multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Int J MS Care*. 2021;23(2):53–8. <http://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2020-005>
10. Gandhi F, Jhaveri S, Avanthika C, Singh A, Jain N, Gulraiz A, et al. Impact of vitamin D supplementation on multiple sclerosis. *Cureus*. 2021;13(10):e18487. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18487>
11. Annweiler C, Drouet M, Duval GT, Paré P-Y, Leruez S, Dinomais M, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2016;88:101–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.002>
12. Petracca M, Cordano C, Cellerino M, Button J, Krieger S, Vancea R, et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Mult Scler*. 2017;23(1):43–50. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458516637679>

13. Sepúlveda M, Arrambide G, Cobo-Calvo A. Epidemiología del espectro de neuromielitis óptica. Nuevos y viejos desafíos. *Rev Neurol.* 2022;74(1):22–34. <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7401.2021163>
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
15. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47(1):48–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
16. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol.* 2016;36(2):103–14. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1579693>
17. Cho EB, Shin JH, Kwon S, Kim J, Seok JM, Kim BJ and Min J-H (2021) Effects of Vitamin D and Dexamethasone on Lymphocyte Proportions and Their Associations With Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D3 In Vitro in Patients With Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front. Immunol.* 12:677041. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.677041>
18. Chaudhuri JR, Mridula KR, Umamahesh M, Balaraju B. Srinivasara Bandaru VCS. Association of Serum 25-hydroxyvitamin D in Multiple Sclerosis: A Study from South India. *Neurol Disord Stroke Int* 2018; 1(1): 1006
19. Chitsaz N, Dehghani L, Safi A, Esmalian-Afyouni N, Shaygannejad V, Rezvani M, et al. Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase serum level in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Iran J Neurol.* 2019;18(4):150–3. <http://dx.doi.org/10.18502/ijnl.v18i4.2185>
20. Jitprapaikulsan J, Siritho S, Prayoonwiwat N. Vitamin D level status in Thai neuromyelitis optica patients. *J Neuroimmunol.* 2016;295–296:75–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.03.016>
21. Kusumadewi W, Imran D, Witjaksono F, Pakasi TA, Rusmana AI, Pangeran D, et al. Low vitamin D-25(OH) level in Indonesian multiple sclerosis and neuromyelitis optic patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:329–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.030>
22. López-Méndez P, Sosa-Henríquez M, Ruiz-Pérez Á. Asociación entre el déficit de vitamina D y los potenciales evocados visuales en la esclerosis múltiple. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(5):217–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.01.009>
23. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2014;20(2):147–55. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513494959>
24. Min J-H, Waters P, Vincent A, Cho H-J, Joo B-E, Woo S-Y, et al. Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability. *PLoS One.* 2014;9(9):e107274. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107274>

25. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):234–40. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23591>
26. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud-Péchoix S, Clerson P, de Paz R, Souberbielle J-C. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(4):187–98. <http://dx.doi.org/10.1177/1756285612447090>
27. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):193–203. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22043>
28. Malik MT, Healy BC, Benson LA, Kivisakk P, Musallam A, Weiner HL, et al. Factors associated with recovery from acute optic neuritis in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(24):2173–9. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000524>
29. Moosazadeh M, Nabinezhad-Male F, Afshari M, Nasehi MM, Shabani M, Kheradmand M, et al. Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS Neurosci*. 2021;8(2):239–53. <http://dx.doi.org/10.3934/Neuroscience.2021013>

ANEXO 1. CLÍNICA VISUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tabla 1: Presentaciones de la clínica oftalmológica típica y atípica de la EM, tomada y modificada de Filippi et al, 2018

Presentación	Clínica	Inicio	Afectación	Signos y/o síntomas	Recuperación
Neuritis Óptica	Típica	<i>Sub-aguda a crónica</i> (de horas a días)	Unilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto aferente pupilar • Escotoma • Reducción AV • Discromatopsia • Disco óptico intacto o lesionado • Dolor orbital leve unilateral que incrementa con los movimientos oculares. 	Gradual, llevándose entre dos y cuatro semanas después de la severidad máxima alcanzada.
	Atípica	<i>Aguda</i> (segundos a minutos)	Bilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de visión lateral • Pérdida súbita de la visión • Hemorragias retinales o exudados • Lesión severa del disco óptico • Fotofobia 	No hay recuperación ni cursa con dolor severo. Hay empeoramiento progresivo.
Síndromes del tronco encefálico y del cerebelo	Típica	<i>Subaguda y/o crónica</i> (de horas a días)	Unilateral y localizada	<ul style="list-style-type: none"> • Oftalmomegalia internuclear uni o bilateral • Nistagmo multidireccional • Parálisis del VI par craneal • Ataxia • Falta de equilibrio • Vértigo • Dismetría 	Recuperación gradual que comienza entre dos y cuatro semanas después de la severidad completa.

ANEXO 2. DECLARACIÓN PRISMA

Tabla 2. Declaración PRISMA según Page MJ et al, 2020

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
<i>Título</i> Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
<i>Resumen</i> Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
<i>Introducción</i> Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
<i>Métodos</i> Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios piloto, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
<i>Resultados</i> Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas

Tabla 1 (continuación)

Sección/tema	Número	Ítem
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<i>Discusión</i> Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
<i>Financiación</i> Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

ANEXO 3. SISTEMA GRADE

Tabla 3. Nivel de evidencia de acuerdo con el sistema *GRADE* según Sanabria AJ et al, 2015

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	<i>Riesgo de sesgo</i>	<i>Efecto</i>	Alta
		-1 importante	+1 grande	Moderada
Estudios observacionales	Baja	-2 muy importante	+2 muy grande	
		<i>Inconsistencia</i>	<i>Dosis-respuesta</i>	Muy baja
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante		
		<i>No evidencia directa</i>	<i>Todos los factores de confusión:</i>	
		-1 importante	+1 reducirían el efecto observado	
		-2 muy importante	+1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	
		<i>Imprecisión</i>		
		-1 importante		
		-2 muy importante		
		<i>Sesgo de publicación</i>		
		-1 probable		
		-2 muy probable		

ANEXO 4. BÚSQUEDAS EN LAS BASES DE DATOS

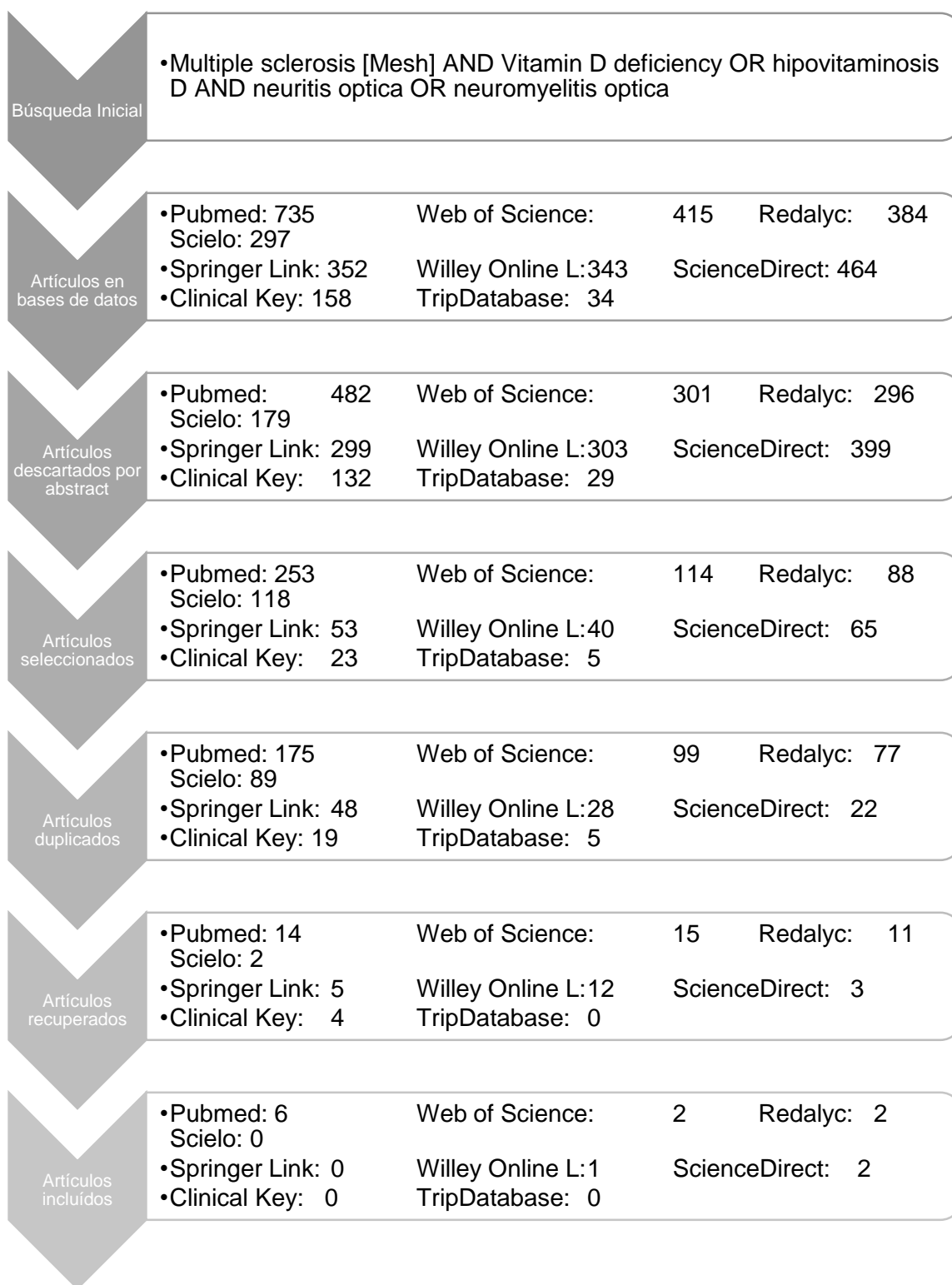


Figura 1: Obtención de información por cada base de datos

Fuente (Elaboración propia)