

Vitamina D y su relación con la actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Vitamin D and its Relationship with Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Hernán Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Arturo Xavier Reyes Paredes¹ <https://orcid.org/0000-0003-3896-3606>

Yeniset Sánchez Bruzón¹ <https://orcid.org/0000-0001-5476-8857>

Nelsa Casas Figueredo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5608-2776>

Reynaldo Denis de Armas¹ <https://orcid.org/0000-0002-1853-3871>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: aracelica@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Existe una serie de estudios sobre el lupus eritematoso sistémico y vitamina D, que relacionan su deficiencia y varios aspectos clínicos. Se ha postulado que es uno de los factores ambientales que puede desencadenar la autoinmunidad.

Objetivo: Evaluar los niveles séricos de vitamina D en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico y su relación con la actividad de la enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal en 75 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, se revisaron los expedientes clínicos, se registraron las variables sexo, raza, edad, manifestaciones clínicas, niveles de vitamina D en sangre y se midió la actividad de la enfermedad mediante el instrumento SLEDAI.

Resultados: Predominó el sexo femenino (88 %), el grupo etario de 40 a 49 años de mayor porcentaje (26,7 %) y la raza blanca (73,3 %). Se demostró la insuficiencia de vitamina D (60 %) con una media de 38,5 y desviación típica de 8,5; las alteraciones de laboratorio que se presentaron con mayor frecuencia fueron leucocituria (52 %) y hematuria (33,3 %). Se relacionó la actividad leve y moderada (60 %) y la insuficiencia de vitamina D (62,2 %). No se evidenció asociación estadística significativa entre los niveles de actividad elevados y los niveles de vitamina D.

Conclusiones: Se evaluaron los niveles séricos de vitamina D, resultó que las mujeres blancas con la enfermedad presentaron niveles bajos de vitamina D y actividad de la enfermedad, aunque no se demostró asociación significativa.

Palabras clave: vitamina D; lupus eritematoso sistémico; actividad de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: There are a number of studies on systemic lupus erythematosus and vitamin D, which relate its deficiency and various clinical aspects. It has been postulated that it is one of the environmental factors that can trigger autoimmunity.

Objective: To evaluate the serum levels of vitamin D in a group of patients with systemic lupus erythematosus and the relationship with the activity of the disease.

Methods: A descriptive cross-sectional study was carried out in 75 patients diagnosed with systemic lupus erythematosus, the clinical records were reviewed. The variables sex, race, age, clinical manifestations, vitamin D levels in blood were recorded, and disease activity was measured using the SLEDAI instrument.

Results: The female sex (88%), the age group from 40 to 49 years with the highest percentage (26.7%) and the white race (73.3%) predominated. Vitamin D insufficiency was demonstrated (60%) with a mean of 38.5 and a standard deviation of 8.5; the most frequent laboratory abnormalities were leukocyturia (52%) and hematuria (33.3%). Mild and moderate activity (60%) and vitamin D insufficiency (62.2%) were related. No significant statistical association was found between high activity levels and vitamin D levels.

Conclusions: Serum levels of vitamin D were evaluated; it turned out that white women with the disease presented low levels of vitamin D and disease activity, although no significant association was demonstrated.

Keywords: vitamin D; systemic lupus erythematosus; disease activity.

Recibido: 12/09/2022

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta en gran medida a las mujeres en edad fértil. Los importantes avances en un tratamiento más eficiente y en un mejor control de la actividad inflamatoria de la enfermedad han conducido a un progresivo aumento en la esperanza de vida de los pacientes.⁽¹⁾

La causa primaria de esta enfermedad es desconocida. Sin embargo, sabemos que el mecanismo por el que se produce el ataque a los diversos órganos es una reacción defensiva inmunológica contra el propio organismo. Como consecuencia del mecanismo autoinmune, se van a producir anticuerpos (pequeñas proteínas que fabrica el organismo para defenderse de agentes extraños, como infecciones y otros), en este caso, dirigidos contra el propio enfermo o autoanticuerpos.^(2,3,4)

Debido a que los pacientes con LES deben evitar la exposición directa a la luz solar, es el desencadenante para que se desarrolle la enfermedad, pero al mismo tiempo la fuente primaria de vitamina D₃, el riesgo de deficiencia de vitamina D en los pacientes con LES, es mucho mayor que en la población general.^(5,6) Sin suplemento oral, la fuente primaria de vitamina D₃ (colecalfiferol) es la exposición de la piel a las radiaciones ultravioletas (UVB). La vitamina D₂ (ergocalciferol) obtenida de la dieta, es una fuente minoritaria en el estado global de la vitamina D con frecuencia, la radiación solar, en particular UVB (280- 315 nm) es un factor de riesgo en el LES, como la mortalidad relacionada al padecimiento.^(7,8,9,10)

Se ha postulado que la deficiencia de vitamina D es uno de los factores ambientales que puede desencadenar autoinmunidad. Este comportamiento biológico surge que las

hormonas encargadas de regular el metabolismo óseo podrían estar involucradas en la patogénesis e historia natural de la enfermedad. De esta forma, haría parte de un complejo desequilibrio entre citoquinas y hormonas proinflamatorias y antiinflamatorias, que, por acción autocrina y paracrina, son las responsables de la actividad y la cronicidad de estas enfermedades.^(11,12,13,14,15)

La vitamina D interactúa de manera importante con el sistema inmune. Su forma activa 1,25 [OH] D₃ es producida por macrófagos activados en respuesta a interferón γ (IFN γ) y a la cascada de señalización de los receptores tipo Toll.⁽¹⁶⁾ Suprime la inmunidad innata al reducir la función de las células presentadoras de antígeno y disminuye la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II en su superficie celular.⁽¹⁷⁾

En la actualidad, la función del inmunomodulador de la 25 (OH) D en LES continúa en debate. Se ha demostrado que la suplementación puede modular la producción de citoquinas proinflamatorias y reducir los puntajes de SLEDAI. Además, se ha observado una correlación entre niveles no óptimos de 25 (OH) D y actividad de la enfermedad.^(18,19,20)

En Cuba no se cuenta con estudios que permitan establecer la relación de la vitamina D y su función en la actividad del LES, por lo que consideramos que sería de gran valor realizar esta investigación.

El objetivo de la investigación fue evaluar los niveles séricos de vitamina D en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico y su relación con la actividad de la enfermedad, con el fin de asumir tratamientos apropiados para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó 75 pacientes con diagnóstico de LES según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1997 que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el período comprendido de julio de 2015 a diciembre de 2016.

En cuanto al criterio de inclusión se tuvo en cuenta 3 criterios: 1. Pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de la ACR de 1997. 2. Pacientes mayores de 19 años. 3. Pacientes que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con otra colagenopatía durante el curso de la enfermedad; pacientes con antecedentes de hepatopatía crónica, enfermedad renal estadio IV o v y/o enfermedad paratiroidea; pacientes con alguna de las formas de suplementación oral de la vitamina D y pacientes que reciben altas dosis de esteroides, definido, más de 0,5 mg/kg de prednisona.

Se estudiaron las variables: los datos sociodemográficos y clínicos se obtuvieron por medio de una entrevista estructurada que incluyó sexo, color de piel, edad y la determinación de los parámetros bioquímicos.

A cada paciente previo ayuno de 8 h se le extrajo 10 mL de sangre venosa en región ante cubital por la mañana (8:00-10:00 h), para medir los valores de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, fracción del complemento c₃ y c₄ y niveles de Anti- DNA.

Se recogió muestra de orina en conteo de Addis de 2 h (6:00-8:00) y muestra de orina para proteinuria de 24 h.

Se consideraron como positiva la presencia de proteinuria mayor a 0,5 gr en prueba de orina de 24 h y la presencia de cilindruria, la detección de hemátíes en orina como hematuria y leucocituria.

Determinación de factores relacionados con la enfermedad

Se registró la presencia o ausencia al interrogatorio y al examen físico de: artritis, lesiones cutáneas, fotosensibilidad, úlceras orales, eritema malar, derrame pleural, derrame pericárdico, se determinaron estos factores como positivo o negativo.

Determinación de la actividad de la enfermedad

Se calculó la actividad de la enfermedad en base al instrumento SLEDAI¹⁷ el cual mide la actividad de la enfermedad en base a la presencia o ausencia de variables tanto clínicas como de laboratorio como son: artritis, lesiones cutáneas, fotosensibilidad, úlceras orales, eritema malar, derrame pleural, derrame pericárdico, proteinuria dosificable mayor a 0,5 g/24 h, cilindros hemáticos en examen de orina, anemia hemolítica, leucopenia inferior a $4 \times 10^9/L$, trombocitopenia inferior a $100 \times 10^9/L$, evento cerebrovascular, convulsiones, psicosis y fiebre.

Se realizó un análisis estadístico mediante el paquete estadístico *Statistical Package Social Science* (Spss) 20.0. Se consideró como resultado significativo un valor de $p < 0,05$. Las variables se expresaron según sus respectivas medidas de resumen: cifras absolutas y relativas (porcentajes) para las cualitativas y media y desviación estándar (DE) para las cuantitativas. La prevalencia de insuficiencia y deficiencia fue calculada como la proporción entre el número de pacientes con niveles de 25 (OH) D por abajo del valor de corte. Para evaluar la posible relación entre los niveles séricos y las características clínicas se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple. En el caso de la relación entre los niveles séricos y los índices de actividad de la enfermedad (SLEDAI) se empleó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

El estudio incluyó 75 pacientes con diagnóstico de LES, predominó el sexo femenino con un (88 %), el grupo de edad entre 40 a 49 años fue el de mayor porcentaje (26,7) y la raza blanca la más numerosa (73,3 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Características generales de la población estudiada

Características demográficas y clínicas	N = 75 (%)
Sexo femenino	66 (88)
Edad (40-49 años)	20 (26,7)
Raza blanca	55 (73,3)

En los niveles de vitamina D predominó la insuficiencia (60 %) con una media de 38,5 y desviación estándar de 8,5, seguido de la deficiencia (40 %) con una media de 16,9 y desviación estándar de 5,9 (tabla 2).

Tabla 2- Niveles de vitamina D (nmol/L)

	N = 75 (%)	Media (DT)
Insuficiencia (25 – 75 nmol/L)	45 (60)	38,45 (8,5)
Deficiencia (< 25 nmol/L)	30 (40)	16,9400 (5,9)

nmol/L: nanomol por litro, DE: desviación típica.

Se observa que las alteraciones de laboratorio más frecuentes en relación con los niveles de vitamina D fueron: la leucocituria para un 52 %, seguido de la hematuria con 33,3 %, la fiebre e incremento del Anti-DNA en valores del 28 % en ambos casos. En relación con los niveles de vitamina D insuficiente fueron más frecuentes la leucocituria al (55,6 %), la fiebre (24,4 %) y el incremento en Anti-DNA (24,4 %) (tabla 3).

Tabla 3 - Manifestaciones clínicas y niveles de vitamina D

Manifestaciones clínicas	Insuficiencia N = 45	Deficiencia N = 30	N = 75 (%)
Artritis	2 (4,4 %)	3 (10 %)	5 (6,7 %)
Nuevo rash	0 (0 %)	1 (3,3 %)	1 (1,3 %)
Alopecia	3 (10 %)	0 (0 %)	3 (4 %)
Úlceras mucosas	0 (0 %)	1 (3,3 %)	1 (1,3 %)
Derrame pleural	3(6,7 %)	1 (3,3 %)	4 (5,3 %)
Derrame pericárdico	2 (4,4 %)	1 (3,3 %)	3 (4 %)
Hematuria	11 (24,4 %)	14 (46,7 %)	25 (33,3 %)
Cilindruria	0 (0,0 %)	1 (3,3 %)	1 (1,3 %)
Leucocituria	25 (55,6 %)	14 (46,7 %)	39 (52 %)
Proteinuria	5 (11,1 %)	12 (40 %)	17 (22,7 %)
Hipocomplementemia	9 (20,0 %)	9 (30 %)	18 (24 %)
Incremento en Anti-DNA	11 (24,4 %)	10 (33,3 %)	21 (28 %)
Fiebre	11 (24,4 %)	10 (33,3 %)	21 (28 %)
Leucopenia	7 (15,6 %)	6 (20 %)	13 (17,3 %)
Trombocitopenia	2 (4,4 %)	1 (3,3 %)	3 (4 %)

Se presentan los niveles de actividad de la enfermedad según el SLEDAI, predominó la actividad leve a moderada (60 %) y la insuficiencia de vitamina D (62,2 %) (tabla 4).

Tabla 4 - Asociación de niveles de vitamina D con actividad de la enfermedad

SLEDAI	Vit. D deficiente N = 30 (%)	Vit. D insuficiente N = 45 (%)	Total N (%)	p
	No activo	7 (23,3)	15 (33,3)	
Actividad de leve a moderada	17 (56,7)	28 (62,2)	45 (60)	0,140
Actividad severa	6 (20)	2 (4,4)	8 (10,6)	

Discusión

En Cuba es el primer estudio diseñado para determinar la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en pacientes con LES y su posible relación con la actividad clínica de la enfermedad. Los resultados de este estudio muestran predominio del sexo femenino, similar descrita por *Islam* y otros⁽¹⁸⁾ aunque se describe que la diferencia de género disminuye según se estudia a pacientes mayores de 60 años.

La medición de niveles séricos de 25 (OH) D se considera el método más preciso para evaluar la condición de la vitamina en el paciente. Los niveles de 25 (OH) D considerados para el análisis difieren de un estudio a otro. Se ha demostrado que los niveles insuficientes y deficientes son frecuentes en pacientes con LES 38,5 % y 16,9 %, a pesar de que los pacientes son residentes permanentes en Cuba en su mayoría, donde el país presenta días soleados casi todo el año.

Estudios preliminares sugieren que la prevalencia de niveles alrededor de 50 nmol/L en el LES se encuentra entre 43-52 % son superiores a los obtenidos en este trabajo. En un metaanálisis realizado por *De Azevêdo*⁽¹⁹⁾ acerca de los niveles séricos sobre diversas etnias a nivel mundial donde muestra alta prevalencia de niveles deficientes a 45 % y 43 %. Considero los efectos inmunorreguladores, existe un interés en evaluar la influencia de los niveles séricos con la actividad de la enfermedad; sin embargo, la mayoría de los autores han reportado una relación inversa entre los niveles séricos y la actividad o discapacidad de la enfermedad en pacientes con LES.

Por lo que en este estudio se analizaron las variables clínicas de la enfermedad con los niveles de vitamina D. *De Azevêdo*⁽¹⁹⁾ midió los niveles séricos de 25 (OH) D, evaluó la actividad de la enfermedad y la fatiga durante un período de 24 semanas en pacientes con LES con inicio juvenil, que fueron aleatorizados (1:1) para recibir colecalciferol oral, 50 000 UI/semana o placebo.

En la intervención se observó que la suplementación con colecalciferol era eficaz para reducir la actividad de la enfermedad y mejorar la fatiga en pacientes con LES juvenil. La actividad de la enfermedad fue evaluada por SLEDAI. Los puntajes de fatiga, incluida la fatiga de baja intensidad, la fatiga durante el ejercicio y la fatiga con un esfuerzo medio, fueron significativamente más bajos en los pacientes suplementados con vitamina D PAG < 0,05).

En el presente estudio encontramos asociación estadísticamente significativa de niveles insuficientes de vitamina D con la actividad moderada de la enfermedad lo que se relaciona con los estudios de *Correa-Rodríguez* y otros.⁽²⁰⁾ Algunos autores han encontrado que los niveles inadecuados están relacionados con una mayor actividad de la enfermedad y acumulación de daños, mientras que otros no han observado asociación. *Arshad* y otros⁽²¹⁾ informaron que los pacientes con los niveles séricos más bajos presentaron medidas de actividad de la enfermedad más alta que aquellos con niveles normales. Podría postularse que los pacientes con la enfermedad más activa son propensos a la deficiencia de esta vitamina, debido a que evitan la exposición al sol y las actividades físicas, la enfermedad en sí misma o el tratamiento crónico con glucocorticoides y antipalúdicos pueden reducir su absorción.⁽²²⁾

Se concluye que la insuficiencia y deficiencia de la vitamina D en pacientes cubanos con LES es común, se observó una mayor prevalencia que en la mayoría de los estudios realizados en una población similar.

Referencias bibliográficas

1. Gopal K, Thevarajah M, Ng CM, Raja J. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(5):834-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13484>
2. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu A. C. 2020. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 12(5),1248. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
3. He L, Liu Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, Chen Y, *et al.* 2018. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology*, 159(2),967-79. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00748>
4. Bouillon R. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(4):282. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz282>
5. Mittal M, Yadav V, Khadgawat R, Kumar M, Sherwani P. Efficacy and Safety of 90,000 IU versus 300,000 IU Single Dose Oral Vitamin D in Nutritional Rickets: A Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018;22(6):760-5. DOI: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_84_18
6. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10659. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910659>
7. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RM. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(23):e7024. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007024>
8. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11):1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
9. Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, Berardicurti O, Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D and Systemic lupus erythematosus - The hype and the hope. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(1):19-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.004>
10. Stagi S, Rigante D. Vitamin D and juvenile systemic lupus erythematosus: Lights, Shadows and Still Unresolved Issues. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(3):290-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.004>
11. De Medeiros MC, Medeiros JC, De Medeiros HJ, Leitão JC, Knackfuss MI. Dietary intervention and health in patients with systemic lupus erythematosus: A Systematic Review of the Evidence. *Critical reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(16):2666-73. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1463966>
12. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Soto-Santillán RP, Méndez-Martínez S, Benítez-Contreras I, Etchegaray-Morales I, *et al.* Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus with and without Lupus Nephritis. *Vitamina D en lupus eritematoso sistémico con y sin nefritis lúpica*. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2020;58(4),394-9. DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000063>
13. Zou JM, Wu LJ, Luo CN, Shi YM, Wu X. Relationship of serum 25- hydroxy vitamin D and systemic lupus erythematosus. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban*.

- Journal of Peking University. Health Sciences. 2021;53(5):938-41. DOI: <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167x.2021.05.021>.
14. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, Corzo P, Castro-Domínguez F, Ojeda F, *et al.* Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(11):1155-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.011>
15. Magro R, Saliba C, Camilleri L, Scerri C, Borg AA. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatol*. 2021;5(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41927-021-00223-1>
16. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018.19(8),2355. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082355>
17. Cardona-Cardona AF, Cerón Y, Cerón JA. Vitamin D in Colombian Patients with Systemic Lupus Erythematosus and its Correlation with Disease Activity. *Lupus*. 2020. 29(10):1297-1304. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203320937783>
18. Islam MA, Khandker SS, Alam SS, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review and Meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(11):102392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
19. De Azevêdo J, De Lima SC, Fragoso TS, Cavalcanti CA, Barbosa AD, Borborema ME, *et al.* Differential Distribution of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Variants and its Expression in Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Immunogenetics*, 2022;49(3):181-92. DOI: <https://doi.org/10.1111/iji.12576>
20. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparrós MG, *et al.* Vitamin D Levels are Associated with Disease Activity and Damage Accrual in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Biological Research for Nursing*. 2021;23(3):455-63. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800420983596>
21. Arshad A, Mahmood SB, Ayaz A, Al Karim MA, Ahuja AK. Association of Vitamin D Deficiency and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Two-year Follow-up Study. *Archives of Rheumatology*. 2020;36(1):101-6. DOI: <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.8178>
22. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: a Review of Immunological and Clinical Aspects. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(1):153-62.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Araceli Chico Capote.

Curación de datos: Miguel Hernán Estévez del Toro, Nelsa Casas Figueredo.

Análisis formal: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Adquisición de fondos: Reynaldo Denis de Armas.

Investigación: Araceli Chico Capote, Nelsa Casas Figueredo.

Metodología: Araceli Chico Capote.

Administración del proyecto: Arturo Xavier Reyes Paredes, Yeniset Sánchez Bruzón.

Software: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Supervisión: Arturo Xavier Reyes Paredes, Yeniset Sánchez Bruzón.

Validación: Nelsa Casas Figueredo, Yeniset Sánchez Bruzón, Reynaldo Denis de Armas

Visualización: Araceli Chico Capote.

Redacción del borrador original: Araceli Chico Capote, Nelsa Casas Figueredo, Miguel Hernán Estévez del Toro, Arturo Xavier Reyes Paredes, Yeniset Sánchez Bruzón.

Redacción, revisión y edición: Araceli Chico Capote, Nelsa Casas Figueredo, Miguel Hernán Estévez del Toro, Arturo Xavier Reyes Paredes, Yeniset Sánchez Bruzón.