



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Universidad Nacional De Loja

Facultad de la Salud Humana

Carrera de Laboratorio Clínico

La hipovitaminosis D como una variable asociada a la actividad inflamatoria de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple. Revisión sistemática

Trabajo de Integración Curricular previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Autor:

Cristian Alejandro Ochoa Medina

Director:

Dr. Luis Alberto Morocho Yaguana, Mg. Sc

Loja - Ecuador
2024

Certificación



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Sistema de Información Académico
Administrativo y Financiero - SIAAF

CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **MOROCHO YAGUANA LUIS ALBERTO**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **La hipovitaminosis D como una variable asociada a la actividad inflamatoria de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple. Revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **CRISTIAN ALEJANDRO OCHOA MEDINA**, con cédula de identidad N° **1105964579**.

Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 31 de Julio de 2024



LUIS ALBERTO
MOROCHO YAGUANA

F)

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN
CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001557

1/1
Educamos para Transformar

Autoría

Autoría

Yo, **Cristian Alejandro Ochoa Medina**, declaro ser autor del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional - Biblioteca Virtual

Firma: 

Cédula de Identidad: 1105964579

Fecha: 19 de septiembre del 2024

Correo electrónico: cristian.ochoa@unl.edu.ec

Carta de autorización

Carta de autorización

Carta de autorización por parte del autor, para consulta, reproducción parcial o total y/o publicación electrónica del texto completo, del Trabajo de Integración Curricular.

Yo, **Cristian Alejandro Ochoa Medina**, declaro ser autor del Trabajo de Integración Curricular denominado: **La hipovitaminosis D como una variable asociada a la actividad inflamatoria de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple. Revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciado en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad. La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los diecinueve días del mes de septiembre de dos mil veinticuatro

Firma:



Autor: Cristian Alejandro Ochoa Medina

Cédula: 1105964579

Dirección: El Valle, calle Babahoyo y Azogues

Correo electrónico: cristian.ochoa@unl.edu.ec

Teléfono: 0994062580

Datos complementarios:

Dr. Luis Alberto Morocho Yaguana, Mg. Sc

Director del Trabajo de Integración Curricular

Dedicatoria

Con mucho cariño y gratitud, dedico esta tesis a mis padres, Omar y Zoila, cuyo amor, apoyo incondicional y sacrificios, por su aliento y respaldo, inspirándome todos a seguir adelante hicieron este logro posible. A mi hermana, mi adorada mascota, Nikolay el fiel compañero que han traído alegría a cada día de estudio hasta largas horas de la noche y madrugada, les dedico este logro.

Cristian Alejandro Ochoa Medina

Agradecimiento

Agradezco profundamente a mi director de Trabajo de Integración Curricular Dr. Luis Alberto Morocho Yaguana, Mg. Sc por su conocimiento y paciencia para cumplir este trabajo de investigación. Además de su persistencia y observaciones constantes que me guiaron a la culminación de esta investigación. Gracias a todos mis docentes, mi más profundo agradecimiento por el papel crucial que han desempeñado durante toda mi formación académica.

A mi docente de integración curricular Alicia Villavicencio Obando PhD., quien también compartió sus conocimientos conmigo y me ayudó en el desarrollo de mi proyecto.

Cristian Alejandro Ochoa Medina

Índice de Contenido

Portada.....	i
Certificación	ii
Autoría.....	iii
Carta de autorización.....	iv
Dedicatoria	v
Agradecimiento	vi
Índice de Contenido	vii
Índice de Tablas.....	ix
Índice de Figuras	x
Índice de Anexos.....	xi
1. Título	1
2. Resumen	2
3. Introducción	4
4. Marco Teórico	6
4.1. Técnicas de Investigación Bibliográfica.....	6
4.1.1. Pregunta PICO.....	6
4.1.2. Diagrama PRISMA	6
4.1.3. Herramientas para el cribado de información	6
4.1.4. Herramienta para evaluar la calidad de los estudios	7
4.2. Esclerosis Múltiple	7
4.2.1. Definición.....	7
4.2.2. Signos y Sintomatología.....	8
4.2.3. Diagnóstico.....	8
4.3. Clasificación	9
4.4. Tratamiento.....	9
4.5. Factores de riesgo	9
4.5.1. Factores ambientales	9
4.5.2. Factores Genéticos	10
4.6. Epidemiología.....	10

4.7.	Hipovitaminosis D	10
4.7.1.	Definición.....	10
4.7.2.	Causas y Factores de Riesgo	11
4.7.3.	Epidemiología	11
4.7.4.	Manifestaciones Clínicas.....	11
4.7.5.	Clasificación.....	11
4.7.6.	Vitamina D	12
4.7.7.	Metabolismo de la Vitamina D	12
4.7.8.	Diagnóstico Laboratorial.....	13
4.7.9.	Tratamiento	13
5.	Metodología	15
5.1.	Diseño del Estudio.....	15
5.2.	Criterios de Elegibilidad.....	15
5.3.	Criterios de Inclusión.....	15
5.4.	Criterios de Exclusión	15
5.5.	Fuentes de Información	15
5.6.	Estrategias de Búsqueda y Selección de Estudio.....	15
5.7.	Procesos de Recopilación y Extracción de Datos.....	18
5.8.	Lista de Datos	18
5.9.	Evaluación de la Calidad	18
6.	Resultados	19
7.	Discusión.....	21
8.	Conclusiones	24
9.	Recomendaciones.....	25
10.	Bibliografía.....	26
11.	Anexos.....	32

Índice de Tablas

Tabla 1. Funcionalidad de los linfocitos T y B en la esclerosis múltiple.....	19
---	----

Índice de Figuras

Figura 1. Flujograma para la búsqueda y selección de los estudios siguiendo el modelo PRISMA	17
--	----

Índice de Anexos

Anexo 1. <i>Matriz de características de los estudios incluidos.</i>	32
Anexo 2. <i>Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática.</i>	33
Anexo 3. <i>Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.</i>	34
Anexo 4. <i>Emisión de pertinencia.</i>	35
Anexo 5. <i>Asignación de Director de Trabajo de Integración Curricular.</i>	36
Anexo 6. <i>Certificación de traducción del Abstract.</i>	37

1. Título

La hipovitaminosis D como una variable asociada a la actividad inflamatoria de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple. Revisión sistemática

2. Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante y neurodegenerativa que afecta principalmente a adultos jóvenes; es más prevalente en regiones como Europa, EE. UU, Canadá, Nueva Zelanda y el sur de Australia, mientras que es poco común en Asia y considerada como una patología rara en Latinoamérica. varios estudios demostraron que la vitamina D tiene participación en el crecimiento y diferenciación de las células inmunomoduladores su falta tiene implicaciones en varias enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, intentar comprender mejor este vínculo, podrían desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamiento para esta enfermedad. Se realizó una revisión sistemática para determinar la posible relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de procesos inflamatorios en células T y B en la esclerosis múltiple, la búsqueda se realizó en PubMed, LILACS y SciELO, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión; la depuración de duplicados con los programas Covidence, Rayyan y modelo PRISMA. Se incluyeron un total de 9 estudios; los cuales fueron evaluados con la herramienta JBI obteniendo un riesgo de sesgo bajo. Los resultados obtenidos demostraron una disminución de las células CD4+, IL-17, también se indicó un aumento de TGF- β 1, respecto a los linfocitos B; en 6 estudios no se realizaron pruebas con dichas células. En cuanto a la posible relación entre la hipovitaminosis D con la esclerosis múltiple, considerando el valor de *p* dado por algunos estudios, 3 estudios informaron de esta relación entre las variables, mientras que un estudio no establece dicha relación. Por lo tanto, tener niveles adecuados de vitamina D puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple, así como también reducir el riesgo de tener recaídas de la enfermedad. Hay una relación sustentable entre la vitamina D y la esclerosis múltiple por el potencial que tiene esta vitamina para regular la función inmunológica de las células plasmáticas que puedan llegar a infiltrarse dentro del SNC y promover el desarrollo de un ambiente proinflamatorio.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, linfocito T, linfocito B, vitamina D, hipovitaminosis D

Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease that mainly affects young adults; it is more prevalent in regions such as Europe, the USA, Canada, New Zealand and southern Australia, while it is uncommon in Asia and considered a rare pathology in Latin America. Several studies have shown that vitamin D is involved in the growth and differentiation of immunomodulatory cells; its lack has implications for several autoimmune diseases such as multiple sclerosis; trying to better understand this link could develop new prevention and treatment strategies for this disease. A systematic review was conducted to determine the possible relationship between vitamin D deficiency and the development of inflammatory processes in T and B cells in multiple sclerosis. The search was conducted in PubMed, LILACS and SciELO, after applying the inclusion and exclusion criteria; the debugging of duplicates with the Covidence, Rayyan and PRISMA model programs. A total of 9 studies were included; which were evaluated with the JBI tool, obtaining a low risk of bias. The results obtained showed a decrease in CD4+ cells, IL-17, and an increase in TGF- β 1 was also indicated, with respect to B lymphocytes; in 6 studies, these cells were not tested. Regarding the possible relationship between hypovitaminosis D and multiple sclerosis, considering the p value given by some studies, 3 studies reported this relationship between the variables, while one study did not establish such a relationship. Therefore, having adequate levels of vitamin D can help reduce the risk of developing multiple sclerosis, as well as reduce the risk of having relapses of the disease. There is a sustainable relationship between vitamin D and multiple sclerosis due to the potential that this vitamin has to regulate the immune function of plasma cells that can infiltrate the CNS and promote the development of a proinflammatory environment.

Keywords: Multiple sclerosis, T lymphocyte, B lymphocyte, vitamin D, hypovitaminosis D

3. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una patología desmielinizante e inflamatoria neurodegenerativa que afecta principalmente a adultos jóvenes (Guarnizo et al., 2016). Esta es considerada una enfermedad autoinmune debido a que las células T del sistema inmunitario identifican erróneamente fragmentos de la mielina del propio cuerpo como sustancias extrañas. Esto desencadena una respuesta inmunológica e inflamatoria que produce daño tisular agudo, lo cual contribuye al desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central (Cuevas-García, 2017).

La EM es más prevalente en regiones como Europa, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda y el sur de Australia, pero es poco común en Asia y es considerada como una enfermedad rara en áreas tropicales como América Latina (Correa et al., 2016).

A diferencia de Europa y Norteamérica donde la prevalencia supera los 100 casos por cada 100 mil habitantes, Ecuador tiene una baja prevalencia de EM. Un estudio realizado en 2018 por Correa y cols. en la región andina de Ecuador mostró que las provincias con mayor tasa de EM fueron Pichincha (4,49) y Azuay (4,08), mientras que las de menor tasa fueron Tungurahua (0,97), Cañar (1,68), Carchi (1,55), Cotopaxi (0,64) y Bolívar (0,75) (Correa-Díaz et al., 2019).

Según de Oliveira et al. (2014) varios estudios mostraron que la vitamina D (VD) tiene participación en el crecimiento y diferenciación de las células inmunomoduladoras (macrófagos, células dendríticas, células T y B), la falta de esta participación tiene implicaciones en una variedad de enfermedades autoinmunes como la EM.

La vitamina D la cual es una hormona liposoluble que se puede encontrar de dos formas moleculares como ergocalciferol (Vitamina D-2) y colecalciferol (Vitamina D-3), se sintetiza in vivo cuando la radiación solar ultravioleta B (UVB) interactúa con la molécula precursora, el 7-deshidrocolesterol, en la piel, ya sea de producción endógena o de fuentes dietéticas se transporta posteriormente en la sangre al hígado, donde se hidroxila a 25-hidroxivitamina D que se llega a convertir a la forma metabólicamente activa, $1\alpha, 25$ -dihidroxivitamina D ($1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ D), principalmente en los riñones (Sowah et al., 2017).

Una revisión sistemática de Sowah et al. (2017) con sujetos de diversos orígenes culturales se obtuvieron los siguientes datos sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina D en diferentes grupos poblacionales: trabajadores por turnos (80%), trabajadores de interiores (78%), estudiantes de salud (72%), siendo menor en trabajadores de exteriores (48%).

Para Torres & Nogués (2014), la ubicación geográfica de nacimiento y residencia tiene una conexión con la prevalencia e incidencia de EM. En estos últimos años, a causa de diversos factores como deficiente exposición a la luz solar, escasa ingesta dietética de VD, escaso uso de suplementos y polimorfismos genéticos que modifican el metabolismo de VD, se ha reportado un aumento de la hipovitaminosis D (HVD) a nivel mundial. Un estudio multinacional encontró que la prevalencia de esta deficiencia excede el 70% en países como Corea del Sur, Japón, Turquía y Reino Unido, es mayor al 64% en Alemania y España (Gallego-González et al., 2017). Se realizó la siguiente revisión sistemática con el objetivo de elaborar un consolidado de artículos científicos sobre la hipovitaminosis D y la funcionalidad de los linfocitos T y B en la esclerosis múltiple, establecer la posible relación entre la HVD y la funcionalidad de linfocitos T y B en la esclerosis múltiple mediante el análisis de las fuentes bibliográficas seleccionadas.

El presente estudio puede beneficiar a los pacientes con esta patología. Al comprender mejor dicho vínculo, se podrían desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamiento. Además, los hallazgos aportarían nueva evidencia sobre los factores patogénicos en esta condición a médicos e investigadores. Si se logra dilucidar cómo niveles adecuados de vitamina D modulan la respuesta inmunológica patológica, esto podría conducir a intervenciones con suplementación de vitamina D como terapia complementaria para prevenir brotes o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple.

Por lo tanto, se plantea la siguiente interrogante: ¿La hipovitaminosis D puede estar relacionada en la actividad de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple?

4. Marco Teórico

4.1. Técnicas de Investigación Bibliográfica

4.1.1. *Pregunta PICO*

La herramienta PICO es un formato especializado para formular preguntas de investigación clínica, su nombre se deriva del acrónimo en inglés para los cuatro componentes que la conforman: población, intervención, comparación y resultados (outcomes). La estructuración de preguntas mediante la estrategia PICO mejora la especificidad y claridad conceptual de los problemas a estudiar, además, permite realizar búsquedas bibliográficas que arrojen resultados de mayor calidad y precisión. Al enfocar los objetivos de la investigación, esta herramienta maximiza la localización de información relevante y filtra datos innecesarios. De esta manera, la formulación de preguntas clínicas estructuradas con PICO facilita la toma de decisiones en práctica clínica basada en evidencia (Landa-Ramírez & Arredondo-Pantaleón, 2014).

4.1.2. *Diagrama PRISMA*

La declaración PRISMA 2020 provee una guía para reportar revisiones sistemáticas que evalúan efectos de intervenciones en salud. Es aplicable independientemente del diseño de los estudios incluidos. Conocer PRISMA 2020 es útil al planificar y conducir revisiones sistemáticas, ya que asegura la captura de toda la información recomendada (Figura 1). Para que una revisión sistemática sea valiosa, los autores deben publicar los hallazgos de forma transparente, completa y precisa. Se debe describir el motivo de la revisión, la metodología utilizada y los principales resultados. El cumplimiento de las pautas PRISMA garantiza que los lectores puedan evaluar críticamente la revisión sistemática y determinar su utilidad para la práctica clínica (Page et al., 2021).

4.1.3. *Herramientas para el cribado de información*

4.1.3.1. *Covidence.* Es una aplicación web que facilita la organización de revisiones sistemáticas de la literatura. Esta herramienta trabaja en conjunto con la Biblioteca Cochrane para optimizar el proceso de revisión. Las funcionalidades que ofrece Covidence incluyen: a) detectar estudios duplicados; b) permitir que los revisores realicen su trabajo de manera independiente; c) resolver desacuerdos entre los revisores; d) almacenar los artículos de texto completo; y e) exportar los datos resultantes de la revisión (Fernández-Sánchez et al., 2020).

4.1.3.2. Rayyan. Es una herramienta que procesa archivos de citas bibliográficas extrayendo metadatos como títulos, autores, términos MeSH e idiomas de cada artículo o estudio. Luego, utiliza esos metadatos para rellenar facetas o filtros en su interfaz, lo que permite a los usuarios explorar y filtrar fácilmente los estudios. Además, Rayyan proporciona dos listas predefinidas de palabras clave que probablemente indiquen si un estudio debe incluirse o excluirse, aunque los usuarios pueden modificar estas listas agregando o eliminando palabras clave según sus necesidades. Los usuarios también pueden etiquetar las citas y definir sus propias razones de exclusión, lo que facilita el seguimiento y el intercambio de decisiones durante el proceso de revisión (Ouzzani et al., 2016).

4.1.4. Herramienta para evaluar la calidad de los estudios

4.1.4.1. Riesgo de sesgo en los estudios. Según Alarcón Palacios et al. (2015) el sesgo es una equivocación sistemática o una desviación de la verdad en los resultados, dicha desviación puede ocasionar la sub/sobreestimación de los efectos de una determinada intervención. Por ello se utilizó la herramienta JBI para evaluar la calidad de los estudios calificando el nivel de sesgo como: Bajo (>70%), moderado (50 – 70%), o alto (<50%).

4.1.4.2. Joanna Briggs Institute (JBI). Las revisiones sistemáticas realizadas por la JBI (Joanna Briggs Institute) se basan en el modelo de atención en salud basado en la evidencia, el cual no se enfoca únicamente en la eficacia, sino que busca fundamentar la práctica clínica en la mejor evidencia disponible. Este modelo es adaptable a los diversos orígenes de los problemas de salud y utiliza una extensa gama de metodologías de investigación para dar lugar a evidencia relevante sobre el tema en cuestión (dos Santos et al., 2018). El rigor y la calidad de una revisión sistemática, así como la solidez de sus recomendaciones, dependen del grado en que se sigan métodos científicos estrictos durante el proceso de revisión. Estos métodos explícitos y rigurosos son los que diferencian a las revisiones sistemáticas de las revisiones tradicionales de literatura, ya que permiten minimizar el riesgo de errores y sesgos (Moola et al., 2015).

4.2. Esclerosis Múltiple

4.2.1. Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central causada por una respuesta autoinmune anormal. Lo cual provoca inflamación focalizada con infiltración de células inmunes como linfocitos en el cerebro y médula espinal. Lo cual lleva, con el tiempo, a daño en la mielina y los axones nerviosos. Estos procesos inflamatorios y de

daño neural ocurren desde etapas tempranas de la enfermedad, acumulándose progresivamente y resultando en discapacidad creciente (López Méndez & Sosa Henríquez, 2015).

4.2.2. Signos y Sintomatología

Los síntomas y signos de la esclerosis múltiple dependen de la localización de las lesiones desmielinizantes, las cuales pueden ocurrir a lo largo de todo el sistema nervioso central. Estas lesiones muestran predilección por ciertas áreas como los ventrículos cerebrales, nervio óptico, tronco encefálico, cerebelo y médula espinal. Esto provoca varios síntomas neurológicos como debilitamiento, parestesias, problemas de visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblores, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesia, alteraciones emocionales, deterioro cognitivo entre otros síntomas (Fernández et al., 2015).

4.2.3. Diagnóstico

4.2.3.1. Diagnóstico Laboratorial. Los biomarcadores con valor pronóstico en sangre periférica. Son los siguientes: 1. Anticuerpos anti-VEB: están presentes en más del 90% de la población general y en el 99% de los pacientes con EM, su ausencia debería poner en cuestión el diagnóstico. 2. Neurofilamentos: son componentes principales del esqueleto axonal neuronal. La subunidad ligera del neurofilamento es la proteína que podría usarse como biomarcador en sangre. Los niveles elevados de neurofilamentos se asocian con una mayor carga lesional en resonancia magnética cerebral (Povedano Margarit et al., 2019).

Biomarcadores con valor pronóstico en líquido cefalorraquídeo: 1. Bandas oligoclonales de tipo IgG: la positividad de estas bandas oligoclonales predice la conversión de un SCA a EM; 2. Cadenas ligeras libres de las inmunoglobulinas: la utilidad de medir las cadenas ligeras libres kappa de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo han demostrado que la detección de cadenas kappa libres en LCR tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de esclerosis múltiple; 3. Bandas oligoclonales de tipo IgM: no son un marcador diagnóstico de esclerosis múltiple, sin embargo, identifican a aquellos pacientes que después de presentar un síndrome clínico aislado (SCA) tendrán una conversión temprana a esclerosis múltiple; 4. Chitinasa 3-like 1: niveles elevados predicen la conversión de un síndrome clínico aislado (SCA) a esclerosis múltiple clínicamente definida. Además, los valores altos de esta proteína se asocian a un desarrollo más rápido de la discapacidad (Povedano Margarit et al., 2019).

4.2.3.2. Diagnóstico Clínico. Los criterios de McDonald (clínicos e imagenológicos) para el diagnóstico de la enfermedad consideran el número de brotes clínicos, el número de lesiones demostradas por medio de la imagen por resonancia magnética, por la

diseminación en espacio y en tiempo y la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (Castillo Lara, 2023). El diagnóstico de la EM necesita de la demostración de diseminación en espacio (DIS) y en tiempo (DIT) del proceso inflamatorio. Existen dos formas de demostrarlo los DIS: Con la presencia de una lesión nueva en T2 o que se realce con gadolinio respecto a la RM basal y la presencia simultánea de lesiones que se realzan y no se realzan con gadolinio. Dichos criterios ayudan a obtener un diagnóstico temprano de la EM y aclarar de forma más precisa las formas progresivas primaria (*Río & Montalbán, 2014*).

4.3. Clasificación

- Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR): caracterizada por recaídas con estabilidad de la discapacidad neurológica entre episodios (Correa-Díaz et al., 2019).
- Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva (EMSP): caracterizada por tener un patrón remitente-recurrente al inicio de la enfermedad, seguido de un cuadro clínico progresivo (definido como el constante aumento de la discapacidad neurológica, independientemente de las recaídas) (Correa-Díaz et al., 2019).
- Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva: que se caracteriza por tener un patrón progresivo desde el inicio de la enfermedad (Correa-Díaz et al., 2019).

4.4. Tratamiento

El tratamiento con fármacos incluye a cuatro áreas de intervención:

- Tratamiento modificador de la enfermedad: su objetivo es disminuir la cantidad e intensidad de brotes, así como también la reducción y/o retraso de la discapacidad y lesiones notables mediante RM (Arteaga et al., 2020).
- Tratamiento a sintomatología: tratamiento dirigido a los síntomas derivados de las lesiones en el SNC como debilidad, espasticidad, dolor, disfunción vesical e intestinal, ataxia y/o temblores, déficit cognitivo, entre otros (Arteaga et al., 2020).
- Tratamiento a recaídas o brotes: actúa orientado a los síntomas agudos como respuesta inmune del organismo (Arteaga Noriega et al., 2020).
- Tratamiento rehabilitador: está orientado en preservar o mejorar la funcionalidad del paciente y por ende busca su bienestar general y mejor calidad de vida (Arteaga et al., 2020).

4.5. Factores de riesgo

4.5.1. Factores ambientales

Existen factores ambientales que aumentan el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. Entre ellos se encuentran la deficiencia de VD, asociada a menor exposición solar y producción natural en pieles más oscuras; la dieta; la obesidad en la niñez y el tabaquismo. Los factores más destacados son los bajos niveles de VD, relacionados con poca luz solar, y el tabaquismo. Por ello, la investigación ha identificado varios factores ambientales que pueden desempeñar un rol en el desarrollo de esclerosis múltiple, especialmente la deficiencia de VD y el hábito de fumar. Controlar estos factores ambientales podría ayudar a reducir el riesgo de padecer la enfermedad (Thompson et al., 2018).

4.5.2. Factores Genéticos

La fuerte agregación familiar y el decreciente riesgo conforme disminuye el parentesco, evidencian el importante papel de los factores genéticos en la esclerosis múltiple. La región HLA del cromosoma 6 se ha asociado al desarrollo de cientos de enfermedades humanas, incluyendo la mayoría de los trastornos autoinmunes. Se estima que el locus HLA representa entre el 20 y 30% de la susceptibilidad genética a esclerosis múltiple, según valores de alelos HLA compartidos entre hermanos. Los estudios familiares y genéticos muestran que variantes hereditarias en el HLA y otros genes contribuyen sustancialmente al riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (Thompson et al., 2018).

4.6. Epidemiología

La esclerosis múltiple tiene una prevalencia estimada de 50 a 300 casos por cada 100.000 habitantes. Se calcula que alrededor de 2,3 millones de personas en el mundo viven con esta enfermedad. En términos generales, la prevalencia de esclerosis múltiple incrementa conforme se aleja del ecuador. La enfermedad es más común en regiones habitadas por poblaciones del norte de Europa. No obstante, este efecto se modifica dependiendo de dónde hayan vivido estos individuos durante los primeros años de vida. En resumen, la prevalencia global de la esclerosis múltiple tiende a ser mayor en latitudes alejadas del ecuador, con algunas excepciones. El lugar de residencia temprana también modifica el riesgo en poblaciones propensas como las del norte de Europa (Thompson et al., 2018)

4.7. Hipovitaminosis D

4.7.1. Definición

La deficiencia de VD puede tener varias causas, entre ellas se encuentra el consumo de una dieta que no aporta cantidades adecuadas de esta vitamina, otra posible causa es un aumento en el catabolismo o degradación de la VD en el organismo. También puede haber una producción deficiente de VD en la piel, a pesar de una exposición solar apropiada. Finalmente,

la exposición insuficiente a la radiación ultravioleta proveniente de la luz solar, necesaria para la síntesis cutánea de VD, puede llevar a niveles inadecuados de esta vitamina (Wimalawansa, 2018)

4.7.2. Factores de Riesgo

Entre las causas están la cantidad de exposición a los rayos UV-B que toma cada persona la cual varía según la hora del día, la estación, la latitud, la altitud, la ropa, el uso de protector solar, la pigmentación de la piel y la edad. La edad complica aún más la exposición adecuada a la luz solar, una dieta baja en alimentos ricos en vitamina D también puede provocar una deficiencia, así como la malabsorción de vitamina D puede deberse a trastornos que afectan el tracto gastrointestinal (Pfothenauer & Shubrook, 2017). Los factores de riesgo identificados de manera reiterada en la literatura como causantes de hipovitaminosis D son: fototipo de piel oscura, baja exposición al sol, falta de ejercicio físico, latitud $>40^\circ$, las estaciones de invierno y primavera (Blarduni et al., 2021).

4.7.3. Epidemiología

En los últimos años se ha visto que en todo el mundo hay muchos casos de falta de VD en la gente. Los estudios dicen que entre el 50 y el 92% de las personas tienen bajos niveles de esta vitamina, dependiendo del lugar. Esto pasa por varias razones: la gente no se expone lo suficiente al sol, no come bien, no toma suplementos vitamínicos, etc. También se descubrió que algunos cambios genéticos hacen que el cuerpo no use bien la VD, y esto lleva a varias enfermedades. La falta de VD es un gran problema de salud en todo el mundo. Afecta a gente de todas las edades, sobre todo en países que están en latitudes altas, lejos del ecuador. Además, se ve que los adultos mayores tienen con más frecuencia niveles bajos de VD (Gallego-González et al., 2017).

4.7.4. Manifestaciones Clínicas

Se pueden presentar manifestaciones vagas que incluyen dolor en las articulaciones que soportan peso, espalda, muslos y/o pantorrillas, dificultad para caminar y/o subir escaleras, o correr y calambres musculares. Estas manifestaciones pueden pasar desapercibidas durante largos periodos (Soliman et al., 2014).

4.7.5. Clasificación

La clasificación en función a los niveles de VD Cucalón et al. (2019), menciona que hay un nivel de suficiencia cuando el valor de 25(OH)D es de 30 – 50 ng/mL, insuficiencia en 20 – 30 ng/mL y por último deficiencia de VD en rangos <20 ng/mL.

4.7.6. Vitamina D

4.7.6.1. Funciones. La VD tiene como función principal regular el metabolismo óseo y los niveles de calcio y fósforo. Promueve la absorción intestinal y renal de calcio, así como la mineralización ósea, manteniendo niveles adecuados de calcio y hormona paratiroidea (PTH). Su deficiencia se asocia tradicionalmente a osteomalacia y debilidad muscular en adultos. Además, la VD juega un rol clave en las defensas contra infecciones, reforzando la actividad antimicrobiana y modulando la respuesta inflamatoria. En resumen, la VD es esencial para la homeostasis de calcio, la salud ósea y la función muscular, así como para la inmunidad contra patógenos (*Sánchez Ruiz & Aguilar Rebolledo, 2021*).

4.7.6.2. Fuentes de Vitamina D. La principal fuente de VD es la exposición a la luz solar, que depende del fototipo de piel ya que los niveles de melanina determinan la capacidad de producir VD. Las recomendaciones para prevenir cáncer de piel, como evitar el sol, usar ropa protectora y bloqueador solar, han resultado en deficiencia de VD en la población. Dichas medidas, si bien buscan prevenir el cáncer cutáneo, han llevado al problema creciente de hipovitaminosis D. Es necesario encontrar un equilibrio entre la exposición solar adecuada para la síntesis de VD y la protección contra el cáncer de piel (*López & Sosa, 2015*).

4.7.6.3. Vitamina D en el Sistema Inmunitario. La VD, en su forma activa 1,25-dihidroxitamina D, mejora la inmunidad innata al estimular la función de los macrófagos. Incrementa su capacidad quimiotáctica y fagocítica, así como la producción de catelicidinas antibacterianas. Indirectamente, promueve el cambio de los linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 17 (Th17) a un fenotipo Th2, lo reduce la secreción de citocinas proinflamatorias por Th1 y Th17, y aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias por Th2 (*Gómez-Piña, 2020*).

Es conocido que existe una relación entre niveles deficientes de VD y diversas enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico. Asimismo, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con otras patologías que incluyen diabetes, obesidad, diferentes tipos de cáncer e infecciones. Por ello se reconoce ampliamente que las concentraciones bajas de VD están vinculadas a un mayor riesgo de desarrollar estas y otras enfermedades, especialmente las de carácter autoinmune (*Gómez-Piña, 2020*).

4.7.7. Metabolismo de la Vitamina D

La VD es un micronutriente cuyo precursor (7-dehidrocolesterol) es sintetizado por nuestro organismo y depende de la exposición a la luz solar, en particular de la radiación

ultravioleta B, para ser transformada en el precursor de la forma biológicamente activa de esta vitamina el colecalciferol. Este compuesto inicial deber ser procesado en el hígado para convertirse en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) mediante la acción de la enzima 25 vitamina D hidroxilasa, posteriormente, en el riñón, la enzima 25-hidroxivitamina D 1 α hidroxilasa se metaboliza a su forma activa (1,25 (OH)2D). Es importante destacar que, al ser un proceso el cual depende de la exposición solar, adquiere mayor relevancia en países con latitudes variadas, existe evidencia que el déficit aumenta progresivamente al alejarse geográficamente de la línea del Ecuador y más aún al considerar la variación estacional (Torres & Nogués, 2014).

4.7.7.1. Ergocalciferol (Vitamina D-2). La vitamina D2 puede encontrarse, principalmente, en los alimentos de origen vegetal. La vitamina D3 se sintetiza por la acción de los rayos ultravioleta en la piel (longitud de onda entre 290 y 310). Algunos expertos recomiendan que una exposición solar de 5 a 30 minutos (entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde) al día o al menos dos veces a la semana estimula la síntesis adecuada de vitamina D para mantener concentraciones normales (*Valladares-García & Halabe-Cherem, 2021*).

4.7.7.2. Colecalciferol (Vitamina D-3). La vitamina D3 inicia su proceso de síntesis en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, mediante el efecto de los rayos ultravioleta en éste. Este efecto rompe el anillo B para formar pre-D3. Este último se isomeriza a vitamina D3 (mediante un rearrreglo térmico) o, en su defecto, con el efecto continuo de los rayos ultravioleta forma lumisterol o taquisterol. Estos últimos son productos inertes (*Valladares-García & Halabe-Cherem, 2021*).

4.7.8. Diagnóstico Laboratorial

Medir los niveles de 25(OH) vitamina D en la sangre es la mejor manera de saber las reservas de VD en el cuerpo. Esto permite diagnosticar y monitorear la deficiencia de VD. Aunque dicha deficiencia es común, hacer este examen de sangre para 25(OH)D es costoso (Valero Chávez et al., 2016).

Una de las técnicas usadas para medir los niveles de VD, la cual es considerada en la actualidad como el estándar de referencia, es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Una alternativa es el radioinmunoanálisis el cual, aunque se correlaciona bien con la LC-MS/MS, no es tan precisa como esta (Donoso & Román, 2016).

4.7.9. Tratamiento

Una de las técnicas usadas para medir los niveles de VD, la cual es considerada en la actualidad como el estándar de referencia, es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría

de masas en tándem (LC-MS/MS). Una alternativa es el radioinmunoanálisis el cual, aunque se correlaciona bien con la LC-MS/MS, no es tan precisa como esta (Donoso & Román, 2016).

5. Metodología

5.1. Diseño del Estudio

Revisión sistemática de literatura

5.2. Criterios de Elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se realizaron a través del formato PICO (P. Population, I. Intevention, C. Comparation, O. Outcome) sobre la pregunta de investigación planteada de la siguiente manera:

Población: Personas con esclerosis múltiple

Intervención: No aplica

Comparación: No aplica

Resultados: Determinar la asociación entre niveles deficientes de vitamina D y el desarrollo de procesos inflamatorios en células T y B en la esclerosis múltiple.

5.3. Criterios de Inclusión

- Artículos publicados desde enero del 2014 hasta el 2024 en revistas indexadas
- Publicaciones en el idioma inglés
- Artículos de libre acceso
- Artículos con texto completo

5.4. Criterios de Exclusión

- Artículos que no ayuden a cumplir los objetivos

5.5. Fuentes de Información

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos: Lilacs, PubMed y SciELO.

5.6. Estrategias de Búsqueda y Selección de Estudio

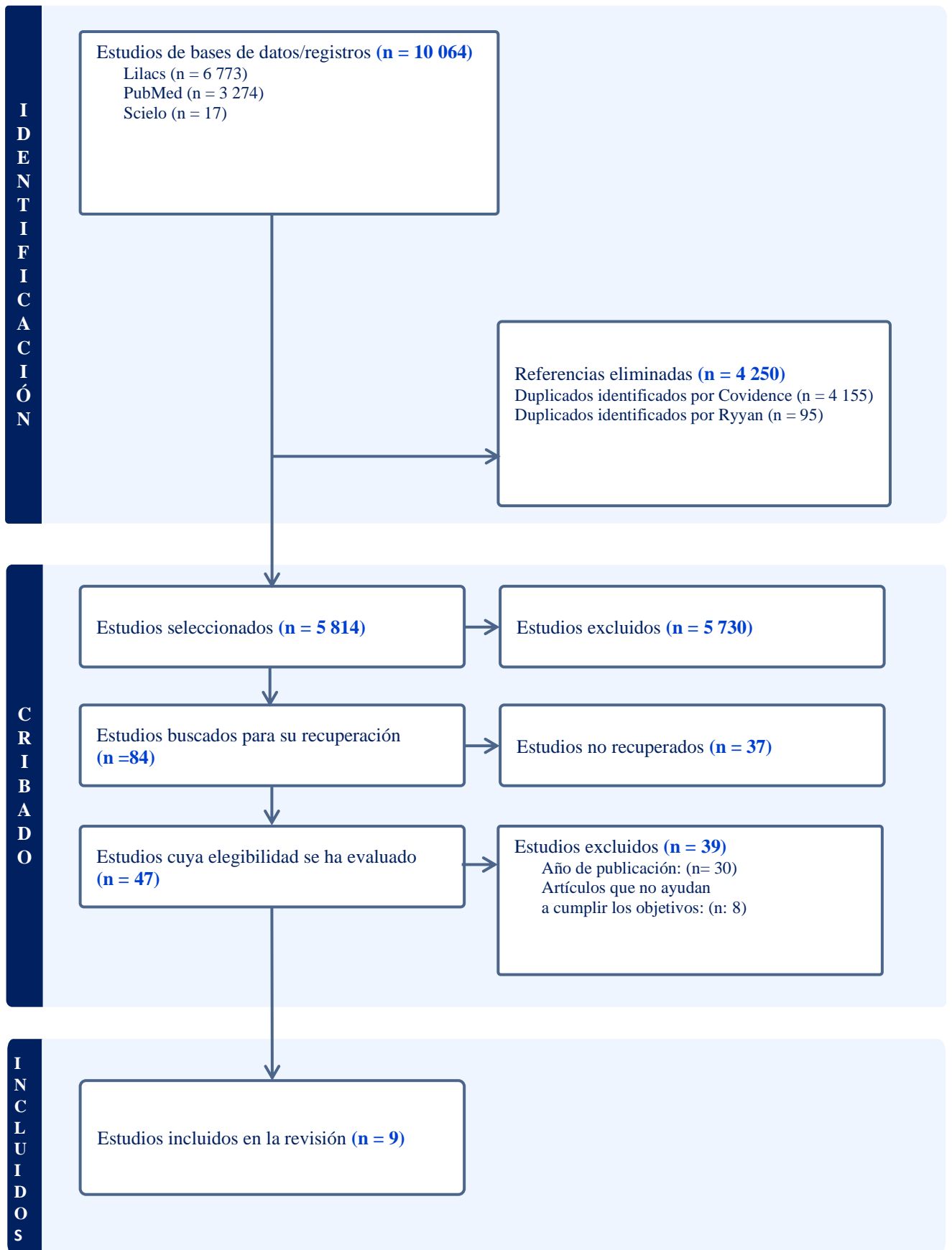
La búsqueda de información se realizó usando el método prisma (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), lo que garantizó una revisión sistemática útil y precisa que abordará por que se ha realizado la investigación, que se ha desarrollado y que se ha encontrado (Page et al., 2021). Para realizar la indagación de la información se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings) “Multiple sclerosis”, “Vitamin D Deficiency”, “Vitamin D”, “Inflammation”, “T-Lymphocyte”, “B-Lymphocyte”; estos fueron asociados a través del operador booleano AND. Las combinaciones de búsqueda fueron:

- (Multiple sclerosis) AND (Vitamin D Deficiency)
- (Multiple sclerosis) AND (Vitamin D)
- (Multiple sclerosis) AND (Vitamin D Deficiency) AND (Inflammation)
- (Multiple sclerosis) AND (Vitamin D Deficiency) AND (T-Lymphocyte)

- (Multiple sclerosis) AND (Vitamin D Deficiency) AND (B-Lymphocyte)
- (Multiple sclerosis) AND (B-Lymphocyte) AND (T-Lymphocyte)

Se obtuvo de las bases de datos PubMed (3 274), Lilacs (6 773), SciELO (17) un total de 10064 estudios. Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence para la eliminación de duplicados y Rayyan para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado y realizar el resto de las etapas de cribado. Después de depurar y eliminar los duplicados, se identificaron 5814 estudios. Posteriormente, se recuperó en total 84 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 47 estudios a texto completo que se analizaron para su elegibilidad. Después de analizar los artículos completos, 38 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n = 9) fueron seleccionados para esta revisión **(Figura 1)**.

Figura 1. Flujograma para la búsqueda y selección de los estudios siguiendo el modelo PRISMA



5.7. Procesos de Recopilación y Extracción de Datos

Con la lista final de los artículos seleccionados, se extrajo la información más importante, para elaborar una tabla de extracción de datos (**Anexo 1**) donde se registraron las principales características de cada artículo, como: título, autor, año de publicación, tipo de estudio, población de estudio, URL/DOI, esto permitió recopilar la información sistematizada para su análisis posterior. De los nueve artículos incluidos para esta investigación, 5 fueron revisiones narrativas, 2 revisiones sistemáticas, 1 estudio experimental, 1 estudio de casos y controles. Los 9 artículos incluidos fueron publicados en inglés. El 11% de estudios son del año 2016, 2022 y 2023, mientras que un 33% son de 2019 y 2020.

5.8. Lista de Datos

Las variables seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos planteados fueron: Esclerosis múltiple, linfocitos/células, vitamina D

5.9. Evaluación de la Calidad

- **Riesgo de sesgo entre los estudios**

Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de los estudios incluidos en este análisis mediante la herramienta JBI. La evaluación de la calidad de los estudios está detallada en el **Anexo 2**. En total, se evaluaron 9 estudios para determinar su calidad metodológica. Todos los estudios fueron calificados con una calidad moderada/alta, lo que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados garantizando así la integridad de los hallazgos obtenidos.

6. Resultados

En la Tabla 1 se muestra la funcionalidad de los linfocitos T y linfocitos B. En todos los estudios se reportó de manera general una disminución de las células CD4+, IL-17. Los estudios de Berezowska (2019), Walawska-Hrycek (2021) presentaron un aumento de IL-10 y Feki (2023) obtuvo una disminución de la IL-10. Respecto a los linfocitos B, en 6 estudios no se realizaron pruebas con dichas células o los cambios no fueron significativos; por el contrario, un estudio da como resultado una inhibición del TNF, disminución de células B y el aumento de TNF- α .

Además, un indicador diferente que se menciona en el estudio de Yeh (2020) es la disminución del IFN- γ , Berezowska (2019) reporta aumento de TGF- β 1, mientras que, Walawska-Hrycek (2021) indicó un aumento de TGF- β 1 e IFN- γ . En todos los estudios se vieron afectados los linfocitos T presentando una disminución, mientras que, para los linfocitos B, la información es escasa.

Tabla 1. Funcionalidad de los linfocitos T y B en la esclerosis múltiple

N°	Autor/es	Año de publicación	Resultados		
			Linfocitos T	Linfocitos B	Otros indicadores
1	Arneth, B.	2019	No se reportó	Inhibición de TNF	
2	Sotirchos et al.	2016	↓ células T CD4+ de memoria efectora ↑ células T CD4+ vírgenes ↓ células T IFN- γ +CD4+ e IFN- γ +IL-17+CD4+	No se realizó	
3	Wasnik et al.	2020	Diferencias no significativas % CD4 + IL-17 + y CD4 + IFN- γ +	No se realizó	
4	Bartosik-Psujek, H., & Psujek, M.	2019	↓ Células T CD4 (IL-17) ↓ Células T CD4 memoria efectora	No se reportaron cambios	
5	Yeh et al.	2020	↓ proliferación células T ↓ células Th1 y Th17 ↓ % IL-17+ CD4+, CD161+ CD4+ ↓ % IL-4, CD3+ CD8- ↑ % CD4+ IL-10+	Sin cambios significativos	↓ IFN- γ
6	Galoppin et al.	2022	↓ proliferación de células T CD4+,	↓ células B	↓ citocinas proinflamatorias ↑ citocinas antiinflamatorias
7	Feki et al.	2023	↓ IL10	↑ TNF- α	
8	Berezowska et al.	2019	↓ IL-17 ↑ IL-10	No se realizó	↑ TGF- β 1
9	Walawska-Hrycek et al.	2020	↑ IL-10	No se realizó	↑ IFN- γ ↑ TGF- β 1

Nota. Disminución (**↓**); Aumento (**↑**); Factor de Necrosis Tumoral alfa (**TNF- α**); Cluster of Differentiation (**CD**); Interferón gamma (**IFN- γ**); Interleucina (**IL**); Factor de crecimiento transformante beta (**TGF- β 1**); T helper 1 (**Th1**); T helper 17 (**Th17**)

En la Tabla 2 se observa la posible relación entre la HVD con la EM, considerando el valor de p el cual indica la importancia del resultado para lo cual se obtuvo que 3 estudios Sotirchos (2016), Walawska-Hrycek (2021) y Feki (2023) presentaron que hay una relación entre estas dos variables. Pero el estudio de Wasnik (2020) reporta un valor p mayor a 0,05 por lo que no hay una relación en este estudio, el resto de estudios no mencionan sobre esta posible relación. Se aceptan los valores $p \leq 0,05$ porque se está rechazando la hipótesis nula.

Tabla 2. Posible relación entre hipovitaminosis D y la EM

Nº	Autor	Año publicación	Valor p	Relación
1	Sotirchos et al.	2016	$p = 0,016$	Si hay relación
2	Wasnik et al.	2020	$p = 0,06$	No hay relación
3	Walawska-Hrycek et al.	2021	$p = 0,001$	Si hay relación
3	Feki et al.	2023	$p = 0,002$	Si hay relación

7. Discusión

Los efectos inmunomoduladores de la VD para Wimalawansa (2023), implica la activación de las células inmunes como las células T, B, macrófagos y células dendríticas, así como una mayor producción de péptidos antimicrobianos y anticuerpos neutralizantes. Controla la autoinmunidad al suprimir la inmunidad adaptativa a través de la actividad de los linfocitos T y B, por lo cual la HVD aumenta la vulnerabilidad a enfermedades y trastornos inflamatorios con un elemento autoinmune como la EM.

De acuerdo a los resultados expuestos, la disminución de las células T CD4⁺ de memoria efectora y de IL-17 tienen relación con lo que mencionan Carlberg & Mycko, niveles adecuados de VD circulante deberían prevenir la activación de los linfocitos autorreactivos, este efecto se observa en la reducción de niveles de IL-17 y aumento en las concentraciones de IL-10, que son las principales citoquinas producidas. Por lo tanto, la mejora de la concentración de 25(OH)D₃ es una menor destrucción de la barrera hematoencefálica, menor inflamación crónica y mayor tolerancia inmunológica. Estos datos son similares a los resultados de la presente revisión, a excepción del estudio de Feki (2023) con resultados contradictorios; es decir, reporta una disminución de IL-10, lo cual podría explicarse por las características patológicas de la enfermedad durante su progresión, ya que los procesos inflamatorios y restauradores pueden ocurrir simultáneamente en el SNC.

En el informe de Feki (2023) se presentó un aumento del TNF- α debido a que, durante la EM las células B y/o las células plasmáticas producen citoquinas proinflamatorias que contribuyen en la patogénesis de la EM sobre la barrera hematoencefálica al aumentar la permeabilidad endotelial, lo cual es corroborado también por Cuevas (2017b), al afirmar que el TNF- α altera directamente la membrana neuronal afectando su estructura e interfiriendo con la funcionalidad de las neuronas lo cual induce su apoptosis. Brütting (2021), confirma que la VD ayuda a los mediadores antiinflamatorios y disminuir los niveles de TNF- α , IL1 β , IL-6, IL-8 e IL-17, esta regulación de las células inmunitarias y las citocinas respaldan la hipótesis que la deficiencia de VD puede modular la progresión de la EM.

El estudio de Sundström & Salzer (2015), menciona que la estimulación con VD las células producen menos citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-12, TNF) y un aumento de IL-10 con menos diferenciación de células Th1 y Th17, esto se vincula con el resultado obtenido en este estudio que es la disminución de las células Th1 y Th17. Cuevas-García et al. (2018) y Flores-Alvarado et al. (2015), aluden que las células Th17 pueden desplazarse a través de la BHE, donde secretan IL-17 en el parénquima cerebral lo cual contribuye en la inflamación y lesión del cerebro de individuos con EM; además, algunos pacientes pueden presentar un perfil

dominante de Th1 o Th17, lo cual impactará tanto en el tratamiento como en la localización de las lesiones, un predominio de Th17 se caracteriza por la infiltración de T CD4+ y macrófagos en el cerebro, mientras que, el predominio del perfil Th1 produce lesiones localizadas. Por lo tanto, la VD puede modular los linfocitos T y promover el cambio del fenotipo Th1 al fenotipo antiinflamatorio Th2, también inhibe la diferenciación de las células T en Th17. Sustentando esto Miclea et al. (2020), menciona que la VD actúa sobre las células T CD4+ (Th1, Th17, células Treg) inhibiendo su proliferación y la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-17, IFN- γ) y estimulando la secreción de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10). Además, demostró una mayor proporción de células T CD4 + de memoria central y células T CD4 + vírgenes, pero una disminución en la proporción de células T CD4 + de memoria efectoras.

Otro resultado en que se encuentra un contraste es el IFN- γ donde el estudio de Yeh (2020) que reporta una disminución, mientras que, Walawska-Hrycek (2020) informa un aumento en este parámetro ante esto Cuevas-García et al. (2018), indica que es difícil determinar su rol ya que, actúa sobre varios tipos celulares y tiene tanto propiedades pro y antiinflamatorias que pueden llegar a depender del microambiente al que se encuentra expuesto, por lo cual esta diferencia en los resultados puede ser ocasionado porque al compartir ambas propiedades en caso de ser proinflamatorias para ser beneficioso debería haber una reducción de estas, pero en caso de ser antiinflamatorias lo mejor sería un aumento del IFN- γ . Adicionalmente el microambiente al que puede estar expuesto es variable dado que, en la aparición de la enfermedad, se presentara un ambiente diferente a una recaída de la misma.

En cuanto al TGF- β dos estudios presentador el mismo resultado un aumento de este parámetro, para C. F. Cuevas-García et al. (2018), El TGF- β 1 está presente en el sistema inmune, en condiciones normales, la presencia de TGF- β suprime la activación y diferenciación de las células T, incluso en presencia de aquellas citocinas promotoras de Th1, tales como la IL-12. Esto es respaldado por Lazibat et al. (2018), menciona que el TGF- β tiene propiedades antiinflamatorias, sin embargo, cuando se encuentra en el ambiente inflamatorio, cerca de la citoquina proinflamatoria IL-6, el TGF- β cambia las características funcionales y actúa sinérgicamente induciendo la formación de células Th17 de forma proinflamatoria.

Referente a la posible relación presentada en la Tabla 2., Gombash (2022) menciona que un estudio midió directamente las concentraciones circulantes de 25(OH)D3 en individuos que sirvieron en el ejército de los EE. UU., y concluyó que el nivel sérico de 25(OH)D3 es un predictor importante de su riesgo de desarrollar EM, estudios epidemiológicos (latitud, migración, antecedentes de exposición a la luz solar, ingesta de VD y concentración sérica de VD) contribuyen a la hipótesis de que la VD, tiene un efecto protector contra el desarrollo de

la EM. De igual manera Gandhi (2021) fundamenta esta relación basándose en el estudio realizado por Ascherio et al., donde observó una progresión más lenta de la enfermedad y una menor actividad de la EM en aquellos con niveles altos de 25(OH)D, mientras que, el pronóstico fue malo entre los que tenían niveles bajos de 25(OH)D cuando comenzó la EM, prediciendo que la VD era un poderoso determinante de la progresión y actividad de la enfermedad a largo plazo.

Rolf (2016) considera que el estado de la VD no solo es importante en el desarrollo de la EM, sino que también puede influir en el curso de la enfermedad. Varios estudios han demostrado asociaciones de los niveles séricos de 25(OH)D con la actividad de la enfermedad de EM.

Limitaciones

En la presente revisión sistemática las limitaciones que se tuvieron fue la falta de datos en algunos artículos en cuanto a los linfocitos B, ya que, la información no era numerosa o los resultados que se obtenían no eran significativos. Se tuvo otra limitación la cual fue que no todos los artículos presentaban el valor p (significancia).

8. Conclusiones

- La VD se considera un potencial agente protector en la EM. Diversos estudios han investigado sus efectos, obteniendo resultados prometedores. Se ha observado que la VD influye positivamente en los linfocitos T, promoviendo la secreción de sustancias antiinflamatorias y reduciendo su infiltración. Esto contribuye a disminuir el ambiente inflamatorio característico de la enfermedad. Respecto a los linfocitos B, la evidencia sugiere que la VD también podría modular su actividad inflamatoria, aunque se requieren más investigaciones para determinar con precisión su impacto en este aspecto de la EM.
- Mantener niveles adecuados de VD puede ayudar a disminuir el riesgo de desarrollar EM, así como también reducir la frecuencia de exacerbaciones de esta enfermedad. Hay una relación sustentable entre la VD y la EM basada en la capacidad que tiene esta vitamina para regular la función inmunológica de las células plasmáticas que podrían llegar a infiltrarse en el SNC y promover el desarrollo de un ambiente proinflamatorio. La VD favorece la proliferación de Th2 las cuales van a producir un efecto antiinflamatorio. Ante esto se puede decir que esta relación respalda la hipótesis de que una deficiencia de vitamina D podría influir negativamente en la evolución de la EM.

9. Recomendaciones

- Para futuras investigaciones sobre este tema se podría ampliar los criterios de inclusión, tomar en cuenta artículos cuyo acceso es de paga para poder obtener más información, ampliar la búsqueda de información en otros idiomas.
- Agregar más términos MeSH que tengan relación con el tema y elaborar más combinaciones con dichos términos, realizar una búsqueda exhaustiva utilizando más bases de datos.

10. Bibliografía

- Alarcón Palacios, M., Carlos Ojeda Gómez, R. C., Ticse Huaricanha, I. L., & Cajachagua Hilario, K. (2015). Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo. *Revista Estomatológica Herediana*, 25(4), 304–308.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552015000400008
- Arneth, B. M. (2019). Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1517-1>
- Arteaga Noriega, A., Cortés Álvarez, E. A., Castro Álvarez, J. F., & Gutiérrez Vagas, J. A. (2020). Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(2), 140–159.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969799001>
- Bartosik-Psujek, H., & Psujek, M. (2019). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. In *Neurologia i Neurochirurgia Polska* (Vol. 53, Issue 2, pp. 113–122). Via Medica. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0015>
- Berezowska, M., Coe, S., & Dawes, H. (2019). Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20061301>
- Blarduni Cardón, E., Arrospide, A., Ángulo Ugarte, H., Urrutia Etxebarria, I., Castaño González, L., Etxebarria, I., Mar, J., & Grupo Goivide. (2021). La dieta como factor de riesgo de hipovitaminosis D en la población pediátrica española. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 13(4), 122–129.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2021000400004>
- Brütting, C., Stangl, G. I., & Staeger, M. S. (2021). Vitamin D, Epstein-Barr virus, and endogenous retroviruses in multiple sclerosis - facts and hypotheses. *Journal of Integrative Neuroscience*, 20(1), 233–238. <https://doi.org/10.31083/J.JIN.2021.01.392>
- Carlberg, C., & Mycko, M. P. (2023). Linking Mechanisms of Vitamin D Signaling with Multiple Sclerosis. *Cells*, 12(19). <https://doi.org/10.3390/cells12192391>
- Castillo Lara, R. A. (2023). Criterios de McDonald y MAGNIMS en esclerosis múltiple. *Neurologia, Neurocirugía y Psiquiatría*, 51(2), 44–45. <https://doi.org/10.35366/113401>

- Correa, E., Paredes, V., & Martínez, B. (2016). Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 2. <https://doi.org/10.1177/2055217316666407>
- Correa-Díaz, E. P., Jácome-Sánchez, E. C., Torres Herrán, G. E., Buestán Zumba, M. E., Altamirano-Brito, M. B., Caiza-Zambrano, F. J., Ortega Heredia, A. D., Sánchez Cedillo, V. T., Rodríguez-Díaz, R. J., Jiménez Zambrano, J. A., & García-Castillo, M. A. (2019). El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología 59 Rev. Ecuat. Neurol*, 28(2). <https://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2019/10/2631-2581-rneuro-28-02-00059.pdf>
- Cucalón Arenal, J. M., Blay Cortés, M. G., Zumeta Fustero, J., & Blay Cortés, V. (2019). Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Medicina General y de Familia*, 8(2), 68–78. <https://doi.org/10.24038/mgyf.2019.014>
- Cuevas-García, C. (2017a). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Revista Alergia México*, 64(1), 76–86. <https://doi.org/https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.253>
- Cuevas-García, C. (2017b). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Revista Alergia México*, 76(86), 64–1. <http://www.revistaalergia.mx>
- Cuevas-García, C. F., Segura-Méndez, N. H., & Herrera-Sánchez, D. A. (2018). Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. In *Gaceta Medica de Mexico* (Vol. 154, Issue 5, pp. 588–597). Academia Nacional de Medicina. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003407>
- de Oliveira, V., Muller Lara, G., Dutra Lourenço, E., Boff, B. D., & Zirbes Stauder, G. (2014). Influencia de la vitamina D en la salud humana. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 48(3).
- Donoso M., R., & Román V., J. (2016). Vitamina D: ¿qué es lo que debe saber un traumatólogo? *Revista Chilena de Ortopedia y Traumatología*, 57(2), 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.rchot.2016.07.004>
- dos Santos, W. M., Secoli, S. R., & Püschel, V. A. de A. (2018). The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26, e3074. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2885.3074>

- Feki, S., Naifar, M., Dammak, M., Majdoub, S., Sakka, S., Ben Ali, Y., Hachicha, H., Mhiri, C., Ayadi, F., & Masmoudi, H. (2023). VITAMIN D DEFICIENCY IN RELATION WITH THE SYSTEMIC AND CENTRAL INFLAMMATION DURING MULTIPLE SCLEROSIS. *Journal of Medical Biochemistry*, 42(3), 364–375.
<https://doi.org/10.5937/jomb0-37676>
- Fernández, O., Fernández, V. E., & Guerrero, M. (2015). Esclerosis múltiple. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(77), 4610–4621.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2015.04.002>
- Fernández-Sánchez, H., King, K., & Enríquez-Hernández, C. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería Universitaria*, 17(1), 87–94.
<https://doi.org/https://doi.org/10.22201/eneo.23958421e.2020.1.697>
- Flores-Alvarado, L. J., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Moisés, F. P., & Bitzer-Quintero, O. K. (2015). Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investigación Clínica*, 52(2).
http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200009
- Gallego-González, D., Mejía-Mesa, S., Martínez-Sánchez, L. M., & Rendón-Diez, M. (2017). Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *Revista Médicas UIS*, 30(1), 45–56. <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n1-2017004>
- Galoppin, M., Kari, S., Soldati, S., Pal, A., Rival, M., Engelhardt, B., Astier, A., & Thouvenot, E. (2022). Full spectrum of vitamin D immunomodulation in multiple sclerosis: mechanisms and therapeutic implications. *Brain Communications*, 4(4).
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac171>
- Gómez-Piña, J. J. (2020). Función de la vitamina D en la prevención de enfermedades. *Medicina Interna de México*, 36(1), 68–76. <https://doi.org/https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2805>
- Guarnizo, Á., Bermúdez, S., Torres, Ó., Nassar, A., & Torres, C. (2016). Diagnóstico y evaluación de la Esclerosis Múltiple: lo que el radiólogo debe conocer e informar. Conceptos actuales. *Rev. Colomb. Radiol*, 27(4), 4543–4555.
https://webcir.org/revistavirtual/articulos/2017/1_febrero/col/esclerosis_multiple_esp.pdf

- Landa-Ramírez, E., & Arredondo-Pantaleón, A. de J. (2014). Herramienta pico para la formulación y búsqueda de preguntas clínicamente relevantes en la psicooncología basada en la evidencia. *Psicooncología*, *11*(2–3), 259–270.
https://doi.org/10.5209/rev_PSIC.2014.v11.n2-3.47387
- Lazibat, I., Majdak, M. R., & Županić, S. (2018). Multiple sclerosis: New aspects of immunopathogenesis. *Acta Clinica Croatica*, *57*(2), 352–361.
<https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.17>
- López Méndez, P., & Sosa Henríquez, M. (2015). Vitamina D y esclerosis múltiple. Prevalencia de hipovitaminosis D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, *7*(2), 71–78. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2015000200006>
- Miclea, A., Bagnoud, M., Chan, A., & Hoepner, R. (2020). A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781>
- Moola, S., Munn, Z., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Tufanaru, C., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P. (2015). Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute’s approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, *13*(3), 163–169. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000064>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, *5*(1).
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*, *372*.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pfotenhauer, K. M., & Shubrook, J. H. (2017). Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *Journal of the American Osteopathic Association*, *117*(5), 301–305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>
- Povedano Margarit, B., Carvalho Monteiro, G., Sánchez Herán, I., Romero Delgado, F., & Yusta Izquierdo, A. (2019). Esclerosis múltiple. *Medicine - Programa de Formación*

- Médica Continuada Acreditado*, 12(78), 4587–4597.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.010>
- Río, J., & Montalbán, X. (2014). Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Medicina Clínica*, 143, 3–6. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(15\)30002-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(15)30002-6)
- Sánchez Ruiz, D., & Aguilar Rebolledo, F. (2021). Deficiencia de vitamina D. Conceptos actuales. *Plasticidad y Restauración Neurológica*, 8(1), 50–53.
<https://doi.org/10.35366/101205>
- Soliman, A., De Sanctis, V., Elalaily, R., Bedair, S., & Kassem, I. (2014). Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(1), S9–S16. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.145043>
- Sotirchos, E. S., Bhargava, P., Eckstein, C., Van Haren, K., Baynes, M., Ntranos, A., Gocke, A., Steinman, L., Mowry, E. M., & Peter Calabresi, P. A. (2015). Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, 86(4), 382–390. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002316>
- Sowah, D., Fan, X., Dennett, L., Hagtvedt, R., & Straube, S. (2017). Vitamin D levels and deficiency with different occupations: A systematic review. *BMC Public Health*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4436-z>
- Sundström, P., & Salzer, J. (2015). Vitamin D and multiple sclerosis—from epidemiology to prevention. In *Acta Neurologica Scandinavica* (Vol. 132, Issue S199, pp. 56–61). <https://doi.org/10.1111/ane.12432>
- Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
- Torres del Pliego, E., & Nogués Solán, X. (2014). ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 6.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000500001>
- Valero Chávez, F. J., Luengo Pérez, L. M., & Cubero Juárez, J. (2016). Adecuación de las peticiones de los niveles de vitamina D al laboratorio. *Nutrición Hospitalaria*, 33(5), 1159–1163. <https://doi.org/10.20960/nh.581>

- Valladares-García, J. C., & Halabe-Cherem, J. (2021). Vitamina D: una vitamina controvertida. *Medicina Interna de Mexico*, *37*(4), 586–593.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.5676>
- Walawska-Hrycek, A., Galus, W., Hrycek, E., Kaczmarczyk, A., & Krzystanek, E. (2021). The impact of vitamin d low doses on its serum level and cytokine profile in multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(13).
<https://doi.org/10.3390/jcm10132781>
- Wasnik, S., Sharma, I., Baylink, D. J., & Tang, X. (2020). Vitamin D as a potential therapy for multiple sclerosis: Where are we? *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(9). <https://doi.org/10.3390/ijms21093102>
- Wimalawansa, S. J. (2018). Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *175*, 177–189. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.017>
- Wimalawansa, S. J. (2023). Infections and Autoimmunity—The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*, *15*(17). <https://doi.org/10.3390/nu15173842>
- Yeh, W. Z., Gresle, M., Jokubaitis, V., Stankovich, J., van der Walt, A., & Butzkueven, H. (2020). Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *British Journal of Pharmacology*, *177*(18), 4113–4133.
<https://doi.org/10.1111/bph.15201>

11. Anexos

Anexo 1. *Matriz de características de los estudios incluidos.*

N ^o	Título	Autor/es	Año de publicación	Tipo de estudio	Población de estudio	URL/DOI
1	Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis	Arneth	2019	Revisión sistemática	Pacientes con EM	https://doi.org/10.1186/s12974-019-1517-1
2	Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis	Sotirchos et al.	2016	Estudio experimental	Pacientes con diagnóstico de EM remitente-recurrente	10.1212/WNL.0000000000002316
3	Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis Where Are We	Wasnik et al.	2020	Revisión narrativa	19 paciente con EM	https://doi.org/10.3390/ijms21093102
4	Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis	Bartosik-Psujek & Psujek	2019	Revisión narrativa	Pacientes con EM	DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0015
5	Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis	Yeh et al.	2020	Revisión narrativa	Personas con EM	https://doi.org/10.1111/bph.15201
6	Full spectrum of vitamin D immunomodulation in multiple sclerosis mechanisms and therapeutic implications	Galoppin et al.	2022	Revisión narrativa	Pacientes con EM	https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac171
7	Vitamin D deficiency in relation with the systemic and central inflammation during multiple sclerosis	Feki et al.	2023	Estudio de casos y controles	108 pacientes con EM y 210 controles sanos	10.5937/jomb0-37676.
8	Effectiveness of Vitamin D Supplementation in the Management of Multiple Sclerosis: A Systematic Review	Berezowska et al.	2019	Revisión sistemática	Pacientes con EM	10.3390/ijms20061301
9	The impact of vitamin d low doses on its serum level and cytokine profile in multiple sclerosis patients	Walawska-Hrycek et al.	2021	Cuasiexperimental	Paciente con EM	10.3390/jcm10132781

Esclerosis Múltiple (EM)

Anexo 2. *Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática.*

Número de artículo	Autor	JBI %	Riesgo del sesgo
1	Wasnik et al.	83,33	Bajo
2	Bartosik-Psujek, H., & Psujek, M.	83,33	Bajo
3	Yeh et al.	100	Bajo
4	Galoppin et al.	83,33	Bajo
5	Arneith, B.	63,63	Moderado
6	Berezowska et al.	81,81	Bajo
7	Feki et al.	80	Bajo
8	Sotirchos et al.	92,30	Bajo
9	Walawska-Hrycek et al.	88,88	Bajo

Nota: Joanna Briggs Institute (JBI)

Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.

		Lista de verificación	Si	Parcial	No
Título	1	Título	X		
Abstract	2	Resumen estructurado	X		
Introducción	3	Razón fundamental	X		
	4	Objetivos	X		
Métodos	5	Criterios de elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategia de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección de estudios	X		
	9	Proceso de extracción de estudios	X		
	10	Lista de datos	X		
	11	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	12	Medidas de efecto			X
	13	Métodos de síntesis	X		
	14	Evaluación del sesgo en la publicación	X		
	15	Evaluación de la certeza de la evidencia			X
Resultados	16	Selección de estudios	X		
	17	Caracterización de los estudios	X		
	18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	19	Resultado de estudios individuales	X		
	20	Resultado de la síntesis	X		
	21	Sesgos en la publicación	X		
	22	Certeza de evidencia			X
Discusión	23	Discusión	X		
Otra información	24	Registro y protocolo			X
	25	Financiación			X
	26	Conflicto de intereses			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales			X
			Total	20	0
		%	74,07	0	25,93

Nota: PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

Anexo 4. Emisión de pertinencia.



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-009-M
Loja, 04 de marzo de 2024

PARA: Señor

Cristian Alejandro Ochoa Medina

**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: ENVÍO DE INFORME DE PERTINENCIA

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por el Dr. Luis Alberto Morocho Yaguana, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **“LA HIPOVITAMINOSIS D COMO UNA VARIANTE ASOCIADA A LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LINFOCITOS T Y B EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE . REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Firmado digitalmente por:
SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta

**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Anexo Respuesta de Inf de pertinencia Trabajo de Integración Curricular
Secretaría de la Carrera
SFC/ tsc.

Anexo 5. Asignación de Director de Trabajo de Integración Curricular.



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-31-M
Loja, 16 de abril de 2024

PARA: Doctor

Luis Morocho Yaguana

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Designación de Directora del Trabajo de Integración Curricular

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Director para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: **"La hipovitaminosis D como una variable asociada a la actividad inflamatoria de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple. Revisión sistemática"**, de autoría del Sr. Cristian Alejandro Ochoa Medina,.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Firma digitalizada por:
SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Archivo Cc. Cristian Alejandro Ochoa Medina
Secretaría de la Carrera
SFC/ tsc.

Anexo 6. Certificación de traducción del Abstract.



Juan Pablo Ordóñez Salazar
CELTA-Certified English Teacher,
traductor e intérprete.

Certificación de traducción al idioma inglés.

JUAN PABLO ORDÓÑEZ SALAZAR.
CELTA-certified English teacher, traductor e intérprete.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés, del resumen de tesis titulado: "**La hipovitaminosis D como una variable asociada a la actividad inflamatoria de linfocitos T y B en la Esclerosis Múltiple. Revisión sistemática**", de autoría del estudiante Cristian Alejandro Ochoa Medina, con número de cédula 1105964579, egresado de la carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de la Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifico en honor a la verdad, y autorizo al interesado hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 7 de agosto del 2024

1103601090 Firmado digitalmente
por 1103601090 JUAN
PABLO ORDÓÑEZ
SALAZAR
Fecha: 2024.08.07
11:36:54 -05'00'

Juan Pablo Ordóñez Salazar

DNI: 110360109-0

Código de Perito de la Judicatura: 12298374

Celular: +593 994290147

CELTA – CERTIFIED ENGLISH TEACHER, TRADUCTOR E INTÉRPRETE

juanpabloorsal@gmail.com | 099-429-0147 | 717-53 Miguel Morelos St., Loja- EC 110111