



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA VITAMINA D EN EL MANEJO DE LA  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO ESPECIALISTA EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

**AUTOR**

**EDWIN RONALD INFANTES VILCA**

**ASESOR**

**DRA. ANDREA LISBET BOHORQUEZ MEDINA**

**LIMA, 2021**



## **DEDICATORIA**

A mi familia, quienes me motivan a continuar perfeccionándome tanto en mi vida personal como profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por permitirme la vida y gozar de nuevas experiencias.

A los docentes por sus enseñanzas y aprender cada día más de ellos.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por su dedicación y esfuerzo que depositan por una escuela referente.

## **DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR**

## **DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN**

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	10
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO.....	15
1.1 Tipo de investigación.....	15
1.2 Metodología .....	15
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población- Situación Clínica).....	17
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta.....	18
1.5 Metodología de Búsqueda de Información.....	18
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas .....	25
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO .....	30
2.1 Artículo para revisión.....	30
2.2 Comentario Crítico .....	33
2.3 Importancia de los resultados .....	37
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación.....	37
2.5 Respuesta a la pregunta .....	38
RECOMENDACIONES .....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40
ANEXOS .....	48

## RESUMEN

Estudios recientes están determinando que la esclerosis múltiple a nivel mundial ha ido en aumento tanto en incidencia como prevalencia, es la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. El objetivo de esta revisión crítica fue conocer el efecto de la suplementación con vitamina D en el manejo del paciente con esclerosis múltiple, a través en cuenta los niveles de nutrición basado en la evidencia (NuBE), que permita aportar a los profesionales de la Nutrición nuevos aspectos para establecer nuevos o ratificar los lineamientos nutricionales para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple. Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron descriptores MeSH y DeCS para la estrategia de búsqueda. Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Scopus, Embase, Web of ScPubMed y Chocrane. Luego del análisis de lectura crítica CASPE, se seleccionó el artículo: "Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review", la cual presenta un nivel de evidencia IA y un grado de recomendación fuerte. El análisis nos permite concluir, que pese a que la vitamina presenta efectos positivos como parte del tratamiento de la esclerosis múltiple, la heterogeneidad de los ensayos clínicos analizados, aún no permite determinar recomendaciones concluyentes en cuanto a la dosis y duración de la intervención. Sin embargo, se observa que en personas cuyo nivel de vitamina D se encontraba en el límite inferior la suplementación resulta favorable, por lo que, aunque no se tenga clara una dosis funcional, es importante analizar los niveles de vitamina D en sangre en el paciente con esclerosis múltiple.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, vitamina D, suplementación, revisión, ergocalciferol

## **ABSTRACT**

Recent studies are determining that multiple sclerosis worldwide has been increasing both in incidence and prevalence, it is the main cause of neurological disability in young adults. The objective of this critical review was to know the effect of vitamin D supplementation in the management of the patient with multiple sclerosis, by taking into account the evidence-based nutrition levels (NuBE), which allows nutrition professionals to contribute new aspects to establish new or ratify nutritional guidelines for the treatment of patients with multiple sclerosis. In order to carry out the bibliographic search, MeSH and DeCS descriptors were used for the search strategy. The systematic search was then carried out using Scopus, Embase, Web of ScPubmed and Chochrane as databases. After the critical reading analysis CASPE, the article was selected: "Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review", which presents an IA level of evidence and a strong recommendation grade. The analysis allows us to conclude that although the vitamin has positive effects as part of the treatment of multiple sclerosis, the heterogeneity of the clinical trials analyzed does not yet allow us to determine conclusive recommendations regarding the dose and duration of the intervention. However, it is observed that in people whose vitamin D level was in the lower limit, supplementation is favorable, so, even if a functional dose is not clear, it is important to analyze the levels of vitamin D in the blood in the patient with multiple sclerosis.

**Keywords:** multiple sclerosis, vitamin D, supplementation, review, ergocalciferol

## INTRODUCCIÓN

Una de las patologías más comunes a nivel mundial, y que causan discapacidad neurológica en adultos jóvenes es la esclerosis múltiple, al cual se la define como una enfermedad desmielinizante crónica, cuyo origen es de tipo autoinmune, que afecta principalmente al sistema nervioso central<sup>1</sup> a causa de una disfunción del sistema inmunitario<sup>2</sup>, generando un trastorno neurodegenerativo inflamatorio<sup>11</sup>, de curso y pronóstico muy variado<sup>1</sup> provocando daños sensoriales, psíquicos y físicos<sup>2</sup>, asociado a una pérdida de la función motora, sensorial y discapacidad<sup>11</sup>.

Estudios recientes están determinando que la esclerosis múltiple a nivel mundial, ha ido en aumento tanto en incidencia como prevalencia<sup>1</sup>, es la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes<sup>10</sup>, epidemiológicamente es de aparición temprana en edad adulta joven, entre 20 a 40 años, en una proporción de 2 a 3 veces más frecuentes en mujeres que en los hombres y que va en aumento en algunas zonas<sup>1</sup>. El riesgo de presentar Esclerosis múltiple es mayor en personas que viven en latitudes más altas, con predisposición genética a la deficiencia de vitamina D, de madres con deficiencia de vitamina D en el tiempo de gestación, en recién nacidos y adultos con niveles bajos de esta vitamina<sup>12</sup>.

Con respecto a la prevalencia, varía según la geografía y la etnia<sup>5</sup>, la media de esclerosis múltiple es de 33 por cada 100 mil personas, siendo Norte América y Europa quienes tienen la mayor prevalencia 140 y 108 respectivamente<sup>1</sup>. Sin embargo, para Sudamérica es de 10 a 20 casos por 100 000 habitantes<sup>6</sup>. La mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple son de mal pronóstico post múltiples remisiones y recaídas<sup>15</sup> cuya tasa de mortalidad es alta, así mismo su esperanza de vida se ve reducida de 7 – 14 años menos a diferencia de la población general<sup>7</sup>.

Actualmente, diversos estudios desde el punto de vista genético han relacionado a la esclerosis múltiple con 100 genes, sin embargo, son los factores ambientales quienes determinan un rol importante para el riesgo de esta enfermedad<sup>8</sup>.

La esclerosis múltiple está asociada a causas desconocidas, aun no se define la etiología precisa de la enfermedad<sup>11</sup>, hoy por hoy, se piensa que es multifactorial de origen tanto genético asociado al complejo histopatológico, así como ambiental y geográficos<sup>2,14</sup>, cuya evidencia sólida está asociada a la infección viral por el Epstein Barr, al tabaquismo, hipovitaminosis D, al aumento del IMC durante la adolescencia<sup>1,9</sup>.

En el Perú, según el Ministerio de Salud establece que actualmente 7 de cada 100 mil peruanos, padece de esta enfermedad silenciosa, y se presenta más en mujeres jóvenes entre los 20 a 40 años<sup>7</sup>.

La esclerosis múltiple contiene, un componente inflamatorio y neurovegetativo de afección al sistema nervioso central, cuyo curso de la enfermedad es remitente y recidivante, con recaídas clínicas y discapacidad neurológica progresiva<sup>10</sup>, con un inicio neurológico de tipo agudo focalizado, cuyo examen diagnóstico reflejado en una resonancia magnética se observa lesiones desmielinizantes de tipo inflamatorio en los nervios ópticos, cerebrales y la médula espinal, conllevando a síntomas como pérdida visual, debilidad, adormecimiento, dificultad para caminar, alteración intestinal y de la vejiga<sup>9</sup>. Además de fatiga, cambios cognitivos y depresión. La esclerosis múltiple puede ser primariamente progresiva cuando el daño neurológico es gradual y progresivo desde el inicio sin remisiones, también puede ser remitente recurrente cuando cursa con brotes remitentes y recurrentes, resolviéndose de forma espontánea. Secundaria progresiva cuando deja una secuela o aumenta progresivamente los episodios de recurrencia. Y el subtipo progresivo recurrente cuando se presentan recaídas raras asociadas a una progresión lenta.

Con respecto a la intervención nutricional, estudios epidemiológicos, preclínicos, observacionales, algunos ensayos clínicos han sugerido que los factores dietéticos pueden influir en la aparición y curso de la esclerosis múltiple, se cree que es debido a la interacción que existe entre la dieta como factor ambiental y los metabolitos del organismo generando efectos potenciales en el desarrollo de la enfermedad<sup>9</sup>. La calidad nutricional está relacionada con el perfil nutricional de estos pacientes con

esclerosis múltiple en etapas avanzadas, que en su mayoría presenta bajo peso y desnutrición<sup>10</sup>.

Con respecto a los componentes de la dieta, según estudios, una ingesta elevada de grasa saturada<sup>9</sup>, la deficiente ingesta de los ácidos grasos poliinsaturados, vitamina D y fibra, son considerados como factores de riesgo y de pronóstico negativo para la esclerosis múltiple<sup>10</sup>. Sin embargo, otros ensayos clínicos señalan que los ácidos grasos poliinsaturados demostraron resultados contradictorios<sup>9</sup>.

En las últimas décadas, se han determinado algunos factores de riesgo para desarrollar esclerosis múltiple, uno de ellos es el estado de la vitamina D, donde se ha demostrado que existe una mayor evidencia en sentido creciente entre una hipovitaminosis D como un factor de riesgo para desarrollar esclerosis múltiple<sup>15</sup>, así mismo se ha determinado que estos tipos de pacientes que presentan concentraciones séricas más bajas de vitamina D desencadenan una mayor actividad de la enfermedad<sup>12</sup>. Sin embargo, Zheng y col<sup>15</sup> en una metanálisis concluye que no hay efecto terapéutico de la vitamina D sobre la esclerosis múltiple.

Se sabe que la vitamina D es un esteroide de tipo liposoluble, el mayor suministro de esta vitamina lo proporciona la producción cutánea de colecalciferol (en un 80 a 90%), y sólo el 10 al 20% proviene de la dieta grasa<sup>12</sup>; en la naturaleza hay dos tipos, la vitamina D3 que proviene de fuente animal (pescado) llamado colecalciferol, mientras que, la proveniente de las plantas es la vitamina D2 llamada ergocaciferol<sup>12</sup>, ambas son fisiológicamente inactivas, los cuales mediante hidroxilación a nivel hepático se transforman a 25-hidroxivitamina D3 y 25-hidroxivitamina D2, respectivamente, hasta formar el metabolito bioactivo siendo el 1,25 dihidroxivitamina D3 (calcitriol).

Ya en la forma activa, la vitamina D se une a las células diana por intermedio de los receptores de la vitamina (VDR)<sup>12</sup>, formando un complejo retinoide entre la vitamina D, el VDR (1,25(OH)2D3-VDR-RXR- $\gamma$ ), luego se une a un ADN de secuencias denominadas elementos de respuesta a la vitamina D. el conjunto de estos genes se

pueden modificar y cumplir diversas funciones en el organismo, como regular el sistema inmunológico, la proliferación y diferenciación celular<sup>12</sup>.

En ese sentido, el receptor de la vitamina D, es nuclear intracelular de la familia de los esteroides/tiroides<sup>11</sup>, este genotipo VDR se encuentra en diversos tejidos, con mayor predominio en el intestino, páncreas, riñones, los osteoblastos y las células inmunitarias (células B, T presentadoras de antígenos). Se ha demostrado el papel de la vitamina D como inmunomodular<sup>11</sup>, por consiguiente puede modular la respuesta del mecanismo de la inmunidad innata y adaptativa, la deficiencia de vitamina D, la influencia de los diferentes polimorfismos del gen VDR, puede alterar la respuesta inmunológica y fomentar la progresión de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, diabetes mellitus, lupus eritematoso, las enfermedades de Grave, Addison y artritis reumatoide entre otros<sup>11,12</sup>, así como a las enfermedades infecciosas tanto bacterianas como virales (HIV, TBC,)<sup>11</sup>.

Con respecto a las recomendaciones séricas de Vitamina D, se realiza tomando en cuenta a la 25(OH)D por su tiempo de vida media (2-3 semanas) y sus propiedades relativamente estables a diferencia de la 1,25(OH)2D cuyo tiempo de vida media es de 4 horas. Las concentraciones séricas en la población general consideran: Vitamina D deficiente si es < 20 ng/ml (50nmol/L); insuficiente si es entre  $\geq 20$  ng/ml y <30ng/ml (75nmol/l);  $\geq 30$  ng/ml suficiente y  $\leq 100$ ng/ml (250 nmol/l) para estar seguros, aunque no hay consenso médico de estas recomendaciones, según estudios el 40 % de la población adulta presenta deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) asociado a los estilos de vida y a las dietas occidentales.

A pesar de ello, aún no se demuestra la causalidad de la vitamina D sobre la esclerosis múltiple, pese a que existen muchos estudios realizados sobre diversos factores tanto genéticos, demográficos y ambientales, y que aún siguen sin concluir el papel que cumple la vitamina D en la esclerosis múltiple. Los metanálisis hecho por Mohammadi A. et al.<sup>11</sup>, Chen X-L. et<sup>14</sup>, han relacionado el efecto de los polimorfismos del gen receptor (Apal, Bsml, FokI y TaqI) de la vitamina D en la esclerosis múltiple cuyos resultados fueron contradictorios debido a la heterogeneidad de los estudios, al pequeño tamaño de la población de estudio, a la geografía, las

variaciones étnicas, entre otras. Una revisión sistémica realizada por Ismailova y col<sup>13</sup>, quien vio el efecto de la vitamina D en la vida temprana y el riesgo posterior de esclerosis múltiple, cuyos resultados aun no puede ser considerado como evidencia sólida.

El presente trabajo de investigación se fundamenta en diversos estudios clínicos que han tratado de demostrar el efecto positivo de la vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple. Justificando esta investigación dado que permite motivar a los profesionales de nutrición seguir investigando para lograr establecer y consensar acerca del manejo nutricional, en el cual se dispongan recomendaciones claras para el manejo nutricional de los pacientes con esclerosis múltiple. Asimismo, esta investigación, permitirá incorporar un criterio de elección del mejor artículo que nos sirva como pilar para establecer el inicio de la formulación de los lineamientos nutricionales que acompañe al tratamiento de un paciente con esclerosis múltiple.

El objetivo de esta revisión crítica, es describir los aspectos de uno de los mejores artículos clínicos, teniendo en cuenta los niveles de nutrición basado en la evidencia (NuBE), que permita aportar a los profesionales de la Nutrición nuevos aspectos para establecer nuevos o ratificar los lineamientos nutricionales para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple lo que permitiría evitar la exacerbación y control de la sintomatología, mejorar el apego de ciertos nutrientes a este tipo de pacientes.

Formuló la siguiente pregunta de investigación desde la evidencia científica: ¿Cuál es el efecto de la vitamina D para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple?

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes con esclerosis múltiples.

## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

### 1.2 Metodología

Para el desarrollo metodológico de la presente revisión se utilizaron las cinco fases de la nutrición basada en la evidencia con el uso de una herramienta de lectura crítica.

- a) **Formulación de la pregunta y búsqueda de la información:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia basado en una población y una situación clínica conformada por una intervención en este caso la suplementación con vitamina D como adyuvante del tratamiento en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. Para ello se procedió identificar las palabras clave para la estrategia de búsqueda relacionada la pregunta clínica desarrollada. Para la estrategia de búsqueda se utilizó descriptores MeSH y DeCS para la estrategia de búsqueda, formulada la estrategia de búsqueda se aplicó en las bases Scopus, Embase, Web of Science, Pubmed y Chocrane.
- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** para los criterios de inclusión se consideró artículos publicados en los últimos 5 años, que hayan aplicado la suplementación con vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple, se excluyeron aquellos estudios que relacionan la vitamina D en prevención, o la correlación entre el déficit y el desarrollo de esclerosis múltiple.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** para el análisis de los artículos seleccionados se aplicó una herramienta, conocida como Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe), con el que se obtuvo las recomendaciones y nivel de evidencia de cada uno de los artículos
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los estudios seleccionados fueron evaluados con la herramienta CASPe de acuerdo con el diseño del estudio. Para la clasificación de nivel de evidencia (tabla 1) y recomendación (tabla 2), se tomó en cuenta el número de preguntas afirmativas por artículo, las que se escriben en las siguientes tablas.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>	<b>Preguntas que debe contener obligatoriamente</b>
<b>A I</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
<b>A II</b>	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
<b>B I</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
<b>B II</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 5
<b>C I</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
<b>C II</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 4

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Estudios evaluados</b>
<b>FUERTE</b>	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan a las preguntas 4 y 6 Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.
<b>DEBIL</b>	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan a la pregunta 6 Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda y la lectura crítica aplicada se seleccionó el artículo que mejor responde a la pregunta clínica, con la que se desarrolló el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para que pueda ser aplicado en la práctica clínica, así como dar inicio al desarrollo de nuevas investigaciones, así como la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

### **1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)**

Para la pregunta clínica se identificó como población, a aquellos pacientes diagnóstico de esclerosis múltiple en tratamiento y la situación clínica, en esta caso se consideró como intervención, a través de la suplementación con vitamina D, la que es descrita en la tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>POBLACIÓN (Paciente)</b>	Pacientes con esclerosis múltiple
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Uso de la vitamina D para mejorar la progresión y tratamiento de la esclerosis múltiple.
La pregunta clínica es: - ¿Cuál es el efecto de la vitamina D en el manejo de la esclerosis múltiple?	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como la esclerosis múltiple que es de interés social debido a que los casos aumentaron en los últimos años. La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

#### **1.5 Metodología de Búsqueda de Información**

Para la búsqueda electrónica, se utilizó como palabras clave la Vitamina D y Esclerosis múltiple, así como los términos MeSH, DeCS, en inglés y portugués respectivamente, los *entry terms* de cada una de las palabras, las que se consideró en títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos. La búsqueda se realizó en las bases de datos Scopus, Embase, Pubmed, Web of science y Cochrane Library, posterior a la eliminación de duplicados, se procedió a leer títulos y abstracts para la selección final de artículos a ser evaluados.

Los términos de búsqueda y la estrategia simplificada de una de las bases se describen en la tabla 4 y 5.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>PORTUGUÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
<b>Vitamina D</b>	"Vitamin D" [Mesh] "Cholecalciferol"[Mesh] "Ergocalciferols"[Mesh]	"Vitamina D" [DeCS] "Ergocalciferóis" [DeCS]	Vitamin D Cholecalciferol Hydroxycholecalciferols Calcifediol 24,25-Dihydroxyvitamin D3 Dihydroxycholecalciferols.
<b>Esclerosis múltiple</b>	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	Esclerose Múltipla [DeCS]	Sclerosis Multiple Sclerosis Disseminated Disseminated Sclerosis MS (Multiple Sclerosis) Multiple Sclerosis Acute Fulminating

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>N° artículos encontrados</b>	<b>N° artículos seleccionados</b>
Scopus	11/11/2020 13/11/2020	(TS=(vitamin D) OR (Cholecalciferol)OR	26	10
Pubmed	12/11/2020 14/11/2020	(Hydroxycholecalciferols) OR (Calcifediol) AND	29	8
Cochrane Library	11/11/2020 13/11/2020	supplementation)) AND TS=((multiple sclerosis) OR (Sclerosis Multiple)	2	1
Embase	4/04/2021	OR (Sclerosis Disseminated) OR	16	1
Web of science	6/04/2021	(Disseminated Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis Acute Fulminating)) 5 last years	21	2
<b>TOTAL</b>			<b>94</b>	<b>22</b>

Luego de la selección de los estudios a incluir, se recolectó los datos bibliográficos principales, autor, título, revista, año, volumen, número, enlace web e idioma, en método, debido al tipo de búsqueda todas son resultado de una búsqueda electrónica.

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

<b>Autor (es)</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista (año, volumen, número)</b>	<b>Link</b>	<b>Idioma</b>	<b>Método</b>
<b>Mohammadi A, et al.</b>	Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.(1)	Steroids, 2020; vol. 158.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108615">https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108615</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Miclea A, et al.</b>	A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis(2)	Frontiers in Immunology , 2020; vol.11.	<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781">https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Ismailova K, et al.</b>	Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis— A systematic review, meta-analysis.(3)	PLOS ONE, 2019, vol.14 (8)	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221645">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221645</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Chen X-L, et al.</b>	Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis(4)	Microbial Pathogenesis, 2017, vol.110, Pages 594-602	<a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.002">https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.002</a>	Inglés	Búsqueda electrónica

<b>Zheng C, et al.</b>	The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis.(5)	Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, vol.23, pages 56-61	<a href="https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.008">https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.008</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>James E, et al.</b>	The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: A meta-analysis(6)	Multiple Sclerosis Journal, 2013, vol. 19 (12)	<a href="https://doi.org/10.1177/1352458513489756">https://doi.org/10.1177/1352458513489756</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Duan S, et al.</b>	Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis(7)	Neuroscience Letters, 2014, vol.570, pages 108-113	<a href="https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.021">https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.021</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Tizaoui K, et al.</b>	Association between Vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies(8)	Cellular and Molecular Immunology , 2015, vol.12(2)	<a href="https://www.nature.com/articles/cmi201447">https://www.nature.com/articles/cmi201447</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Imani D, et al.</b>	Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): An updated meta-analysis(9)	BMC Neurology, 2019, vol.19(1)	<a href="https://doi.org/10.1186/s12883-019-1577-y">https://doi.org/10.1186/s12883-019-1577-y</a>	Inglés	Búsqueda electrónica

<b>Huang J, et al.</b>	Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies(10)	Journal of the Neurological Sciences, 2012, vol.313 (1-2), pages 79-85	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.024">https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.024</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Martínez-Lapiscina EH, et al.</b>	Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis(11)	Journal of the Neurological Sciences, 2020, vol. 411	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116668">https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116668</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Zhang D, et al.</b>	Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Multiple Sclerosis-A: Meta Analysis(12)	Archives of Medical Research, 2019, vol.50(6)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.10.007">https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.10.007</a>	Inglés	Búsqueda electrónica

<b>Pozuelo-Moyano B, et al.</b>	A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis(13)	Neuropeptide miology, 2013, vol.40(3)	<a href="https://doi.org/10.1159/000345122">https://doi.org/10.1159/000345122</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>McLaughlin L, et al.</b>	Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis(14)	Journal of Neurology, 2018, vol.265 (12)	<a href="https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6">https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Doosti-Irani A, et al.</b>	The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials(15)	Clinical Neurology and Neurosurgery, 2019, vol.187	<a href="https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105564">https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105564</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Caballero-Villarraso J, et al.</b>	Implications of vitamin D in multiple sclerosis and other neurodegenerative processes: Bibliometric analysis and systematic review(16)	CNS and Neurological Disorders - Drug Targets, 2019, vol.18(6)	<a href="https://doi.org/10.2174/1871527318666190703102330">https://doi.org/10.2174/1871527318666190703102330</a>	Inglés	Búsqueda electrónica

<b>Berezowska M, et al.</b>	Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review(17).	International Journal of Molecular Sciences, 2019, vol.20 (6)	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms20061301">https://doi.org/10.3390/ijms20061301</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>AZIMI A, et al.</b>	Effects of Vitamin D Supplements on IL-10 and INF $\gamma$ Levels in Patients with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. (18)	Maedica, 2019, vol.14 (4).	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153675/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153675/</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Jagannath V. et al.</b>	Vitamin D for the management of multiple sclerosis	Cochrane Database 2018, Issue 9. Art. No.: CD008422	<a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3">https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Feige, J. et al</b>	Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats	Nutrients 2020 12:3 Article Number 783	<a href="https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/783">https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/783</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Goischke, HK. Et al</b>	Vitamin D supplementation for the prevention or depletion of side effects of therapy with alemtuzumab in multiple sclerosis	Therapeutics and Clinical Risk Management 2019 15 (891-904)	<a href="https://doi.org/10.2147/TCRM.S188941">https://doi.org/10.2147/TCRM.S188941</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Bhargava P., et al.</b>	Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation	JCI insight 2017 2:19	<a href="https://insight.jci.org/articles/view/95302">https://insight.jci.org/articles/view/95302</a>	Inglés	Búsqueda electrónica

## 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE**

<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de investigación metodológica</b>	<b>Lista de chequeo empleada</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.(19)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	DEBIL
A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis(20)	Revisión	CASPe para revisiones	BII	FUERTE
Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis— A systematic review, meta-analysis.(21)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE
Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis(22)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE

The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis(23)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	BI	FUERTE
The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: A meta-analysis(24)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	DEBIL
<b>Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis(25)</b>	<b>Revisión sistemática y Metaanálisis</b>	<b>CASPe para revisiones</b>	<b>AI</b>	<b>FUERTE</b>
Association between Vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies(26)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE
Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): An updated meta-analysis(27)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE

Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies(28)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE
Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis(29)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	DEBIL
Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Multiple Sclerosis-A: Meta Analysis(30)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE
A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis(31)	Revisión sistemática	CASPe para revisiones	BII	DÉBIL
<b>Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis(32)</b>	<b>Revisión sistemática y Metaanálisis</b>	<b>CASPe para revisiones</b>	<b>AI</b>	<b>FUERTE</b>

The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials(33)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	CII	FUERTE
<b>Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review(34).</b>	<b>Revisión sistemática</b>	<b>CASPe para revisiones</b>	<b>AI</b>	<b>FUERTE</b>
Effects of Vitamin D Supplements on IL-10 and INF $\gamma$ Levels in Patients with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. (18)	Revisión sistemática	CASPe para revisiones	CII	FUERTE
Vitamin D for the management of multiple sclerosis	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe para revisiones	BII	FUERTE
Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats	Revisión sistemática	CASPe para revisiones	BII	FUERTE

<p>Vitamin D supplementation for the prevention or depletion of side effects of therapy with alemtuzumab in multiple sclerosis</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>CASPe para revisiones</p>	<p>BII</p>	<p>FUERTE</p>
<p>Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>CASPe para revisiones</p>	<p>BII</p>	<p>FUERTE</p>

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review
- b) **Revisor:** Lic. Edwin Ronald Infantes Vilca
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** [edodonut@hotmail.com](mailto:edodonut@hotmail.com)
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. Int J Mol Sci. 2019;20(6).

#### **Resumen del artículo original:**

##### **Antecedentes:**

Diversos estudios tanto epidemiológicos y experimentales cada vez han demostrado una mayor evidencia sobre la influencia de los factores ambientales en el desarrollo de la esclerosis múltiple, entre ellos la alimentación inadecuada, el tabaquismo, exposición solar, a los agentes infecciosos, la latitud y la deficiencia sérica de la vitamina D el cual puede exacerbar la sintomatología, aumento de las tasas de recaídas, aparición de nuevas lesiones y mayor grado de discapacidad. También ya se ha demostrado la asociación entre el estado adecuado de vitamina D y la disminución de la prevalencia, actividad y progresión de la esclerosis múltiple. Sin embargo, los investigadores aún no han podido llegar a una

conclusión contundente, sobre el efecto de la vitamina D en el manejo de la esclerosis múltiple, debiendo realizar más estudios, revisiones sistémicas o metanálisis confrontando investigaciones con diseños de estudios similares evitando la heterogeneidad que no permite aún concluir el efecto de la vitamina D en la esclerosis múltiple.

### **Objetivo:**

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar el grado efecto de la vitamina D en el manejo de la esclerosis múltiple.

### **Metodología:**

Esta revisión sistemática realizado en noviembre del 2018, se basó en la búsqueda bibliográfica, donde se seleccionaron ensayos controlados aleatorios (ECA) en inglés entre el 2012 y 2018, con los siguientes criterios de inclusión: con diagnóstico de esclerosis múltiple y , suplementación con vitamina D en comparación con placebo o dosis bajas de vitamina D, se evaluaron parámetros clínicos y bioquímicos al inicio y al final del estudio para los grupos de intervención y control, entre ellos: niveles séricos de 25 (OH) D, perfil de citocinas, estados de discapacidad por puntajes (EDSS), carga de lesiones (T2) y nuevas lesiones potenciadoras de T2 o T1 G. tasa de recaídas, , calidad de vida, movilidad,

Los autores aplicaron a estos estudios el flujo de elementos de informes para revisiones sistémicas y metanálisis (PRISMA) para determinar la inclusión o exclusión de estos estudios, también se evaluó el sesgo utilizando la herramienta RoB 2.0.

### **Resultados:**

De los 785 estudios encontrados, de acuerdo a los criterios de inclusión, solo 10 ECA de doble ciego, fueron considerados en esta revisión sistémica, todos estos estudios tenían un bajo riesgo de sesgo indicando la poca

probabilidad de que produjeran errores sistemáticas, el tamaño varió entre 40 a 94 pacientes, haciendo un total de 672 participantes adultos (463 mujeres y 164 hombres), todos estos estudios usaron suplementos de vitamina D (de 10 a 98,000 UI bajo la forma de vitamina D3 y calcitriol), por un tiempo de 12 a 96 semanas, en 9 estudios registraron el uso de inmunomoduladores como terapia (interferón  $\beta$ ) y suplemento de calcio al inicio del estudio.

Ocho estudios compararon suplementación de vitamina D (321 participantes) con placebo (264) o dosis bajas de vitamina D (n=2; 42 participantes). De los 10 estudios: 9 midieron niveles séricos de vitamina D observando en tres estudios mejoras significativas en el perfil de citocinas, según la puntuación por el estado de discapacidad (EDSS) (n= 5), solo un ensayo encontró un efecto significativo; en el caso de los pacientes con terapia inmunomodulador, se observó que los niveles basales medios de marcadores de inflamación eran más altos no habiendo correlación con la suplementación de vitamina D. Solo un estudio evaluó medidas funcionales, aunque hubo mejoras a la suplementación de vitamina D (menos lesiones T2 nuevas, menores lesiones potenciadoras de T1 Gd, caminata cronometrada en tándem de 10 pies) no hubo cambios estadísticamente significativos en ambos grupos. Con respecto a la tasa de recaídas (n=4), el aspecto de seguridad y tolerancia (n=4) y el efecto de la suplementación de vitamina D, tampoco encontraron diferencias significativas en ambos grupos; se mostró que la suplementación con vitamina D es seguro hasta 0,5  $\mu\text{g}/\text{día}$  de calcitriol, solo se mostraron efectos adversos leves como estreñimiento, dispepsia, fatiga y cefalea.

### **Conclusiones:**

La suplementación con vitamina D es una terapia confiable pero aún prometedora, pero se requiere seguir explorando las mejoras clínicas en la esclerosis múltiple.

La intervención con suplementos de vitamina D en dosis altas, puede contribuir en mejorar los mecanismos fisiológicos en pacientes con esclerosis múltiple cuyos niveles séricos de vitamina D se encuentra en el límite inferior.

## **2.2 Comentario Crítico**

El artículo presenta como título Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review, publicada en una revista de nivel **Q1**; el título guarda relación con el objetivo de la revisión, los autores realizaron una exhaustiva búsqueda de los estudios afines, quienes consideraron como un factor de inclusión primordial, al uso de la vitamina D como parte del tratamiento en sus investigaciones, buscando demostrar los efectos benéficos de la suplementación con vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple, a quienes se les evaluaron diversos factores tanto patológicos como clínicos, siendo estos: mejoría de los niveles de vitamina D sérica (vitamina D3 o calcitriol), el perfil de citocinas, tasas de recaídas, el nivel de discapacidad mediante la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), estados de discapacidad, nivel de movilidad, nuevas lesiones potenciadoras cerebrales analizadas mediante secuencias sagitales T1 Gd, T2 por resonancia magnética, calidad de vida, seguridad y efectos adversos. Así mismo se evaluó el riesgo de sesgo del estudio.

El punto de partida de este estudio nace del actual consenso sobre el curso favorable que la vitamina D, podría cambiar sobre la prevalencia y la gravedad en la esclerosis múltiple.

A pesar de la rigurosidad del estudio, todos ensayos de control aleatorio (ECA) con un grupo de intervención y otro de control; quienes pasaron por el diagrama de elementos de informes de preferidos para revisiones sistémicas y metaanálisis (PRISMA), además que, al ser evaluados por el nivel de riesgo de sesgo, todos estos estudios fueron de nivel bajo riesgo, indicando que la probabilidad de error sistemático es también bajo.

Se consideraron solo 10 estudios con 627 participantes (463 mujeres y 164 hombres); 08 de estos estudios compararon suplementación de vitamina D (321 participantes) con placebo (264), y 02 con dosis bajas de vitamina D (42 participantes). Se ha encontrado poca evidencia de los beneficios de la suplementación con vitamina D, 9 de los 10 estudios encontraron ante la suplementación una mejora significativa de los niveles séricos de 25 (OH) D en estos pacientes, con mejores resultados en aquellos pacientes que tenían niveles séricos basales en el límite inferior de lo normal vitamina D, sin efectos positivos de significancia en los otros factores evaluados en esta revisión.

Con respecto, al tipo, dosis, frecuencia y tiempo de administración de vitamina D, fue muy diversa entre los 10 estudios, el tipo de vitamina D que se empleó fue la vitamina D3 o calcitriol; con respecto al tamaño de la dosis para la suplementación de vitamina D se emplearon entre 10 a 98,000 UI, de frecuencia semanal, en un tiempo de 12 a 96 semanas. Así mismo en nueve estos estudios se encontraron el uso de inmunomoduladores concomitantes (interferon- $\beta$ ).

Es un consenso, la función que cumple la vitamina D a nivel del sistema inmunológico, en la reducción de las citocinas proinflamatorias, y en la mejora de la producción de las citocinas antiinflamatorias. De los resultados encontrados se observa que siete estudios relacionaron el efecto de la vitamina D sobre la respuesta inmunológica e inflamatoria, midiendo el nivel de citocinas séricas, dos de estos estudios encontraron efectos significativos con niveles altos de citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-17 +CD4+ T y células T CD4), cuyos grupos presentaban niveles séricos basales iniciales bajos, recibiendo dosis altas de vitamina D (hasta 40,000 UI/día), en los demás estudios los resultados fueron confusos, mixtos y de gran heterogeneidad, se concluye que es por la diferencia del tamaño de la dosis, el tiempo de la administración, y el efecto que pudo provocar el uso del inmunomodulador (interferón-beta IFN- $\beta$ ), cuya respuesta aún es contradictorio, aunque que en otros estudios se encontró sinergismo entre ambos componentes.

Con respecto a la capacidad funcional solo se encontraron en dos estudios, a pesar de que la suplementación de vitamina D tuvo efectos favorables en la capacidad funcional, dando como resultados, menores lesiones T2 nuevas y lesiones potenciadoras de T1 Gd., no hubo diferencia significativa con el grupo placebo, así mismo, tampoco hubo diferencia significativa en el examen de caminata cronometrada en tándem de 10 pies.

Sobre las tasas de recaídas, analizado por cuatro estudios, tampoco se encontró diferencia estadística entre los grupos de intervención y placebo. Pese a que en dos de estos estudios describen un aumento de la tasa anualizada de recaídas (ARR) ante la suplementación de vitamina D, sin embargo, otro estudio encontró una disminución del ARR, cuyo posible argumento para esta contradicción es el diseño de estudio de la investigación (criterios de inclusión, dosis, forma y duración de la vitamina D). Estudios de metanálisis hechas por Zheng y col.<sup>15</sup> obtuvo resultados contradictorios, donde la tasa de recaídas fue mayor en el grupo que recibió el tratamiento complementario de vitamina D que en el grupo placebo; James et al.<sup>16</sup> determina que no hay asociación significativa entre el tratamiento de vitamina D en altas dosis con las tasas de recaídas en la esclerosis múltiple.

También se analizó la discapacidad y/o progresión de la enfermedad cuyos resultados aun no son claros; evaluados por cinco estudios, mostrada mediante la puntuación EDSS, de los cuales solo uno mostró efecto positivo de la suplementación de vitamina D con una dosis de 50,000 UI de vitamina D cada 5 días/12 semanas; en los demás estudios, el efecto positivo fue para el grupo de control y en otros no se pudo asociar discapacidad con suplementación de vitamina D. el estudio de Zheng y col.<sup>15</sup>, Doosti-Irania et al.<sup>25</sup>. Concluyeron que el tratamiento complementario de vitamina D no tuvo efecto terapéutico significativo sobre la puntuación EDSS.

En relación con la seguridad y tolerancia de la suplementación de la vitamina, de resultado confiable, evaluado por cinco estudios, no encontraron efectos adversos severos por las dosis empleadas (dosis altas), no se evidenció cuadros

de hipercalcemia e hipercalciuria, sin embargo, si hubo efectos leves siendo el más frecuente el estreñimiento, dispepsia, fatiga, cefalea, por consiguiente, no hubo diferencia estadística. Se demostró que el uso de la vitamina D como tratamiento, es seguro y de buena tolerancia hasta 0.5µg /día de calcitriol (20 UI).

A pesar de la evidencia encontrada en estos y otros estudios no considerados en esta revisión sistemática, sobre el efecto favorable de la suplementación de la vitamina D, aun no se ha llegado a un conclusión definitiva, debido a la heterogeneidad de los diseños de estudios, el tamaño de la dosis y de los resultados encontrados, muchos de ellos aun contradictorios, como es el caso de este revisión a pesar de calificada de validez alta, se han usado dosis de vitamina D de diferentes tamaños, y son aquellos grupos que han recibido dosis muy altas quienes, han presentado efectos adversos en ARR y EDSS.

Una de las contradicciones encontradas en esta revisión, cuyo mecanismo no se describe, es el resultado obtenido en estos pacientes, ante la relación entre los niveles basales séricos de vitamina D y el efecto de la suplementación de esta vitamina en dosis altas. Los pacientes que tenían sus niveles séricos basales de vitamina D en el límite inferior de lo normal al ser suplementados, mejoró el curso del desarrollo de la enfermedad. Caso contrario sucedió en aquellos pacientes cuyos niveles séricos de vitamina D estaban en el límite más alto de los normal (50nmol/l), no se han encontrado esos efectos favorables.

Es la heterogeneidad de los resultados obtenidos de los estudios tomados en cuenta (n=10), quienes no han permitido llegar a la conclusión del uso de la vitamina D como parte del tratamiento para la esclerosis múltiple. Esta heterogeneidad se fundamenta a que los estudios se han realizado en diferentes zonas geográficas, a la exposición solar, el tiempo de inicio de la enfermedad de los participantes.

### **2.3 Importancia de los resultados**

A pesar de que existen diversos estudios aislados sobre el efecto favorable de la vitamina D, los resultados de este estudio aun no permite llegar a un consenso sobre el manejo de la vitamina D como parte del tratamiento de la esclerosis múltiple, y que, se debe continuar realizando más estudios. Ya se conoce la influencia de la vitamina D sobre el curso del desarrollo de esta patología, por esta razón su medición ya es considerado como parte de la clínica, y la suplementación con vitamina D como parte del tratamiento, el cual ya es prometedor, contribuyendo en mejorar los mecanismos fisiológicos de estos pacientes, buscando corregir la deficiencia con suplementación, mejorar la respuesta inmunológica, mejorar el curso de la enfermedad, el estado fisiológico y los síntomas resultantes de estos pacientes, además de reducir la prevalencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, convirtiendo a la vitamina D en un predictor a futuro para el manejo de esta enfermedad. Un consenso sobre el curso favorable del uso de la suplementación de la vitamina D, podría cambiar el efecto sobre la prevalencia y la gravedad en la esclerosis múltiple.

### **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación. Para ser considerado como un nivel de evidencia A I se vinculó con las preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7; para un nivel de evidencia B II se consideró las preguntas 1, 2, 3, 4 y 5; mientras que para un nivel de tipo C II a las preguntas 1, 2, 3 y 4. Con respecto al grado de recomendación se categorizó como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico, además de estar publicado en una revista de Q1, resultó previa evaluación CASPe, con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo

con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente, se puede añadir que las revisiones sistémicas son de gran utilidad en la obtención de recomendaciones para la práctica clínica, ya que su metodología de por sí incluye revisión exhaustiva específica al tema a investigar.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo con la pregunta clínica formulada ¿Cuál es el efecto de la vitamina D en el manejo de la esclerosis múltiple?

Esta revisión sistemática seleccionada, nos indica que no se puede responder aún de forma significativa y categórica la pregunta planteada, a pesar que, cada vez se está demostrando los efectos positivos de la suplementación de la vitamina D sobre la esclerosis múltiple, el cual forma parte del tratamiento actual de este tipo de pacientes, tanto en la prevalencia, actividad y progresión de la enfermedad, sin embargo la heterogeneidad de los estudios realizados como es la dosis de vitamina D administrada, la frecuencia/día y semanas, aún no permite determinar recomendaciones concluyentes en beneficio de estos pacientes para ello se necesitará continuar realizando investigaciones. Sin embargo, se observa que en personas cuyo nivel de vitamina D se encontraba en el límite inferior la suplementación resulta favorable, por lo que, aunque no se tenga clara una dosis funcional, es importante analizar los niveles de vitamina D en sangre en el paciente con esclerosis múltiple.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación entre los profesionales de la salud, a fin de promover e incluir como parte de la intervención tratamiento nutricional la suplementación de la vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple.
2. La implementación dentro de los planes de abordaje tanto preventivos como terapéutica en personas con factores condicionantes, así como pacientes activos respectivamente, la inclusión dentro de sus hábitos alimentarios el consumo de alimentos ricos en vitamina D.
3. Demostrar que la intervención nutricional temprana como un enfoque preventivo puede repercutir favorablemente la clínica de pacientes con esclerosis múltiple.
4. El desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordada que permitan en el campo profesional de nutrición de nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oha J, Vidla-Jordanab A, Montalbana X. Multiple sclerosis: clinical aspects, *Current Opinion in Neurology*, december 2018, volumen 31, number 6.
2. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple: pérdida de funcionalidad y género, *Gaceta Sanitaria*, 2019 - SciELO Public Health Gac Sanit 33 (2) Mar-Apr 201905 Dic 2019 <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.010>
3. Amato M, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalbán X, et al. Factores de riesgo ambientales modificables para la esclerosis múltiple; informe del taller centrado enECTRIMS de 2016. *PUBmed*, DOI: 10.1177 / 1352458516686847
4. Gold R, Montalbán X, Haghikia A Multiple sclerosis and nutrition: back to the future?. *Pubmed* PMID: PMC7432976 DOI: 10.1177 / 1756286420936165
5. Howard J, Trevick S. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):919-939. *PubMed* doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.
6. Huamaní Ch, Rojas E, Inca J. Esclerosis múltiple de alta actividad: ¿se puede iniciar precozmente el tratamiento con drogas de alta eficacia?. *Acta méd. Peru* vol.34 no.4 Lima oct./dic. 2017
7. Vizcarra D, Cruz A, Rojas E, Mori N, Caparó C, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, vol.82 no.4 Lima oct./dic 2019 DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3646>

8. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* 2016 Apr;36(2):103-14. doi: 10.1055/s-0036-1579693. Epub PMID: 27116717
9. Katz I. The role of diet in multiple sclerosis: mechanistic connections and current evidence *Septiembre de 2018; 7 (3): 150-160.* PMID: PMC6132382, DOI: 10.1007 / s13668-018-0236-z
10. Redondo L , Pintor de la Maza B, Tejada J, García J, Fernández M, et al. Perfil nutricional de la esclerosis múltiple. *Nutr. Hosp.* vol.36 no.2 Madrid mar./abr. 2019 Epub 20-Ene-2020. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2023>
11. Mohammadi A, Azarnezhad A, Khanbabaei H, Izadpanah E, Abdollahzadeh R, Barreto GE, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Steroids [Internet].* 2020;158. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85080046927&doi=10.1016%2Fj.steroids.2020.108615&partnerID=40&md5=3b bec5e1e4305e6c7c19a6bde7d86202>
12. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol [Internet].* 2020;11. Disponible en:<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085156197&doi=10.3389%2Ffimmu.2020.00781&partnerID=40&md5=e8396 d3ee750d3f2d4b02a38e7069ea6>
13. Ismailova K, Poudel P, Parlesak A, Frederiksen P, Heitmann BL. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis—A systematic review, meta-analysis. *PLoS One [Internet].* 2019;14(8). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85071283656&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0221645&partnerID=40&md5=36 545aef5ae6a899b6824bd55ab2b401>

14. Chen X-L, Zhang M-L, Zhu L, Peng M-L, Liu F-Z, Zhang G-X, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *Microb Pathog* [Internet]. 2017;110:594–602. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85026878893&doi=10.1016%2Fj.micpath.2017.08.002&partnerID=40&md5=29119a9b7b490b861ee90c2fb44a092c>
15. Zheng C, He L, Liu L, Zhu J, Jin T. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;23:56–61. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85047185577&doi=10.1016%2Fj.msard.2018.05.008&partnerID=40&md5=3458e8b22fbf0ea9f31e445834f4619c>
16. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan S V. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: A meta-analysis. *Mult Scler J* [Internet]. 2013;19(12):1571–9. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84885732032&doi=10.1177%2F1352458513489756&partnerID=40&md5=159fedd05dda0343ceb459d783858b3a>
17. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;570:108–13. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84899870706&doi=10.1016%2Fj.neulet.2014.04.021&partnerID=40&md5=14d82643a3275f218dd4b936836550cb>
18. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between Vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2015;12(2):243–52. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84928342099&doi=10.1038%2Fcmi.2014.47&partnerID=40&md5=f3bf6ac3b31cf9e668fe6021ca9ca025>

19. Imani D, Razi B, Motallebnezhad M, Rezaei R. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): An updated meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. 2019;19(1). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077274183&doi=10.1186%2Fs12883-019-1577-y&partnerID=40&md5=59ac3ce758316a724c0c10818358c8bd>
20. Huang J, Xie Z-F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci* [Internet]. 2012;313(1–2):79–85. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84855584954&doi=10.1016%2Fj.jns.2011.09.024&partnerID=40&md5=e946e00e9234a21ae50a46c2acb07420>
21. Martínez-Lapiscina EH, Mahatanan R, Lee C-H, Charoenpong P, Hong J-P. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020;411. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85078228303&doi=10.1016%2Fj.jns.2020.116668&partnerID=40&md5=128f4e2743a5fe346aa8488e90ee6280>
22. Zhang D, Wang L, Zhang R, Li S. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Multiple Sclerosis-A: Meta Analysis. *Arch Med Res* [Internet]. 2019;50(6):350–61. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85074170235&doi=10.1016%2Fj.arcmed.2019.10.007&partnerID=40&md5=7d4eca5c3309cc740de8e18182e1733f>
23. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2013;40(3):147–53. Disponible en:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84871190730&doi=10.1159%2F000345122&partnerID=40&md5=2f6747a9b51d19b4560f9d1485c480fb>

24. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(12):2893–905. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054535114&doi=10.1007%2Fs00415-018-9074-6&partnerID=40&md5=a98a7c3da0a70d12fea4d3930816a9bc>
25. Doosti-Irani A, Tamtaji OR, Mansournia MA, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Daneshvar Kakhaki R, et al. The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2019;187. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85073743799&doi=10.1016%2Fj.clineuro.2019.105564&partnerID=40&md5=09031bf238e3f20b3898d9fab3e843ca>
26. Caballero-Villarraso J, Jiménez-Jiménez MJ, Escribano BM, Agüera E, Santamaría A, Túnez I. Implications of vitamin D in multiple sclerosis and other neurodegenerative processes: Bibliometric analysis and systematic review. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 2019;18(6):478–90. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85075190355&doi=10.2174%2F1871527318666190703102330&partnerID=40&md5=15f4a50760fbe98e41e6cea9dcec8f59>
27. Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(6). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85062963628&doi=10.3390%2Fijms20061301&partnerID=40&md5=31d08ce76>

af79091bd26e4f5ef8765b7

28. AZIMI A, GHAJARZADEH M, SAHRAIAN MA, MOHAMMADIFAR M, ROOSTAEI B, SAMANI SMV, et al. Effects of Vitamin D Supplements on IL-10 and INF $\gamma$  Levels in Patients with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Maedica (Buchar)*. 2019;14(4):413.
29. Mohammadi A, Azarnezhad A, Khanbabaei H, Izadpanah E, Abdollahzadeh R, Barreto GE, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Steroids*. 2020;158.
30. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11.
31. Ismailova K, Poudel P, Parlesak A, Frederiksen P, Heitmann BL. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis—A systematic review, meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8).
32. Chen X-L, Zhang M-L, Zhu L, Peng M-L, Liu F-Z, Zhang G-X, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *Microb Pathog*. 2017;110:594–602.
33. Zheng C, He L, Liu L, Zhu J, Jin T. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;23:56–61.
34. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan S V. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: A meta-analysis. *Mult Scler J*. 2013;19(12):1571–9.
35. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014;570:108–13.
36. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between Vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and meta-

- analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(2):243–52.
37. Imani D, Razi B, Motallebnezhad M, Rezaei R. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): An updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19(1).
  38. Huang J, Xie Z-F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci.* 2012;313(1–2):79–85.
  39. Martínez-Lapiscina EH, Mahatanan R, Lee C-H, Charoenpong P, Hong J-P. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020;411.
  40. Zhang D, Wang L, Zhang R, Li S. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Multiple Sclerosis-A: Meta Analysis. *Arch Med Res.* 2019;50(6):350–61.
  41. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):147–53.
  42. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2018;265(12):2893–905.
  43. Doosti-Irani A, Tamtaji OR, Mansournia MA, Ghayour- Mobarhan M, Ferns G, Daneshvar Kakhaki R, et al. The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;187.
  44. Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of vitamin D supplementation in

the management of multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).

## **ANEXOS**

Se adjunta los formularios de la pregunta según el esquema PS y las listas de chequeo de cada uno de los artículos seleccionados.

**Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática**

## A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

### Preguntas "de eliminación"

<p><b>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</b></p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La población de estudio.</li><li>- La intervención realizada.</li><li>- Los resultados ("outcomes") considerados.</li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</b></p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.</li><li>- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.</li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>

**¿Merece la pena continuar?**

**Preguntas detalladas**

**3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?**

SÍ       NO SÉ       NO

*PISTA: Busca*

- *Qué bases de datos bibliográficas se han usado.*
- *Seguimiento de las referencias.*
- *Contacto personal con expertos.*
- *Búsqueda de estudios no publicados.*
- *Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.*

**4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?**

SÍ       NO SÉ       NO

*PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)*

**5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?**

SÍ       NO SÉ       NO

*PISTA: Considera si*

- *Los resultados de los estudios eran similares entre sí.*
- *Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.*
- *Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.*

## B/ ¿Cuáles son los resultados?

---

### 6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

*PISTA: Considera*

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

---

### 7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

*PISTA:*

*Busca los intervalos de confianza de los estimadores.*

---

## C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

<p><b>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</b></p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</li><li>- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</b></p> <p><i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO</p>

## Lista de chequeo de los artículos seleccionados

### 1. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.(1)

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	No
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	No
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

### 2. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis(2)

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**3. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis—A systematic review, meta-analysis.(3)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	No
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**4. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis(4)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

### 5. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis.(5)

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

### 6. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: A meta-analysis(6)

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	No
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**7. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis(7)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**8. Association between Vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies(8)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**9. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): An updated meta-analysis(9)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	No se
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**10. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies(10)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	No
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**11. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis(11)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	No
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	No
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10.¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**12. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Multiple Sclerosis-A: Meta Analysis(12)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	No
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10.¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**13. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis(13)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	No
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	No

**14. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis(14)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	No se
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	No
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**15. The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials(15)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	No
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**16. Implications of vitamin D in multiple sclerosis and other neurodegenerative processes: Bibliometric analysis and systematic review(16)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	

**17. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review(17).**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**18. Effects of Vitamin D Supplements on IL-10 and INF $\gamma$  Levels in Patients with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. (18)**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	No
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

## 19. Vitamin D for the management of multiple sclerosis

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

## 20. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**21. Vitamin D supplementation for the prevention or depletion of side effects of therapy with alemtuzumab in multiple sclerosis**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**22. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation**

1. ¿ Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
3. ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si