



Universidad
Norbert Wiener

Facultad de

Salud

Ciencias de la

**Escuela Académico Profesional de Nutrición
Humana**

Revisión crítica: efecto de la suplementación con
vitamina d sobre el perfil metabólico y hormonal
en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

**Trabajo académico para optar el título de
especialista en Nutrición Clínica con Mención en
Nutrición Oncológica**

Presentado por:

Victor Alfredo Jauregui Huaman

Asesor: Mg. Edgardo Jhofferé Palma Gutierrez

Código ORCID: 0000-0002-4764-2903

Lima, 2022

DEDICATORIA

Este trabajo presenta una especial dedicatoria a mis padres quienes en todo momento me brindaron su apoyo y amor en las diferentes circunstancias de mi vida y ahora en esta importante etapa de formación como futuro especialista en nutrición clínica. Quiero además dedicárselo a mi enamorada Yoany, por su paciencia, amor y toda la comprensión que me brindó durante el desarrollo de este proyecto.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, a Dios, por todo su amor, su protección y por haberme guiado siempre por ese insaciable camino del conocimiento.

A todos los docentes y asesores que se dieron un poco de tiempo para poder dirigir y apoyar este maravilloso proyecto.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que lo conforma en la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica con mención en nutrición oncológica. Sin ellos, nada de esto sería posible. Muchas gracias.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	
1.1. Tipo de investigación	10
1.2. Metodología	10
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	12
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5. Metodología de búsqueda de información	13
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	19
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	
1.1. Artículo para revisión	22
1.2. Comentario crítico	24
1.3. Importancia de los resultados	27
1.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	28
1.5. Respuesta a la pregunta	29
RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	36

RESUMEN

Algunos estudios han sugerido que la suplementación con vitamina D podría ser un aliado en el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). La presente investigación secundaria titulada como “Revisión Crítica: Efecto de la suplementación con vitamina D sobre el perfil metabólico y hormonal en pacientes con síndrome de ovario poliquístico”, tuvo como objetivo analizar el efecto de la suplementación a base de vitamina D en la mejora del perfil metabólico y hormonal de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. La pregunta clínica fue: ¿Puede la suplementación de vitamina D mejorar el perfil metabólico y/o hormonal de las mujeres en edad fértil de 18 a 49 años que presentan síndrome de ovario poliquístico? Se utilizó la metodología de Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en Pubmed, Plos One, Scielo, Wiley, Science Direct, encontrando así 46 artículos, siendo seleccionados 12 los cuales fueron evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el metaanálisis titulado como: “Efecto de la suplementación con vitamina D en el síndrome de ovario poliquístico: Un meta-análisis”, el cual posee un nivel de evidencia A II y grado de recomendación fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la suplementación de vitamina D podría mejorar ciertos componentes hormonales como la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, así como también componentes metabólicos a nivel de colesterol y la lipoproteína de baja densidad (LDL), aunque se requieren investigaciones adicionales que complementen los vacíos y las limitaciones que aún existen en este campo.

Palabras clave: suplementación, vitamina D, síndrome de ovario poliquístico, control metabólico.

ABSTRACT

Some studies have suggested that vitamin D supplementation could be an ally in the treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). This secondary research entitled "Critical Review: Effect of vitamin D supplementation on the metabolic and hormonal profile in patients with polycystic ovary syndrome", aimed to analyze the effect of vitamin D-based supplementation on the improvement of Metabolic and hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome. The clinical question was: Can vitamin D supplementation improve the metabolic and hormonal profile of women of childbearing age between 18 and 49 years of age with polycystic ovary syndrome? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in Pubmed, Plos One, Scielo, Wiley, Science Direct, thus finding 46 articles, 12 being selected, which were evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the meta-analysis entitled: "Effect of Vitamin D supplementation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis", which has an A I level of evidence and a strong recommendation grade, according to the researcher's expertise. The critical comment led to the conclusion that vitamin D supplementation could improve certain hormonal components such as insulin resistance and hyperandrogenism, as well as metabolic components at the level of cholesterol and low-density lipoprotein (LDL), although additional research is required that complement the gaps and limitations that still exist in this field.

Key words: supplementation, vitamin D, polycystic ovary syndrome, metabolic control.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina más frecuente encontrada en mujeres en edad fértil y probablemente la principal causa asociada a la infertilidad anovulatoria. Esta patología se caracteriza principalmente por presentar una alteración en el ciclo menstrual (pudiendo ser éste muy frecuente, infrecuente y en muchos casos hasta ausente), hiperandrogenismo manifestándose tanto a nivel bioquímico (exceso de andrógenos en sangre) como a nivel clínico (acné, pérdida de cabello e hirsutismo) y la presencia de ovarios poliquísticos¹.

A nivel mundial, se estima que la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico oscila entre un 5 a 15%⁴. En el 2017, se reportaron 1,55 millones de casos incidentes de SOP entre mujeres en edad reproductiva (de 15 a 49 años) a nivel mundial, representando así un aumento del 4,47%, teniendo como punto de partida el año 2007⁵. A nivel regional, tal y como lo reporta el estudio liderado por Jingjing, la mayor tasa de incidencia de SOP se observó en regiones geográficas ubicadas en América Latina, Asia Pacífico y el Caribe, con 220.50, 151.10 y 140.15 casos por 100 000 habitantes, respectivamente⁵.

Según el Ministerio de Salud del Perú, la prevalencia a nivel nacional de SOP se mantiene entre el 5 y 10% en la población general. Esta prevalencia está dominada en su mayoría por mujeres obesas y aquellas con una alta predisposición a presentar enfermedades crónicas no transmisibles⁵. Su diagnóstico ha sido asociado como un factor de riesgo frente al desarrollo de otras patologías como síndrome metabólico, DM2, apnea del sueño, enfermedades cardiovasculares, entre otros^{2, 3}.

La fisiopatología del SOP se presenta como un círculo vicioso muy complejo en el que se ven involucrados una disfunción neuroendocrina, metabólica y ovárica⁶.

A nivel neuroendocrino, se ha descrito principalmente un aumento importante en cuanto a la hormona luteinizante (LH) a comparación de la hormona folículo estimulante (FSH), una de las primeras características identificadas en el SOP. Esta alteración se encuentra manifestada en más del 50% de las pacientes y está

directamente relacionada con la sobre producción de andrógenos por las células teca. Durante este proceso, se ha denotado también un incremento en los pulsos secretorios a nivel de la hipófisis, dando también como respuesta los niveles elevados de la hormona luteinizante, donde no sólo se ha propuesto como causa un defecto en la biosíntesis de hormonas esteroideas, sino también por la propia resistencia a la insulina presente en el paciente ^{6,7}.

A nivel metabólico, la principal característica que tenemos es la resistencia a la insulina (RI), razón por la cual este tipo de población es muy susceptible a padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por otro lado, gran parte de esta población padece de obesidad, lo cual a su vez mantiene una estrecha relación con la RI por la sobre acumulación de grasa ectópica en todo el cuerpo.

Además, una alteración a nivel de la insulina guardaría una estrecha relación con la sobre producción de andrógenos y la disminución de hormonas como la globulina transportadora de hormonas sexuales, al actuar en sinergia con la LH para aumentar los andrógenos biodisponibles ^{6,7}.

En cuanto a la disfunción de la esteroidogénesis ovárica, se ha descrito principalmente un incremento de andrógenos, tanto a nivel ovárico como suprarrenal, debido probablemente a la hiperactividad del citocromo p450c17, un tipo de enzima que se ve comúnmente elevada en el ovario poliquístico y que afecta en gran medida el ciclo folicular de la mujer. Más aún, se ha sugerido que la disfunción de la enzima P450c17, estaría relacionada al aumento de la LH o la insulina, las cuales a su vez potenciarían esta disfunción ^{6,7}.

Así mismo, se ha reportado que estas pacientes presentan una deficiencia sérica de vitamina D (25OHD) (< 20 ng/mL o < 50 nmol/L), teniendo en cuenta que los niveles normales de esta misma oscilan en un rango entre los 30 a 50 ng/mL ⁸, lo cual también se ha asociado a la obesidad, resistencia a la insulina y una variación en los niveles séricos de testosterona y dehidroepiandrosterona sulfato ⁹.

Esto marca sin duda una clave importante en el manejo del SOP, puesto que cubrir y alcanzar los niveles óptimos de vitamina D podría significar una herramienta importante frente a su manejo y control. Asimismo, sabemos que además del rol fundamental de esta vitamina en el metabolismo óseo ¹⁰, también tiene efectos anticancerígenos, cardioprotectores, inmunológico ¹⁰⁻¹² y hasta encontramos estudios que sugieren el rol fundamental de la vitamina D en la salud reproductiva^{13, 14}.

Los resultados frente a la suplementación oral de vitamina D en el síndrome de ovario poliquístico han sido muy heterogéneos. En algunos casos se ha reportado mejorías relacionadas al metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina ¹⁵, así como también, en la frecuencia del ciclo menstrual ¹⁶ e hiperandrogenismo ¹⁷, mientras que, en otros, no lo hubo ¹⁷⁻¹⁹.

Se ha descrito que el principal mecanismo por el que la vitamina D tendría un impacto en el manejo del SOP es porque podría mejorar la sensibilidad a la insulina mediante la transcripción del gen de esta misma, además de suprimir las citoquinas proinflamatorias y aumentar la expresión del receptor de insulina, mejorando así la liberación y síntesis de esta misma. Del mismo modo, podría repercutir de manera positiva en la frecuencia del ciclo menstrual, los niveles de andrógenos séricos o la fertilidad al aumentar la expresión del receptor de vitamina D (VDR) dentro del sistema reproductivo femenino ¹⁶.

El objetivo del presente trabajo fue analizar los efectos de la suplementación oral de la vitamina D sobre el perfil hormonal y/o metabólico de mujeres de 18 a 49 años con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

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 clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico y JURN.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Elsevier, Science Direct, Pubmed, Wiley, Springer, De gruyter, APM, Medicine, Plos One y Hindawi.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Apprasaisal Skills Programme

español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

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

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
A II	Meta-análisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Meta-análisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 2 y pregunta 7
C II	Meta-análisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 2 y del 4 al 10
C III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 2 y del 4 al 5

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8 • Revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6 • Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
DEBIL	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7 • Revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan consistentemente la pregunta 6 • Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

- e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

PACIENTE	Mujeres de 18 a 49 años que presentan diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y que reciben suplementación oral de vitamina D
SITUACIÓN CLÍNICA	Mejoramiento del perfil endocrino y/o metabólico de las pacientes
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La suplementación de vitamina D mejora el perfil endocrino y/o metabólico de mujeres entre 18 y 49 años que presentan síndrome de ovario poliquístico? 	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como lo es el síndrome de ovario poliquístico, el cuál es de interés nacional debido a lo poco que se sabe de su fisiopatología y prevalencia a nivel nacional.

Por otro lado, la pregunta resulta ser pertinente debido a que se dispone de diversos estudios desarrollados a nivel internacional, generando una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología para la búsqueda de información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico y JURN.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Elsevier, Science Direct, Pubmed, Wiley, Springer, De Gruyter, APM, Medicine, Plos One y Hindawi.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	OTRO IDIOMA (FRANCÉS)	SIMILARES
Síndrome de ovario poliquístico	Polycystic ovary syndrome	Síndrome dos ovários policísticos	Syndromes des ovaires polykystiques	Anovulación crónica hiperandrogénica, síndrome de Stein- Leventhal, etc.
Suplementación de vitamina D	Vitamin D supplementation	Suplementação de vitamina D	Supplémentation en vitamine D	Intervención nutricional con vitamina D, intervención dietética con vitamina D, etc.

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	15/05/22	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	22	3
Elsevier	16/05/22		6	1
Wiley	16/05/22		4	2
Science Direct	16/05/22		1	-
Springer Link	15/05/22		3	2
Plos One	16/05/22		1	-
Hindawi	16/05/22		1	1
Thieme	15/05/22		3	3
TOTAL			46	12

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista (año, volumen, número)	Link del artículo
<p>1. Javed Z, et al (20).</p>	<p>A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome.</p>	<p>Nutrients. 2019; 11(1).</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658483/</p>
<p>2. Xue Y, et al (21).</p>	<p>Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis.</p>	<p>Arch Gynecol Obstet. 2017; 295(2).</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27933387/</p>
<p>3. Miao CY, et al (22).</p>	<p>Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis.</p>	<p>Exp Ther Med. 2020; 19(4).</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086222/</p>

<p>4. Fang F, et al (23).</p>	<p>Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Complement ther clin pract. 2017; 26.</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107851/</p>
<p>5. Karadağ C, et al (24).</p>	<p>Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients.</p>	<p>J Obstet Gynaecol Res. 2018; 44(2).</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094433/</p>
<p>6. Trummer C, et al (25).</p>	<p>Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial.</p>	<p>Eur J Nutr. 2019; 58(5): 2019 – 2028.</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946756/</p>
<p>7. Gupta T, et al (26).</p>	<p>Study of effect of vitamin D supplementation on</p>	<p>J obstet Gynaecol India. 2017; 67(5).</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867886/</p>

	the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS women.		
8. Pergialiotis V, et al (27).	The effect of Vitamin D supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with PCOS: A meta-analysis of randomized trials.	Int J Clin Pract. 2017; 71(6).	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28524342/
9. Williams A, et al (28).	The effects of vitamin D on metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review.	Horm Metab Res. 2020; 52(7).	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422661/
10. Akbari M, et al (29).	The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic	Horm Metab Res. 2018; 50 (4).	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475212/

	Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials		
11. Maktabi, et al (30).	The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Horm Metab Res. 2017; 49(7).	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679140/
12. Shan Guo, et al (31).	Vitamin D Supplementation Ameliorates Metabolic Dysfunction in Patients with PCOS: A Systematic Review of RCTs and Insight into the Underlying Mechanism.	International Journal of Endocrinology. 2020; 4.	https://www.hindawi.com/journals/ije/2020/7850816/

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 español” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe

Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. (Ver Anexo 1)	Ensayo clínico aleatorizado	A I	Débil
Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. (Ver Anexo 2)	Meta-análisis	A II	Fuerte
Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. (Ver Anexo 3)	Meta-análisis	A II	Fuerte

Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. (Ver Anexo 4)	Meta-análisis	B II	Fuerte
Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. (Ver Anexo 5)	Estudio prospectivo de cohorte	C III	Débil
Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. (Ver Anexo 6)	Ensayo clínico aleatorizado	A I	Fuerte
Study of effect of vitamin D supplementation on the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS women. (Ver Anexo 7)	Ensayo clínico aleatorizado	C I	Fuerte
The effect of Vitamin D supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with	Meta-análisis	C II	Fuerte

PCOS: A meta-analysis of randomised trials. (Ver Anexo 8)			
The effects of vitamin D on metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. (Ver Anexo 9)	Meta-análisis	B II	Fuerte
The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. (Ver Anexo 10)	Meta-análisis	A II	Fuerte
The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. (Ver Anexo 11)	Ensayo clínico aleatorizado	C I	Débil
Vitamin D Supplementation Ameliorates Metabolic	Meta-análisis	A II	Fuerte

Dysfunction in Patients with PCOS: A Systematic Review of RCTs and Insight into the Underlying Mechanism. (Ver Anexo 12)			
---	--	--	--

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Suplementación nutricional con vitamina D en la mejora del perfil metabólico endocrino de mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
- b) **Revisor:** Licenciado Victor Alfredo Jauregui Huaman
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** victorjnutri@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Miao Chen–Y., Fang Xiao-J., Chen Y., Zhang Qin. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-análisis. *Exp Ther Med.* 2019; 19(4): 2641 – 2649.

- f) **Resumen del artículo original:**

Resumen

Objetivo:

El objetivo del presente meta-análisis fue evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Método:

Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar todos los estudios relevantes que compararan el efecto de la suplementación de vitamina D con placebo en pacientes con SOP, en las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en estudios de casos y controles utilizando el software Review Manager 5.3, proporcionado por la Colaboración Cochrane. En el metaanálisis actual se incluyeron un total de 11 estudios con 483 participantes.

Resultado:

La suplementación con vitamina D pareció conducir a una mejora en los niveles de testosterona total [diferencias medias ponderadas (DMP) = -0,10, IC del 95 % (-0,18, -0,02)], evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina [DMP = -0,44, IC del 95 % (-0,86, -0,03)], evaluación del modelo de homeostasis de la función de las células β [DMP = -16,65, IC del 95 % (-19,49, -13,80)], colesterol total [DMP = -11,90, IC del 95 % (-15,67, -8,13)] y colesterol de lipoproteínas de baja densidad [DMP = -4,54; IC del 95% (-7,29, -1,80)]. Otros resultados no lograron mostrar un efecto positivo de la suplementación con vitamina D sobre el índice de masa corporal, el sulfato de dehidroepiandrosterona, los niveles de triglicéridos o el colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Conclusión:

Los datos de los ensayos controlados aleatorios (ECA) disponibles sugirieron que la suplementación con vitamina D redujo la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, además de mejorar hasta cierto punto el metabolismo de los lípidos de los pacientes con SOP. Se requieren más ECA de alta calidad de una variedad de regiones del mundo para determinar la

efectividad de la administración de suplementos de vitamina D en pacientes con SOP y determinar una dosis y unidad adecuadas de vitamina D.

2.2 Comentario Crítico

El presente artículo seleccionado para el comentario crítico tuvo como título: "Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis (22)", en el cual se describieron varios resultados positivos de mejora en los diferentes parámetros metabólicos y hormonales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Sin embargo, dentro del desarrollo de este estudio, existen varios puntos que no parecen estar del todo claro. Por ejemplo, hubiera sido ideal saber si la población estudiada presentaba o no deficiencia de vitamina D, ya que algunos autores como Trummer et al., refirieron no encontrar una asociación significativa tras la suplementación de dicha vitamina en diversos parámetros metabólicos u hormonales considerando que su muestra presentaba niveles por debajo de 75 nmol/L previo a la intervención. Asimismo, Bouillon y col., sugirieron también que la vitamina D no ejercería ningún impacto significativo en enfermedades como el cáncer, eventos cardiovasculares, caídas, entre otros, siempre y cuando los depósitos o niveles de este mismo se mantuvieran en niveles normales ^{25,32}.

En base a lo previamente mencionado, es importante aclarar que aún no se ha llegado a un consenso definitivo para saber a qué se considera deficiencia de vitamina D, pues para varios autores los valores específicos de deficiencia se encuentran por debajo de los 75 nmol/L (30 ng/ml) en suero. Sin embargo, para las guías prácticas de la Endocrine Society Task Force o para el Instituto de Medicina (IOM), los niveles de deficiencia se encuentran por debajo de los 50 nmol/L (20 ng/mL), utilizando como base principal la salud ósea. Esto mismo hace que sea muy difícil poder interpretar a gran escala los resultados obtenidos de los diferentes estudios ^{33,34}.

En adición, otro aspecto no considerado dentro de la mayoría de los estudios, ha sido la ingesta dietética de los participantes, así como también las condiciones en las que se pudo haber consumido el suplemento, pues dichas variables podrían haber tenido una implicancia significativa en la absorción y el metabolismo de la vitamina D, dado que como sabemos el consumir alimentos ricos en grasa junto a esta vitamina potenciaría su absorción. Así lo han manifestado autores como Milligan y Licata, al igual que Dawson-Hughes y col.; los cuales sugieren que la toma del suplemento de vitamina D junto a una comida rica en grasa mejoraría significativamente su absorción, sin considerar el tipo de ácido graso que pudiera estar presente en el plato ^{35,36}. Aunque otros autores como Itariu y col; manifestaron que el incremento de la 25(OH)D se asoció negativamente con los ácidos grasos poliinsaturados, pero positivamente con los ácidos grasos monoinsaturados. A día de hoy, aún se desconocen los mecanismos por el que los ácidos grasos podrían influir en la absorción de vitamina D ³⁷. Las razones para no haber considerado este factor tan valioso mediante cuestionarios como el recordatorio de 24 horas (R24H) o la frecuencia del consumo de alimentos en la población con SOP se desconocen, pero todo apunta a una evaluación de gran dificultad por parte de los investigadores al tratar con muestras tan heterogéneas, en términos de geografía, cultura o tradición.

Igualmente, tampoco se menciona de manera clara en los estudios cuál fue la forma de administración de la suplementación, es decir, a modo de ergocalciferol (D2) o colecalciferol (D3), existiendo inclusive más análogos de la vitamina D como el calcitriol o el calcifediol. Por ejemplo, es bien sabido que la principal forma en la que se nutre el cuerpo a base de vitamina D, es el colecalciferol. Su administración resulta ser mucho más efectiva para incrementar los niveles de 25(OH)D, ya que presenta una mayor afinidad junto con sus metabolitos hacia la enzima encargada de metabolizarla, la 25-hidroxilasa hepática, al igual que su afinidad para interactuar con la proteína fijadora de vitamina D o su respectivo receptor. El ergocalciferol, por el contrario, resulta un producto más sintético, menos estable y menos potente a igualdad de dosis por microgramos que el

colecalfiferol. Estos últimos mencionados son las formas de suplementación más reconocidos por los autores ^{38,39}.

Del mismo modo, los autores reconocieron no haber considerado los tiempos de exposición a la luz solar por parte de las diferentes poblaciones, así como el clima de los diferentes países de los que se obtuvieron los estudios. En este caso, Estados Unidos, Irán, Reino Unido y la India, una mezcla entre países sub y desarrollados, donde climáticamente sabemos que la India es un país con altos niveles de temperatura pudiendo alcanzar diariamente entre los 32° a 40°C, a comparación de Reino Unido, donde las temperaturas no suben más de 29°C ^{40,41}.

De suma importancia, otra variable la cual no ha sido del todo clara es el IMC de las participantes, dejando en incertidumbre si la muestra estuvo conformada por mujeres con un IMC normal, con sobrepeso, obesidad o ambos. Desde mi punto de vista, considero que hubiera sido pertinente poder trabajar con un solo grupo de mujeres dentro de un rango de IMC específico, ya que ante un estado de sobrepeso u obesidad dicha vitamina podría ser metabolizada de manera muy diferente, afectando así las funciones específicas de la suplementación. En este caso, los dos principales mecanismos que podrían explicar la alteración del metabolismo de la vitamina D serían la dilución volumétrica y el secuestro de la vitamina D ^{42,43}. El primer mecanismo hace referencia a que, al tratarse de personas obesas, la vitamina D tendría que distribuirse predominantemente en el suero, los músculos, el hígado y la grasa, tejidos los cuales se encuentran aumentados en un estado de obesidad, sugiriéndose adaptar la dosis al tamaño corporal del individuo para evitar un posible sesgo al momento de medir dicha vitamina. El segundo, respecto al secuestro de la vitamina D en la obesidad se sugiere que al ser esta una vitamina liposoluble, tendría una tendencia a acumularse y ser retenida en el amplio tejido adiposo, obteniéndose así niveles más bajos que su contraparte con peso normal. Es importante mencionar que el proceso de secuestro abordaría también la incapacidad de las prohormonas

como ergocalciferol o colecalciferol para volver a la circulación como sustratos para la ser metabolizadas por la 25-hidroxilasa hepática.

Por otra parte, una variable tan importante y necesaria como la heterogeneidad en estos tipos de estudios en el que se compara un producto o fármaco contra un placebo, tratándose de ECA's, se ha visto ausente en algunos de ellos, por lo que tal y como lo mencionaron los propios autores, existe un posible riesgo de sesgo en los resultados al no haber aleatorizado correctamente las muestras. Hubiera sido interesante saber porque los autores decidieron no sacar dichos estudios, tal vez la respuesta tiene que ver con que, al haberlos excluidos, la muestra del metaanálisis hubiera disminuido aún más de lo pequeño que ya representa afectando así la veracidad de los resultados⁴⁴.

Finalmente, los autores han hecho un gran trabajo al tratar de explicarnos cuál es la situación actual frente al uso de la vitamina D como herramienta de tratamiento en el síndrome de ovario poliquístico, dejándonos claro que, si bien hay un efecto significativo tras su intervención, aún hay muchas limitaciones que solventar o variables que controlar, dejando abiertas las puertas para el desarrollo de futuras investigaciones.

2.3 Importancia de los resultados

La importancia de los resultados de este metaanálisis radica principalmente en que la suplementación de vitamina D podría resultar ser parte de una terapia positiva frente al tratamiento del SOP, al intervenir no solamente en algunos parámetros endocrinos, sino también metabólicos ofreciendo una oportunidad de mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Asimismo, saber que la suplementación de vitamina D podría ejercer un efecto beneficioso en el tratamiento del SOP, nos brindaría un mejor panorama en cuanto a los diversos factores a tomar en cuenta en el cuidado del paciente, por ejemplo, a nivel nutricional ofreciendo alimentos con gran cantidad de esta vitamina, o tal vez a nivel ambiental mejorando la exposición del paciente a la luz

solar, o entre otros factores externos reduciendo la toma de ciertos medicamentos como los glucocorticoides, los cuales tienden a bloquear la síntesis de vitamina D ⁴¹.

Definitivamente este hallazgo no sólo resulta útil para la especialidad de ginecología, sino también para carreras como nutrición, obstetricia o psicología, justamente el equipo multidisciplinario que debería velar por la salud de estos tipos de pacientes. Ahora, si bien el presente estudio ha mencionado que no siempre se han observado resultados positivos con respecto a la suplementación de vitamina D, aclaran también que parte de esos resultados se deben directamente a la baja población tomada como muestra o a la corta duración de la intervención tomada en el estudio.

De manera clara, la suplementación de vitamina D logró reducir los niveles de testosterona total, LDL-C y colesterol total, además de mejorar los niveles de HOMA-IR y HOMA- β , brindándonos una importante pista de las interacciones específicas que podría tener dicha vitamina a nivel del complejo mecanismo fisiopatológico por el que se desarrolla esta enfermedad.

Por último, estos resultados siguen motivando a diversos investigadores a seguir analizando el mecanismo celular o molecular por el que la vitamina D podría ejercer un efecto positivo en el SOP, así como también a seguir indagando utilizando diferentes tamaños de población, tiempos de intervención más largos, diferentes dosis, subgrupos específicos por edad, IMC, entre otros.

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, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del 1 al 7, y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A II 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.

2.5 Respuesta a la pregunta

Después de haber leído la actual literatura y, sobre todo, el estudio para el comentario crítico. Se tiene una respuesta clara de acuerdo a la siguiente pregunta clínica formulada “¿Puede la suplementación de vitamina D mejorar el perfil metabólico hormonal de las mujeres en edad fértil de 18 a 49 años que presentan síndrome de ovario poliquístico?”

Según el metaanálisis escogido para responder a dicha pregunta nos refiere que la suplementación de vitamina D sí sería efectiva para mejorar el perfil metabólico hormonal en las mujeres con SOP, pues mediante esta intervención nutricional se logró reducir los niveles testosterona total, LDL-C y colesterol total, además de mejorar los niveles de HOMA-IR y HOMA- β en la población estudiada.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Uso racional de la suplementación con vitamina D, para ello estandarizar la dosis y las condiciones de suplementación.
2. El tamizaje de niveles séricos de 25(OH)D en personas que tengan el diagnóstico de SOP o aquellas que sean población de riesgo.
3. Publicación y difusión de estos estudios en espacios científicos relacionados al control metabólico y/o endocrino y otros relacionados al campo ginecológico.
4. Continuar con la investigación sobre la suplementación de vitamina D. Llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en una muestra más grande (multicéntrico) y en población peruana o similar a esta.
5. Si se confirman estos resultados, dirigir mensajes claros y verídicos a la población en general sobre la importancia de la vitamina D.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalyanaraman, R.; Pal, L. A Narrative Review of Current Understanding of the pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome: Focus on Plausible Relevance of Vitamin D. *Int J. Mol. Sci.* 2021; 22(9).
2. Kakoly N.S., et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human Reproduction Update.* 2018; 24(4).
3. Miao Chen–Y., Fang Xiao-J., Chen Y., Zhang Qin. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(23).
4. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016; 106 (1).
5. Chapoñan Mariños F. Síndrome de ovario poliquístico asociado a síndrome metabólico en mujeres [disertación]. Hospital Regional Docente de Trujillo 2012-2015. Trujillo: Universidad Cesar Vallejo; 2018. 32 p.
6. Feldman Witchel S., E. Oberfield S., S. Peña Alava. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc.* 2019; 3(8): 1545 – 1573.
7. Ablan Candia Franklin. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev obstet Ginecol Venez.* 2016; 76(1): 17 – 24.
8. He C., et al. Serum Vitamin D levels and Polycystic ovary syndrome: A systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015; 7(6).
9. Muscogiuri G., et al. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clinical Nutrition.* 2012; 31(4).
10. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3).

11. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on skeletal and Extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5(1).
12. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(5).
13. Pal L., et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(8).
14. Irani M., et al. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014; 102(2).
15. Seyyed Abootorabi M., et al. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34(6).
16. Wehr E., et al. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *J Endocrinol. Invest*. 2011; 34(10).
17. Jamilian M., et al. Effect of two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2017; 24(9).
18. Trummer C., et al. Effect of Vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019; 58(5).
19. Garg G., et al. Effect of vitamin D supplementation on insulin kinetics and cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Endocr Connect*. 2015; 4(2).

20. Javed Z, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(1).
21. Xue Y, et al. Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295(2).
22. Miao CY, et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020; 19(4).
23. Fang F, et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement ther clin pract*. 2017; 26.
24. Karadağ C, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44(2).
25. Trummer C, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019; 58(5): 2019 – 2028.
26. Gupta T, et al. Study of effect of vitamin D supplementation on the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS women. *J obstet Gynaecol India*. 2017; 67(5).
27. Pergialiotis V, et al. The effect of Vitamin D supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with PCOS: A meta-analysis of randomised trials. *Int J Clin Pract*. 2017; 71(6).

28. Williams A, et al. The effects of vitamin D on metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Horm Metab Res.* 2020; 52(7).
29. Akbari M, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2018; 50 (4).
30. Maktabi, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res,* 2017; 49(7).
31. Shan Guo, et al. Vitamin D Supplementation Ameliorates Metabolic Dysfunction in Patients with PCOS: A Systematic Review of RCTs and Insight into the Underlying Mechanism. *International Journal of Endocrinology.* 2020; 4
32. Bouillon R., et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(2): 96 – 110.
33. Amrein K., et al. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74: 1498-1513.
34. Holick Mf., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 911 -30.
35. Mazahery H., Von Hurst Pamela. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to vitamin D Supplementation. *Nutrients.* 2015; 7(7): 5111 – 5142.

36. Dawson-Hughes B, et al. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(2): 225-230.
37. Niramitmahapanya S., Harris S.S., Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 3170 – 3174.
38. Reinhold Vieth. Vitamin D suplementación: Cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74(11): 1493-1497.
39. Sosa Henríquez M., Gómez de Tejada Romero M. Cholecalciferol or Calcifediol in the management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1617.
40. Lips P., et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(4): 23-54.
41. Hassan-Smith Z., Hewison M., J Gittoes N. Effect of vitamin D deficiency in developed countries. *Br Med Bull*. 2017; 122(1): 78-89.
42. Vranic Luka, M. Ivana, Milic Sandra. Vitamin D deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 541.
43. Melguizo-Rodriguez L., et al. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021; 13(3): 830.
44. Todd Ruppap. Meta-analysis: How to quantify and explain heterogeneity? *Eur J cardiovasc Nurs*. 2020; 19(7): 646-652.

ANEXOS

A) Anexo 1. CASPe aplicado en el artículo N°1.

11 PREGUNTAS PARA ENTENDER UN ENSAYO CLÍNICO			
A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p>Una pregunta debe definirse en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<i>Preguntas de detalle</i>			
<p>4. ¿Se mantuvo el cegamiento a?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes - Los clínicos - El personal del estudio 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p>En términos de otros factores que pudieran tener efecto</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

sobre el resultado: edad, sexo, etc.			
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	SÍ	<input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ	NO
C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

B) Anexo 2. CASPe aplicado en el artículo N°2.

10 PREGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1) ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>2) ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
<i>Preguntas detalladas</i>			
<p>3) ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>4) ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO

<p>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)</p>			
<p>5) ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
<p>6) ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>7) ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8) ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p>			

<p>PISTA: Considera si</p> <p>-Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</p> <p>-Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</p>	SÍ	NO SÉ	<input checked="" type="checkbox"/> NO
<p>9) ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>10) ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes?</p> <p>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

C) Anexo 3. CASPe aplicado en el artículo N°3.

10 PREGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados. 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			

Preguntas detalladas			
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>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)</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>5. ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p>			

<p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>Pista: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> -Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. -Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. 	SÍ	NO SÉ	<input type="checkbox"/>
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes?</p> <p>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

D. Anexo 4. CASPe aplicado en el artículo N°4.

10 PREGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
<i>Preguntas detalladas</i>			
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO

<p>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)</p>			
<p>5. ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>Pista: Considera si</p>			

-Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. -Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	SÍ	NO SÉ	<input checked="" type="checkbox"/> NO
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes? Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

E) Anexo 5. CASPe aplicado en el artículo N°5.

11 PREGUNTAS PARA ENTENDER UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES			
A) ¿Son los resultados del estudio válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? Pista: Una pregunta debe definirse en términos de - La población estudiada. - Los factores de riesgo estudiados. - Si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
2. ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta? PISTA: Considerar - ¿Es el estudio de Casos y Controles una forma adecuada para contestar la pregunta en estas circunstancias? (¿Es perjudicial?).	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

- ¿El estudio está dirigido a contestar la pregunta?			
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
Preguntas de detalle			
<p>3. ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?</p> <p>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la validez de los hallazgos</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los casos se han definido de forma precisa? - ¿Los casos son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)? - ¿Se estableció un sistema fiable para la selección de todos los casos? - ¿Son incidencia o prevalencia? - ¿Hay algo “especial” que afecta a los casos? - ¿El marco temporal del estudio es relevante en relación a la enfermedad/exposición? - ¿Se seleccionó un número suficiente de casos? - ¿Tiene potencia estadística? 	SÍ	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> NO SÉ </div>	NO
<p>4. ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?</p> <p>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la generalizabilidad de los hallazgos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los controles son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)? - ¿Hay algo “especial” que afecta a los controles? 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> </div>	NO SÉ	NO

<ul style="list-style-type: none"> - ¿Hay muchos no respondedores? - ¿Podrían ser no respondedores de alguna manera diferentes al resto? - ¿Han sido seleccionados de forma aleatorizada, basados en una población? - ¿Se seleccionó un número suficiente de controles? 			
<p>5. ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</p> <p>PISTA: Estamos buscando sesgos de medida, retirada o de clasificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se definió la exposición claramente y se midió ésta de forma precisa? - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las variables reflejan de forma adecuada aquello que se suponen que tiene que medir? (han sido validadas). - ¿Los métodos de medida fueron similares tanto en los casos como en los controles? - ¿Cuándo fue posible, se utilizó en el estudio cegamiento? - ¿La relación temporal es correcta (la exposición de interés precede al resultado/variable de medida)? 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>6. A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?</p> <p>Haz una lista de los factores que piensas que son importantes y que los autores han omitido (genéticos, ambientales, socioeconómicos).</p> <p>B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los</p>	SÍ	NO SÉ	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>

<p>factores de confusión en el diseño y/o análisis?</p> <p>PISTA: Busca restricciones en el diseño y técnica, por ejemplo, análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad para corregir, controlar o ajustar los factores de confusión.</p>			
<p>B. ¿Cuáles son los resultados?</p>			
<p>7. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿El análisis es apropiado para su diseño? - ¿Cuán fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (mira los odds ratio (OR))? - ¿Los resultados se han ajustado a los posibles factores de confusión y, aun así, podrían estos factores explicar la asociación? - ¿Los ajustes han modificado de forma sustancial los OR? 	<p>Sí</p>	<p style="text-align: center;">NO SÉ</p>	<p>NO</p>
<p>8. ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamaño del valor de P. - Tamaño de los intervalos de confianza. - ¿Los autores han considerado todas las variables importantes? - ¿Cuál fue el efecto de los individuos que rechazaron el participar en la evaluación? 	<p style="text-align: center;">SI</p>	<p>NO SÉ</p>	<p>NO</p>

<p>9. ¿Te crees los resultados?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¡Un efecto grande es difícil de ignorar! - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? - Considera los criterios de Bradford Hills (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica). 	SÍ	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> NO SÉ X </div>	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
<p>10. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio? 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>11. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p> <p>PISTA:</p> <p>Considera toda la evidencia disponible: Ensayos clínicos aleatorizados, Revisiones Sistemáticas, Estudios de Cohorte y Estudios de Casos y Controles, así como su consistencia.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> X </div>	NO SÉ	NO

F) Anexo 6. CASPe aplicado en el artículo N°6.

12 REGUNTAS PARA ENTENDER UN ENSAYO CLÍNICO			
A) ¿Son válidos los resultados del ensayo?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p>Una pregunta debe definirse en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<i>Preguntas de detalle</i>			
<p>4. ¿Se mantuvo el cegamiento a?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes - Los clínicos - El personal del estudio 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

B) ¿Cuáles son los resultados?			
<p>7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p>¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
<p>9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</p>	SÍ	NO SÉ	<input type="checkbox"/>
<p>10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

G) Anexo 7. CASPe aplicado en el artículo N°7.

11 PREGUNTAS PARA ENTENDER UN ENSAYO CLÍNICO			
A) ¿Son válidos los resultados del ensayo?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1) ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p>Una pregunta debe definirse en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>2) ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>3) ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<i>Preguntas de detalle</i>			
<p>4) ¿Se mantuvo el cegamiento a?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes - Los clínicos - El personal del estudio 	SÍ	<input type="checkbox"/>	NO
<p>5) ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>6) ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

D) ¿Cuáles son los resultados?			
<p>7) ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p>¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>8) ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
E) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
<p>9) ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>10) ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>11) ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

H. Anexo 8. CASPe aplicado en el artículo N°8.

10 REGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados. 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
<i>Preguntas detalladas</i>			
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	SÍ	NO SÉ	<input type="checkbox"/>
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p>	<input type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

<p>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)</p>			
<p>5. ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>Pista: Considera si</p>			

-Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. -Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes? Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

I. Anexo 9. CASPe aplicado en el artículo N°9.

10 PREGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
1) ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? PISTA: Un tema debe ser definido en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
2) ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que: -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
Preguntas detalladas			

<p>3) ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>4) ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>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)</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>5) ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>B. ¿Cuáles son los resultados?</p>			
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera si</p>			

<ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	SÍ	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>Pista: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> -Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. -Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes?</p> <p>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

J. Anexo 10. CASPe aplicado en el artículo N°10.

10 REGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

<ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados. 			
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
Preguntas detalladas			
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>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)</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>5. ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p>			

<p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>Pista: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. 	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes?</p> <p>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
---	--	-------	----

K. Anexo 11. CASPe aplicado en el artículo N°11.

11 REGUNTAS PARA ENTENDER UN ENSAYO CLÍNICO			
A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1) ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p>Una pregunta debe definirse en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>2) ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? 	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>3) ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	SÍ	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO
<i>Preguntas de detalle</i>			
<p>4) ¿Se mantuvo el cegamiento a?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes - Los clínicos 	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO

- El personal del estudio			
5) ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
6) ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
7) ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
8) ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	SÍ	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	SÍ	NO SÉ	<input checked="" type="checkbox"/>
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO

L. Anexo 12. CASPe aplicado en el artículo N°12.

10 REGUNTAS PARA ENTENDER UNA REVISIÓN			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
<i>Preguntas de eliminación</i>			
<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados “outcomes” considerados. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. -Tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
¿MERECE LA PENA CONTINUAR?			
<i>Preguntas detalladas</i>			
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p>PISTA: Busca</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficos se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés- 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO

<p>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)</p>			
<p>5. ¿Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, era razonable hacer eso?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado) - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> X </div>	NO SÉ	NO
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>Pista: Considera si</p>			

<p>-Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. -Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO
<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a perjuicios y costes?</p> <p>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿Qué opinas?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	NO SÉ	NO