

Universitat de Lleida

“Efectividad de la suplementación con curcumina en la reducción de la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide activa: una revisión sistemática.”

Por: Lucía Roy Martínez

Facultat d’Infermeria i Fisioteràpia

Tutorizado por: Francesc Valenzuela Pascual

Doble Grado en Ciencias de la Actividad Física y Fisioterapia

Trabajo Final de Grado
Curso académico 2019-2020

25/05/2020

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
1. MARCO TEÓRICO	8
1.1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.2. LA ARTRITIS REUMATOIDE	9
1.2.1. Definición.....	9
1.2.2. Epidemiología	10
1.2.3. Fisiopatología	11
1.2.4. Manifestaciones clínicas.....	15
1.2.5. Diagnóstico	16
1.2.6. Criterios de clasificación	17
1.2.7. Tratamiento.....	18
1.2.8. Tendencias actuales de la AR	21
1.3. LA CURCUMINA	22
1.3.1. Mecanismos antiinflamatorios de la curcumina.....	22
1.3.2. Biodisponibilidad	24
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	24
2. OBJETIVOS.....	26
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	26
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. METODOLOGÍA	27
3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	28
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	29
3.4. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	29
3.5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS	31
3.6. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	31
3.7. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	32

3.8. RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	32
4. RESULTADOS	37
4.1. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	37
4.2. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	40
4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	42
4.3.1. Características de la muestra	42
4.3.2. Características del tratamiento	43
4.3.3. Métodos utilizados en la medición de las variables de los estudios.....	44
4.4. EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES.....	45
5. DISCUSIÓN	49
5.1. LIMITACIONES	52
5.2. LÍNEAS DE FUTURO.....	53
6. CONCLUSIONES	54
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS	62
ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN PUBMED.	62
ANEXO 2. CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS. CONSORT 2010	62
ANEXO 3. TABLAS RESUMEN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	65
ANEXO 4. LISTA DE COMPROBACIÓN DE LOS ÍTEMS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA. DECLARACIÓN PRISMA.	68

Lista de tablas

Tabla 1. Conjunto de variables y puntuación para el cómputo global.	17
Tabla 2. Formato PICO.	27
Tabla 3. Estrategia de búsqueda.	28
Tabla 4. Ítems de valoración del Critical Review Form-Quantitative Studies.....	30
Tabla 5. Tipos de riesgo de sesgo.....	31
Tabla 6. Extracción de resultados en formato PICO de los estudios incluidos en la revisión sistemática.	34
Tabla 7. Análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos con el CRF-QS.....	38
Tabla 8. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica en el diseño mediante la declaración CONSORT 2010.....	38
Tabla 9. Características demográficas de los participantes: género.....	42
Tabla 10. Características demográficas de los participantes: edad (en años) y desviación estándar.....	43
Tabla 11. Características demográficas de los participantes: índice de actividad de la enfermedad (DAS-28) al inicio y desviación estándar.....	43
Tabla 12. Temporización y dosificación del tratamiento con curcumina.	44
Tabla 13. Efectos del tratamiento sobre cada una de las variables por estudio y grupo de intervención.....	48
Tabla 14. Limitaciones en la revisión sistemática.....	52
Tabla 15. Riesgo de sesgo Chandran B y Goel A (2012).....	65
Tabla 16. Riesgo de sesgo Jacob et al. (2019).....	66
Tabla 17. Riesgo de sesgo Javadi et al. (2019).	67

Lista de figuras

Figura 1. Etiopatogenia de la artritis reumatoide	11
Figura 2. Procesos de la inmunidad innata y adaptativa en la articulación en AR.	13
Figura 3. Estructura química de la curcumina (diferuloilmetanodiona).	22
Figura 4. Mecanismos de acción de la curcumina en la inflamación.....	23
Figura 5. Etapas de la Práctica Basada en la Evidencia.	27
Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA 2009.	33
Figura 7. Resumen de los riesgos de sesgo valorados para cada ítem en los estudios seleccionados.....	41
Figura 8. Resumen de los riesgos de sesgo valorados para cada ítem en porcentaje (%)......	41

Lista de abreviaturas

ACR: *American College of Rheumatology*.

AINEs: fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

AR: artritis reumatoide.

ACPA: anticuerpos de proteínas citrulinadas.

CUR: curcumina.

DAS-28: índice de actividad de la enfermedad (*Disease activity score*).

DMARDs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ERS: tasa de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate*).

FLS: sinoviocitos similares a los fibroblastos.

FR: factor reumatoide.

HLA: antígeno leucocitario humano.

OA: osteoartritis.

PBA: práctica basada en la evidencia.

PCR: proteína C reactiva.

RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B.

RS: revisión sistemática.

SJC: número de articulaciones inflamadas (*swollen joint count*).

TJC: número de articulaciones dolorosas (*tender joint count*)

VAS: escala visual análoga (*Visual analogue scale*).

VSG: velocidad de sedimentación globular.

Resumen

Pregunta de investigación: ¿Es efectiva la suplementación con curcumina en la reducción de la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide activa?

Objetivos: *General:* describir el estado actual de la evidencia sobre la efectividad de la suplementación con curcumina sobre la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide. *Específicos:* determinar la efectividad de la curcumina en el control del dolor, el índice de actividad de la enfermedad y los criterios de mejoría.

Metodología: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de los últimos diez años, realizada durante marzo de 2020 en las bases de datos Medline (PubMed), la Biblioteca Cochrane Plus, Scopus, Web Of Science y PEDro utilizando las palabras clave “Arthritis, Rheumatoid”, “Curcumin”, “Curcuma” y “Turmeric”. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios que cumplían los criterios de inclusión, a través de la herramienta *Critical Review Form-Quantitative Studies* y se hizo una revisión sistemática del diseño de los estudios con la Declaración *Consolidated Standards Of Reporting Trials* 2010. También se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta de colaboración Cochrane.

Resultados: se incluyeron 3 estudios publicados entre 2012 y 2019 de buena calidad metodológica, con un total de 118 pacientes de entre 18 y 80 años de edad con artritis reumatoide activa moderada y alta.

Conclusiones: la calidad de la evidencia sobre la efectividad de la suplementación con curcumina sobre los síntomas de la artritis reumatoide en adultos es baja o dudosa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la intervención con curcumina y los grupos control. La evidencia actual no es adecuada en tamaño o calidad para hacer una recomendación práctica clínica significativa. Se requiere investigación adicional con un mayor número ECAs, con una muestra mas grande y una calidad metodológica adecuada.

Palabras clave: Revisión sistemática, Artritis Reumatoide, Terapia, Curcumina, Cúrcuma, Diclofenaco, Inflamación, Dolor, Adultos.

Abstract

Research question: Is curcumin supplementation effective in reducing inflammation in adult patients with active rheumatoid arthritis?

Objectives: *General:* describe the current state of evidence on the effectiveness of curcumin supplementation on inflammation in adult patients with rheumatoid arthritis. *Specific:* determine the effectiveness of curcumin in pain control, disease activity score and improvement criteria.

Methods: systematic review of randomized clinical trials in the last ten years, carried out during March 2020 in the Medline (PubMed), Cochrane Plus Library, Scopus, Web Of Science and PEDro databases using the keywords "Arthritis, Rheumatoid", "Curcumin", "Curcuma" and "Turmeric". The methodological quality of the studies that met the inclusion criteria was evaluated through the Critical Review Form-Quantitative Studies tool and a systematic review of the study design was performed with the 2010 Consolidated Standards Of Reporting Trials Statement. The risk of bias was also assessed with the Cochrane collaboration tool.

Results: three studies published between 2012 and 2019 of good methodological quality were included, with a total of 118 patients between 18 and 80 years of age with moderate and high active rheumatoid arthritis.

Conclusion: the quality of the evidence on the effectiveness of curcumin supplementation on the symptoms of rheumatoid arthritis in adults is low or doubtful. There were no statistically significant differences between the curcumin intervention and the control groups. The current evidence is not adequate in size or quality to make a meaningful clinical practice recommendation. Further research is warranted with a larger number of RCTs, with a larger sample and appropriate methodological quality.

Key words (MeSH): Systematic Review, Arthritis, Rheumatoid, Therapeutics, Curcumin, Turmeric, Diclofenac, Inflammation, Pain, Adults.

1. Marco teórico

1.1. Introducción

El aparato locomotor y, en concreto las articulaciones, pueden estar afectados por una gran variedad de patologías que pueden tener un origen traumático, sistémico, de naturaleza infecciosa, o bien de causa desconocida o idiopáticas. Dentro de aquellas que tienen un origen sistémico y en algunos casos idiopático, se encuentran las patologías reumáticas (1).

Las enfermedades reumáticas incluyen condiciones patológicas muy diversas que pueden influir en muchos órganos y tejidos, pero principalmente afectan los tejidos articulares y periarticulares, músculos, tejido conectivo incluyendo el hueso y órganos internos. Se caracterizan predominantemente por una inflamación y degradación del tejido y un curso a menudo crónico. Suponen un riesgo sustancial en la mortalidad y la morbilidad, por lo que surge una imperante necesidad de desarrollar estrategias de tratamiento efectivas y seguras (2,3).

Con una estructura demográfica que cada vez tiende más al incremento de la población de la tercera edad, aumenta la prevalencia de estas enfermedades, especialmente la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR), convirtiéndolas en las enfermedades inflamatorias más prevalentes en la actualidad (4).

A día de hoy, las estrategias de tratamiento de las enfermedades reumáticas no siguen un protocolo establecido. La decisión del tratamiento se basa en factores clínicos e individuales específicos del paciente y en los efectos secundarios y costes del fármaco de elección. Dado el reconocido rol de las comorbilidades, es esencial la disponibilidad de tratamientos con un alto potencial terapéutico que sirvan como sustitutivos o coadyuvantes en aquellos tratamientos que, a pesar de ser efectivos, pueden ocasionar efectos adversos en otros sistemas (3,5).

1.2. La artritis reumatoide

1.2.1. Definición

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica y autoinmune de causa desconocida. Aunque existe variedad de manifestaciones sistémicas, se caracteriza por una poliartritis que afecta fundamentalmente el revestimiento sinovial de las articulaciones periféricas y los tejidos periarticulares circundantes, como los tendones. La poliartritis normalmente aparece como una sinovitis erosiva simétrica insidiosa con síntomas sistémicos inespecíficos. La mayoría de pacientes tienen niveles elevados de factor reumatoide (FR) en sérum (4,6,7).

A pesar de su potencial destructivo, el curso de la AR puede ser bastante variable. Algunos pacientes pueden experimentar solo unas dolencias oligoarticulares leves de breve duración con un mínimo daño articular, mientras otros tendrán una implacable poliartritis progresiva con un deterioro funcional marcado. La AR puede ocasionar un trastorno inflamatorio sistémico crónico y afectar varios órganos y tejidos, pero principalmente ataca a las articulaciones sinoviales. Algunas manifestaciones no articulares que se pueden incluir son nódulos subcutáneos, vasculitis, pericarditis, nódulos pulmonares, fibrosis intestinal, mononeuritis múltiple o escleritis (5, 7).

A pesar de su causa, la AR siempre se manifiesta con una activación exuberante y sostenida del sistema inmune adaptativo, metaplasia sinovial, daño microvascular, neovascularización, una activación osteoclástica local con las subsecuentes erosiones osteocondrales y una amplia respuesta inflamatoria sistémica. Esta inflamación conlleva un aumento de temperatura, hinchazón, rigidez y dolor en la articulación. Las primeras zonas que se ven afectadas son las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies. Si no es tratada, la AR conduce a una destrucción precoz de la articulación, limitaciones funcionales, discapacidad severa y un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud, con lo cual, un pronto inicio del tratamiento es crucial. Además, incrementa las tasas de mortalidad y la morbilidad entre aquellos que la sufren (7–9).

1.2.2. Epidemiología

La AR es la enfermedad autoinmune articular más común a nivel mundial. La prevalencia en los países desarrollados se sitúa aproximadamente entre el 0,5 a 1,5% de la población, llegando a situarse a más del 5% entre norteamericanos. Tanto la incidencia como la prevalencia aumentan con la edad. La incidencia es máxima entre la sexta y séptima décadas, y mujeres mayores de 70 años responden a prevalencias del 5% o más. La AR aparece con más frecuencia en mujeres que en hombres (2,5:1). La incidencia anual en mujeres ha sido estimada recientemente en 36 por cada 100.000 y en hombres en 14 por cada 100.000. El riesgo se reduce durante la etapa de gestación, con un mayor riesgo en el postparto, especialmente tras el primer embarazo. La mortalidad promedio en pacientes con AR es aproximadamente 1,5 veces mayor que la de la población general una reducción de 3 a 10 años en la esperanza de vida (6,9).

La etiopatogenia de la AR es multifactorial, pues implica una compleja interacción entre susceptibilidad genética, desencadenantes ambientales y azar (figura 1). Ciertas interacciones entre el ambiente y el genoma promueven la pérdida de tolerancia a proteínas propias que contienen unos residuos de citrulina (aminoácido no esencial). Esta respuesta contra la citrulina es detectada en los compartimentos de los linfocitos T y B, generando unos autoanticuerpos a las proteínas citrulinadas (ACPA) que se encuentran en tejidos linfoides secundarios o en la médula ósea, provocando una activación crónica del sistema inmune adaptativo. Desde ahí, la respuesta inflamatoria se manifiesta en la articulación mediante unos mecanismos que no han sido bien definidos, implicando probablemente vías microvasculares, neurológicas, biomecánicas o específicas de otros tejidos. La sinovitis se inicia y se perpetúa gracias a unos bucles de realimentación positiva que, a su vez, promueven otras condiciones patológicas coexistentes al síndrome de la AR (6,10).

Los factores genéticos suman un 60% del riesgo de desarrollar AR. Múltiples estudios han mostrado una asociación entre la AR y algunos de los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), aunque se ha identificado una asociación pobre en más de 100 variantes de riesgo. No obstante, es considerado el factor genético que más contribuye al desarrollo de la AR. En más del 90% de pacientes con AR, se han observado secuencias particulares de aminoácidos (epítipo compartido) de proteínas receptoras de la superficie celular de HLA-DR1 y HLA-DR4, aun encontrándose solo en el 35% de la población general (11).

Otros resultados de estudios genético-ambientales complementan estas observaciones. El tabaquismo y otras formas de estrés bronquial aumentan el riesgo de sufrir AR, en especial entre aquellos con susceptibilidad al alelo HLA-DR4. Además, la AR parece estar asociada con la periodontitis, ya que la bacteria que la provoca es capaz de promover la citrulinación de las proteínas. También se ha reconocido el papel del microbioma gastrointestinal en el desarrollo de la autoinmunidad por la aparición de signos bacterianos específicos asociados con la AR (11).

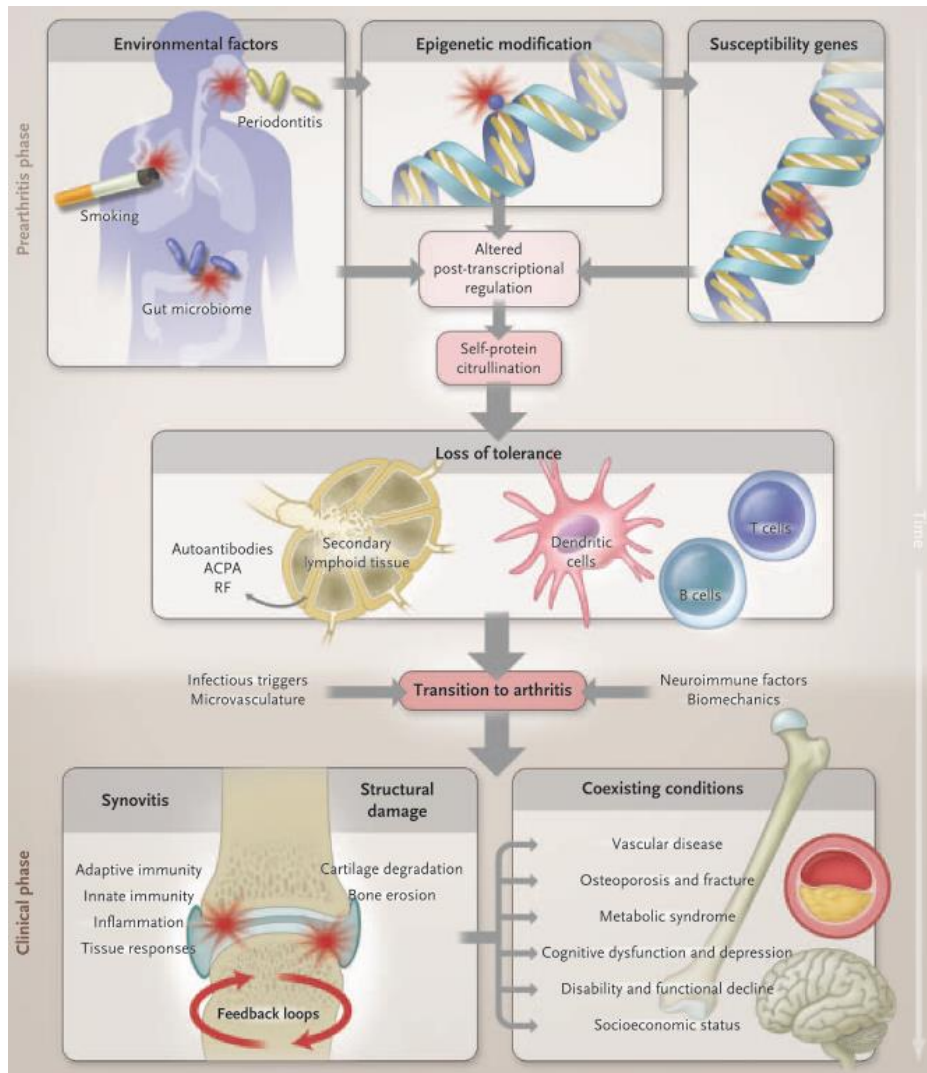


Figura 1. Etiopatogenia de la artritis reumatoide, extraído de McInnes y Schett (10).

1.2.3. Fisiopatología

Los procesos patológicos de la AR se caracterizan por una inflamación de la membrana sinovial, producción de autoanticuerpos (FR y ACPA), la destrucción progresiva del cartílago articular y el hueso, y alteraciones estructurales y sistémicas más allá del conjunto articular. El

desarrollo de la inflamación se detalla en primer lugar por ser el núcleo de esta revisión, para después incidir en los mecanismos de remodelación estructural (12).

1.2.3.1 Inflamación en AR

La inflamación es una respuesta fisiológica adaptativa inducida por situaciones deletéreas como la infección y el daño en los tejidos. Ante el daño, el sistema inmune activa una serie compleja de respuestas. La inflamación está asociada a una alteración de las vías de señalización que produce un incremento de marcadores inflamatorios, peróxidos y de radicales libres. En referencia a su duración en el tiempo, existen dos fases o tipos de inflamación: la aguda y la crónica. La aguda es una fase inicial de inflamación mediada por la activación de la inmunidad innata y que persiste por poco tiempo, siendo esta beneficiosa para el individuo. Mientras que, si inflamación se prolonga, se inicia la etapa de cronificación que puede dar lugar a varias enfermedades crónicas como la obesidad, diabetes, artritis, alteraciones metabólicas, así como algunos tipos de cáncer. La causante es una inflamación de bajo grado conducida por un estrés oxidativo marcado por un incremento de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 y TNF- α , codificados por la activación del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) (13).

El inicio de la AR implica una interacción entre componentes de la respuesta inmune adaptativa e innata que conducen a una activación involuntaria de los linfocitos T autoreactivos específicos para los autoantígenos potencialmente artritogénicos que se encuentran en los órganos linfoides periféricos (figura 2). Las citoquinas proinflamatorias antes nombradas facilitan la diferenciación de los linfocitos T, en una población de linfocitos T patogénicos (Th1, Th17), los cuales son conductores claves de la AR. A su vez, se produce una supresión de los linfocitos T reguladores, desplazando así la homeóstasis hacia la inflamación (10).

La sinovitis ocurre cuando los linfocitos se infiltran en el compartimento sinovial. La migración de los linfocitos patogénicos al tejido sinovial a través del tejido linfoide induce el desarrollo de la artritis inflamatoria. Mediante la secreción de citoquinas y en conjunto con otros mediadores (enzimas proteolíticas, prostaglandinas, factores osteoclasticos), los linfocitos T atraen otros tipos de células como neutrófilos, macrófagos y fibroblastos, creando un ambiente inflamatorio e iniciando la destrucción del cartílago y el hueso (14).

Los linfocitos B también contribuyen en la patogénesis de la AR presentando los antígenos a los linfocitos T y, además, mediante la producción de citoquinas y autoanticuerpos como el RF y los ACPA que refuerzan la inflamación inducida por los linfocitos T. Asimismo, los linfocitos

Th17 producen ligandos de receptores activadores del factor nuclear kappa-B (RANKL) que facilitan la osteoclastogénesis (10,14).

La inflamación crónica produce una hiperplasia sinovial, donde juegan un papel importante los sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) que se encuentran en la membrana sinovial. En la AR, estas células adoptan un fenotipo semiautónomo, con un aumento de la proliferación que contribuye a la destrucción del cartílago local y la cronicidad de la inflamación sinovial. Una de las hipótesis que apoya esta hiperplasia e hipertrofia es una alteración en el balance entre la proliferación y la apoptosis. También se ha evidenciado una mayor supervivencia por la activación de la vía NF- κ B inducida por citoquinas después de la ligadura del receptor TNF- α .

Además de la característica inflamación de las articulaciones, los pacientes de AR también presentan inflamación a nivel sistémico que se evidencia por la presencia de ACPA o FR (15).

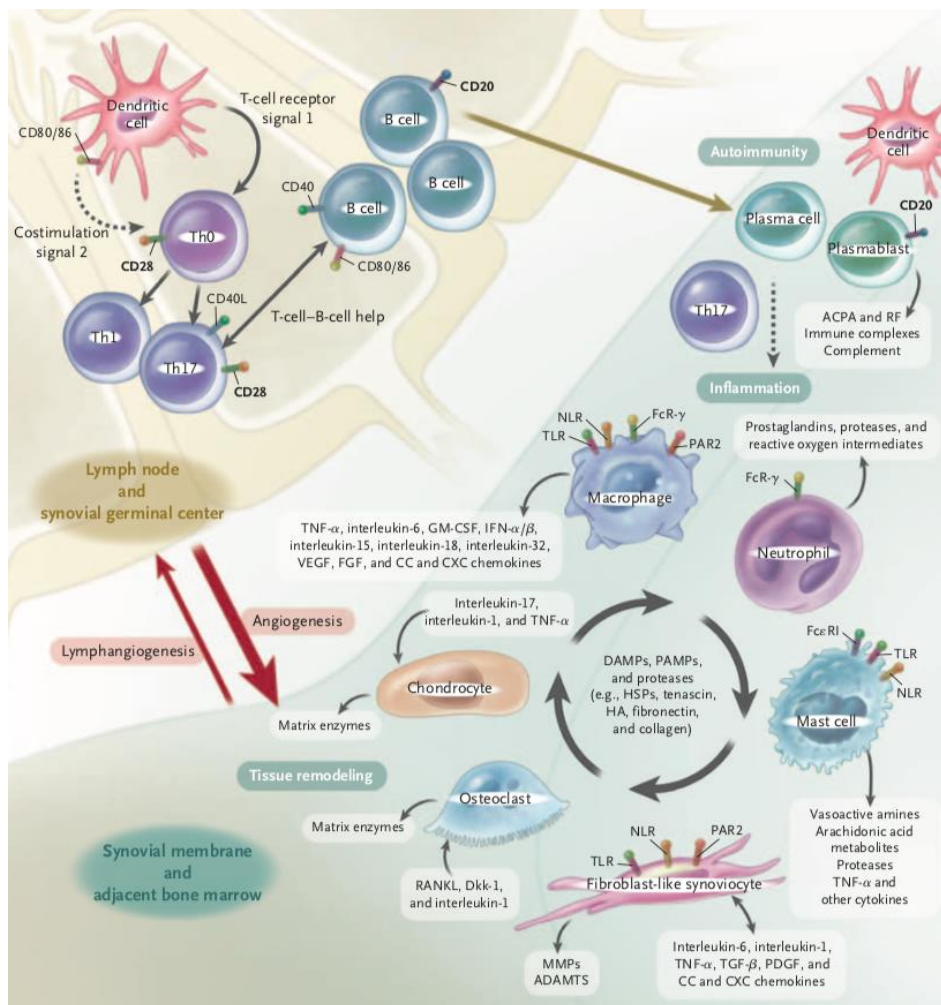


Figura 2. Procesos de la inmunidad innata y adaptativa en la articulación en AR, extraído de McInnes y Schett (10).

1.2.3.2 Daños estructurales

Daños en el hueso

Los cambios erosivos que ocurren en asociación con la inflamación sinovial en la AR son indicativos de un desequilibrio entre la formación y resorción ósea. Este desequilibrio conduce a una pérdida progresiva y focal en el hueso articular (16).

Citoquinas presentes en la inflamación sinovial como el RANKL, la IL-1, IL-6, IL-17 y el TNF- α promueven y amplifican la diferenciación de los osteoclastos y la invasión de la superficie del periostio adyacente al cartílago articular. La actividad ácida enzimática de los osteoclastos destruye el cartílago mineralizado y el hueso subcondral formando una brecha en el hueso cortical. Así, el líquido sinovial accede a la cavidad medular causando inflamación de la médula ósea, que gradualmente se reemplaza por agregados de linfocitos T y B (10).

Daños en el cartílago

La hiperplasia de la membrana sinovial es la mayor contribuyente al daño del cartílago en la AR. La pérdida de elementos protectores de la membrana facilita la adhesión e invasión de los FLS, los cuales sintetizan unas colagenasas que desarman la red de colágeno tipo II, resultando en una alteración de contenido de glucosaminoglucanos y agua que conduce a la disfunción biomecánica del tejido. Otras enzimas de la matriz degradan los agregados disminuyendo la integridad del cartílago. Bajo la influencia de las citoquinas sinoviales, el cartílago se ve privado progresivamente de condrocitos que van disminuyendo por la apoptosis (10,16).

1.2.3.3 Comorbilidades de la AR

Los mediadores inflamatorios, incluyendo las citoquinas, complejos inmunes y el metabolismo lipídico alterado, circulan promoviendo varias condiciones coexistentes en pacientes con AR (10).

Varios estudios han documentado un riesgo elevado de patología cardiovascular como infarto de miocardio, eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. El mecanismo podría ser el incremento de la activación endotelial por las citoquinas, y la pérdida de estabilidad de las placas ateromatosas. El músculo y el tejido adiposo se vuelven intolerantes a la insulina, resultando en un síndrome metabólico inflamatorio. Por otro lado, en consecuencia del gasto

lipídico en la respuesta inflamatoria, la AR activa se asocia con niveles séricos reducidos de colesterol total, HDL y LDL (10,17).

La inflamación en la artritis reumatoide también afecta el cerebro (fatiga y función cognitiva reducida), hígado (respuesta en fase aguda elevada y anemia por enfermedad crónica), pulmones (enfermedad inflamatoria y fibrótica), glándulas exocrinas (síndrome de Sjögren secundario), músculos (sarcopenia) y huesos (osteoporosis) (10).

1.2.4. Manifestaciones clínicas

El comienzo de la AR es normalmente insidioso, dándose los primeros síntomas sistémicos y articulares. Entre los primeros se incluye la rigidez matinal, cansancio y malestar generalizado, anorexia y debilidad. Los síntomas articulares se caracterizan por dolor hinchazón y rigidez. La mayoría de las veces, la AR afecta las articulaciones de manera simétrica, en ambos lados del cuerpo por igual. La localización más frecuente son las articulaciones periféricas como las metacarpofalángicas, las muñecas, los tobillos o las rodillas. Rara vez son afectadas las interfalángicas distales y el esqueleto axial, a excepción de la columna cervical superior (14).

La hinchazón por la inflamación y la persistencia de coloración roja en las manos son los signos más comunes, junto con el dolor en las zonas afectadas. Para minimizar este dolor debido a la distensión de la cápsula articular, el paciente suele mantener las articulaciones en flexión (18).

En etapas más avanzadas, son característicos la desviación cubital, deformación en cuello de cisne y los nódulos subcutáneos. Su desarrollo cursa con la pérdida del rango de movimiento, deformidad de las articulaciones, pérdida de peso, daños neurológicos y los subsecuentes cambios en el estado de ánimo del paciente. La progresión de estos síntomas comporta la pérdida de muchas capacidades y puede suponer la pérdida de la dependencia del paciente reumático (14).

La evolución de la enfermedad es más rápida en los primeros 6 años, concretamente en el primero. Dentro de los 10 primeros años se establece alguna alteración articular permanente (18).

1.2.5. Diagnóstico

La necesidad de instaurar un tratamiento precoz de la AR justifica un diagnóstico en los primeros 3-6 meses siguientes al comienzo de los síntomas, atendiendo a los elementos de la historia clínica, la exploración física y los hallazgos de laboratorio (19).

Entre los elementos a valorar en la exploración física se encuentran todos aquellos nombrados en el apartado anterior *sinomatología*. También se realiza un estudio radiológico en busca de lesiones erosivas o de pinzamiento articular o resonancia magnética para evidenciar de forma precoz la sinovitis articular (19).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, no existe ningún marcador bioquímico específico independiente para la AR. Los marcadores más comúnmente utilizados son los reactantes de fase aguda como el FR, las ACPA, la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, erythrocyte sedimentation rate) también nombrada como VSG y la proteína C reactiva (PCR). Son empleados tanto en el diagnóstico, como para valorar la progresión de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Las ACPA y el FR también pueden utilizarse como herramienta de pronóstico precoz, ya que aparecen una media de 4,5 años antes de la presentación de los primeros síntomas clínicos (9,14).

Para evaluar la actividad clínica de la AR, la efectividad del tratamiento y establecer decisiones terapéuticas, se utilizan instrumentos validados como el índice de actividad de la enfermedad (DAS-28, *Disease activity score*), formado por una cuantificación del dolor y la tumefacción en 28 articulaciones, el VSG y la valoración del estado de salud global estimada por el paciente. También se emplean con frecuencia en la valoración de la efectividad del tratamiento otras herramientas como la escala visual análoga (VAS, *visual analogue scale*) para el dolor, y los criterios de mejora *American College of Rheumatology* (ACR). Los criterios ACR se basan en la cuantificación de articulaciones dolorosas (TJC, *tender joint count*) e inflamadas (SJC, *swollen joint count*), la evaluación del dolor por parte del paciente, la valoración global por parte del paciente y el clínico y los reactantes de fase aguda ya nombrados (20,21).

Debido a que el mayor daño articular aparece durante los primeros dos años del comienzo de la AR y que el tratamiento farmacológico requiere un elevado nivel de competencia, cualquier paciente cuya impresión clínica sea compatible con la AR requiere la derivación temprana a una unidad de reumatología para un control específico (9).

1.2.6. Criterios de clasificación

La AR se clasifica predominantemente en base al fenotipo clínico. Los nuevos criterios de clasificación utilizados para la AR han sido desarrollados por la EULAR y el ACR modificando los criterios utilizados hasta ahora. Estos nuevos criterios tienen un objetivo muy claro, mejorar la clasificación de la AR de corta evolución, de manera que se pueda establecer un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) lo antes posible (10,22).

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características (22):

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del FR y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Tabla 1. Conjunto de variables y puntuación para el cómputo global, modificada de Gómez A. (22).

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN*)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

*VN: valor normal.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que (22):

- Tengan erosiones típicas de AR.
- Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
- En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios pero que los cumplan con la evolución del tiempo.

1.2.7. Tratamiento

No existe un tratamiento que elimine definitivamente la AR, sino una serie de tratamientos que frenan su desarrollo, alivian los síntomas y previenen la pérdida de función. La estrategia actual de tratamiento para la AR se basa en una aproximación *treat-to-target* (tratamiento dirigido al objetivo) que requiere una monitorización muy ceñida de la actividad de la enfermedad y una corrección rápida del tratamiento cuando el objetivo no es alcanzado. Pocas veces se consigue una remisión sostenida, con lo cual se requiere una terapia farmacológica continua. Los objetivos del tratamiento en la AR son reducir la reacción de la artritis, inhibir el desarrollo de la enfermedad y la destrucción irreversible del hueso y cartílago, proteger la función de las articulaciones y los músculos y, a la larga, lograr una actividad baja de la enfermedad (10,11). Los principios de tratamiento incluyen la educación del paciente, el inicio precoz del tratamiento y la terapia combinada (13). Un metaanálisis mostró que la actividad física reduce la fatiga en los pacientes con AR (23).

Tratamiento no farmacológico

La finalidad del tratamiento rehabilitador es la disminución del dolor y la mejora de la capacidad funcional. Para ello, se utilizan ejercicios de mantenimiento o aumento de la fuerza muscular y la resistencia, de elongación para alcanzar un rango articular óptimo y de corrección de deformidades. También es de importancia incluir en el programa la educación del paciente para mantener su grado de independencia en las actividades de la vida diaria, mejorando su calidad de vida. Por otro lado, el uso de terapias físicas también contribuye en el alivio del dolor y en el manejo de los tejidos blandos (24).

La educación al paciente se define como el conjunto de experiencias de aprendizaje planeadas y diseñadas para facilitar la adopción voluntaria de conductas o creencias que generen salud. El automanejo implica que el individuo asuma actividades de cuidado preventivas o terapéuticas en colaboración con el equipo de salud (25).

Los programas de ejercicio terapéutico están dirigidos a distintos objetivos como el fortalecimiento muscular general o específico para las extremidades, la mejora de la capacidad aeróbica o el desarrollo de habilidades sensorio-motrices. El fortalecimiento muscular general se centra en todos los grupos musculares o en específico para aquellas articulaciones más afectadas, como articulaciones de la mano y la muñeca, codos y rodillas, prescrito de manera progresiva, ya que se ha asociado el incremento de fuerza muscular a una disminución del dolor, influyendo de manera significativa en la capacidad funcional (26). El tipo de ejercicio ideal es el activo en estático o isométrico, ya que no implica un incremento en la presión intraarticular o en la destrucción ósea (27).

Los pacientes que se encuentran en una fase inactiva de la enfermedad, que hayan desarrollado suficiente fuerza muscular a través del ejercicio isométrico, pueden realizar ejercicios isotónicos repetitivos con una resistencia mínima, siempre que se realicen con un rango reducido de movimiento articular (27).

A todos los pacientes se les debe recomendar, desde el momento del diagnóstico, un programa de ejercicio físico aeróbico si no existen contraindicaciones generales y el paciente está motivado. Se incluyen ejercicios de carga suave (caminar, terapia acuática...) y en descarga (natación, bicicleta...). Los ejercicios de estiramiento o flexibilidad están dirigidos a conseguir una elongación muscular y de tejidos blandos con el fin de mantener o incrementar la capacidad de alcanzar el recorrido articular completo en las articulaciones más afectadas por la rigidez (28).

La terapia física, aplicada en regiones sintomáticas, además de ayudar en el control del dolor y mejorar la rigidez articular, actúa consecuentemente mejorando la movilidad articular y la fuerza muscular (24). Entre los agentes físicos indicados se encuentran la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, que reduce la intensidad del dolor y mejora la fuerza muscular; el laser de baja frecuencia, eficaz a corto plazo en la disminución del dolor; la crioterapia por sus efectos en la respuesta circulatoria e inflamatoria, aumentando el umbral del dolor; y la termoterapia por sus acciones en las propiedades viscoelásticas del tejido conectivo, analgesia y relajación

muscular (24,26). También está indicada la masoterapia con fines descontracturantes en aquellas zonas más afectadas por la rigidez. El ultrasonido, la magnetoterapia y la electroestimulación muscular todavía no tienen evidencia suficiente para poder ser recomendados de forma habitual (27).

Cuando la función articular empeora a pesar del tratamiento sistémico y las terapias rehabilitadoras y el dolor se vuelve incapacitante, se puede llegar a indicar el tratamiento quirúrgico. Los más habituales son la sinovectomía quirúrgica en pacientes con inflamación articular persistente; la implantación de prótesis articulares en aquellas articulaciones que están en alto riesgo o ya han perdido su funcionalidad; y la artrodesis en articulaciones muy deterioradas en las que las posibilidades de mejora con prótesis son muy limitadas (24).

Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia incluye antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos antireumáticos de acción lenta, agentes inmunosupresores, agentes inmunológicos, biológicos y botánicos. Los AINEs son los más frecuentemente administrados (13).

Actualmente hay una múltiple variedad de fármacos que se utilizan en la AR. Los más ampliamente usados son los AINEs. Dentro de esta categoría se encuentran, por ejemplo, el ibuprofeno, la aspirina y el naproxeno. Los AINEs clásicos son los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) que reprimen la síntesis de prostaglandina y tromboxanos reduciendo la inflamación. Los pacientes que reciben este tratamiento pueden experimentar una amplia variedad de síntomas como toxicidad renal, hepática y cardiovascular. Algunos agentes específicos para la COX-2 pueden causar infartos (29).

La segunda mayor clase de fármacos antireumáticos son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, *disease-modifying antirheumatic drugs*), perteneciendo a dos categorías, química y biológica. Uno de los biológicos, considerado *gold standard* en el tratamiento de la AR es el methotrexato que actúa en la supresión de la producción de las citoquinas proinflamatorias y de la diferenciación de los linfocitos Th17. El uso prolongado de este fármaco puede conducir a fibrosis hepática y en algunos casos requiere trasplante de hígado. Los DMARDs biológicos incluyen también anticuerpos contra el TNF- α y el receptor de IL-6, citoquinas que promueven la patogénesis de la AR. Aproximadamente un 10-30% de pacientes no responden al tratamiento inicial con estos anticuerpos, y el 23-46% pierde receptividad con el tiempo. Además, debido al efecto inmunosupresor que supone el

bloqueo de estas citoquinas, aumenta el riesgo del paciente de sufrir infecciones recurrentes (14).

Los corticoesteroides son otro grupo de DMARDs biológicos que inhiben la inflamación uniéndose a al receptor de glucocorticoides que induce la transcripción de genes que inhiben vías inflamatorias. Una de ellas facilita la supresión del NF- κ B que activa la producción de citoquinas proinflamatorias, por lo tanto, su supresión inhibe esta vía inflamatoria. Los corticoesteroides también producen efectos secundarios no deseados, incluyendo la osteoporosis, la úlcera péptica y un aumento en la tasa de infecciones (14).

La aparición de efectos secundarios en este tipo de fármacos y el coste que suponen ha provocado un aumento en el número de pacientes que han empezado a utilizar productos naturales para mitigar los síntomas de la AR y las dolencias asociadas. Los productos naturales pueden controlar la inflamación artrítica por varias vías, por ejemplo, inhibiendo citoquinas proinflamatorias, induciendo mediadores antiinflamatorios, regulando el equilibrio de los linfocitos T reguladores y patogénicos, y modulando interferencias osteoimmunes. Estos efectos son la respuesta al control de mediadores moleculares de la inflamación (como el NF- κ B) que producen los componentes bioactivos derivados de plantas o de otros productos naturales (14,30).

1.2.8. Tendencias actuales de la AR

Las terapias farmacológicas modernas (incluidos los DMARDs convencionales, biológicos y dirigidos a pequeñas moléculas) siguen siendo los pilares del tratamiento de la AR y se ha conseguido un gran progreso en la remisión de la enfermedad evitando la deformidad articular. A pesar de ello, la evidencia que se acumula es contradictoria y se basa principalmente en estudios observacionales. Además, una proporción significativa de pacientes con AR no responde efectivamente a las terapias actuales, de este modo, se requiere urgentemente el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento (5,17).

Las principales innovaciones en el campo de los tratamientos no farmacológicos están relacionadas con estudios dirigidos a los factores de riesgo. Aunque todavía falta evidencia que muestre un impacto significativo en la actividad de la enfermedad en pacientes con un diagnóstico confirmado. Las dificultades que supone evaluar la eficacia de estos productos y la escasa información sobre sus mecanismos de acción son algunas de las razones que fundamentan el escepticismo entre pacientes y profesionales (5,14).

1.3. La curcumina

La *curcuma longa* (cúrcuma) es una especia y hierba medicinal tradicional con una larga historia de uso en el tratamiento de condiciones inflamatorias en China y el Sudeste Asiático. Los constituyentes de la cúrcuma son los curcuminoides (curcumina (CUR), demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina), aceites volátiles, proteínas, azúcares y resinas. Los curcuminoides son los componentes bioactivos que le confieren sus propiedades terapéuticas. Algunas de las más destacables son el control de la inflamación, el crecimiento celular y la apoptosis, siendo así útiles para prevenir y tratar algunas enfermedades gracias a su poder antioxidante y antiinflamatorio, el cual es atribuido en gran medida a la presencia de la curcumina (figura 3) (13,31).

Investigaciones recientes realizadas *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, estudios piloto y especialmente en ensayos clínicos, demuestran el potencial de la curcumina como agente terapéutico en patologías como la enfermedad intestinal inflamatoria, la pancreatitis, la artritis y algunos tipos de cáncer. Actualmente, se están realizando numerosos ensayos clínicos sobre la efectividad de la cúrcuma en estas enfermedades y sus múltiples formas de administración (32).

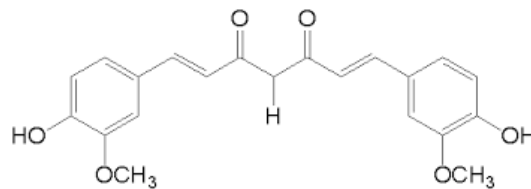


Figura 3. Estructura química de la curcumina (diferuloilmetanodiona), extraído de Rao C. (31).

1.3.1. Mecanismos antiinflamatorios de la curcumina

La curcumina posee una amplia variedad de propiedades antiinflamatorias que la convierten en una potente molécula bioactiva antiartrítica. Se ha demostrado que actúa en varias vías de la cascada inflamatoria que tiene lugar en la AR (figura 4) (13).

Debido a su estructura química, la curcumina actúa adhiriéndose a los radicales libres por la abstracción del átomo de hidrógeno del grupo fenólico, ejerciendo así una acción antioxidante a nivel sistémico. Los mecanismos moleculares en los que interviene la curcumina son la supresión de la proliferación y metástasis celular y la regulación negativa de varios factores. Una de las vías de actuación en las que tiene mayor impacto, por ser a nivel de transcripción de ADN, es la inactivación del NF-κB que conduce a la reducción de las citoquinas

proinflamatorias y previene la adhesión de los monocitos a las células endoteliales inducida por el TNF- α . Por otro lado, reduce los niveles de linfocitos Th1 y Th17 proinflamatorios y aumenta los linfocitos T reguladores. También regula las enzimas ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa (LOX), provocando la supresión de varios mediadores proinflamatorios y en consecuencia la inflamación. Además, se ha mostrado que inhibe la señalización de la IL-1 en los condrocitos articulares, reduciendo a su vez la expresión de otros mediadores proinflamatorios. Finalmente, la curcumina puede reducir el potencial osteoclástico de los monocitos y los linfocitos por la inhibición del receptor activador del NF- κ B (RANK) (13,14,33,34).

El resultado de todos estos efectos a nivel molecular de la curcumina se deriva en una disminución de la inflamación e incluso desaparición, una menor estimulación de la degradación del cartílago y menor muerte celular en el cartílago, permitiendo la supervivencia de los condrocitos que podrán seguir manteniendo la integridad del tejido. Sin embargo, en la membrana sinovial aumenta la degradación celular resultando en una inhibición de la hiperplasia de los sinoviocitos y una regulación mejorada del líquido sinovial (34,35).

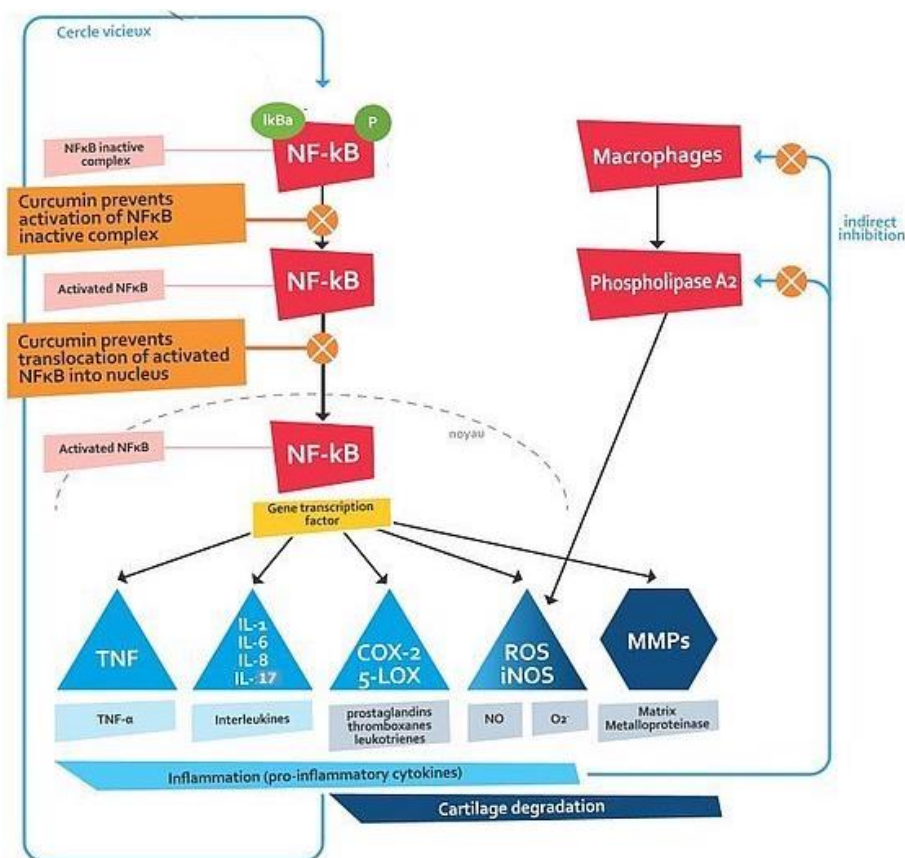


Figura 4. Mecanismos de acción de la curcumina en la inflamación, extraído de www.bioextract.com (36).

1.3.2. Biodisponibilidad

La administración oral es la más ampliamente usada y aceptada por los pacientes, no obstante, la biodisponibilidad de la curcumina oral es muy baja, limitando así su uso clínico. Las razones que lo justifican radican en su naturaleza hidrofóbica que la hace poco soluble en agua, el rápido metabolismo intestinal (75% se excreta) y hepático, resultando en bajas concentraciones en el plasma. Se necesitan dosis muy altas (>3.6 g/día en humanos) para producir un efecto medicinal (34).

Se han realizado varios diseños y pruebas para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, como el uso de adyuvantes como la piperina, análogos estructurales de la curcumina y el desarrollo de novedosas tecnologías de administración como nanodiscos, micelas poliméricas, nanopartículas e implantes poliméricos. La curcumina también se une a variedad de polímeros y se ha demostrado que modulan su farmacocinética reteniendo su actividad medicinal y mejorando la eficacia (13).

1.4. Justificación del estudio

La AR es una enfermedad con una alta prevalencia y de difícil manejo dada su etiología desconocida y las condiciones clínicas que comporta. A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico, la carga para el paciente y el sistema sanitario sigue siendo muy elevada por su carácter crónico, progresivo e invalidante. Su control y tratamiento siguen siendo un desafío en la actualidad.

La presentación clínica, que afecta principalmente al aparato locomotor, implicando limitaciones funcionales y disminución de la autonomía, hacen que la AR se encuentre entre las patologías que requieren atención fisioterapéutica. No obstante, las herramientas o técnicas de las que dispone el fisioterapeuta están dirigidos en gran medida al manejo del dolor y la inflamación o frenar la pérdida de funcionalidad que implica el deterioro articular, dejando un escaso campo de acción en la prevención de la enfermedad y sobre su fisiopatología.

Gran parte de los pacientes que asisten a terapias físicas siguen un extenso tratamiento farmacológico paralelo (polifarmacia), cuyas reacciones adversas ya descritas pueden interferir en el tratamiento. Por este motivo, se justifica la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que sean más seguras y no interfieran con las comorbilidades adyacentes que a menudo sufren los pacientes de AR.

La comparación de la eficacia y la seguridad de los diferentes medicamentos en la AR representa uno de los campos de investigación en auge y con más importancia. Aun así, la evidencia resultante es contradictoria y se basa sustancialmente en estudios observacionales.

Esta revisión sistemática (RS) se centra en identificar la evidencia empírica disponible sobre la efectividad de la curcumina en la inflamación y su grado de recomendación, con el fin de poder incorporar su uso en la práctica profesional.

El interés personal que respalda la elección de esta temática es el poder aunar el ámbito nutricional y fisioterapéutico dentro de un mismo marco de actuación que podría llevar a la práctica en un futuro.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

- Describir el estado actual de la evidencia sobre la efectividad de la suplementación de curcumina en la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide activa, mediante los marcadores bioquímicos de la PCR y la ESR.

2.2. Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad de la suplementación de curcumina en pacientes adultos con artritis reumatoide activa en las siguientes variables:
 - Regulación del dolor (VAS).
 - Índice de actividad de la enfermedad (DAS-28).
 - Criterios de mejoría (ACR).

3. Metodología

Esta RS se desarrolla de acuerdo a las etapas de la práctica basada en la evidencia (PBA) que facilita la elección de la mejor evidencia clínica para favorecer la toma de decisión clínica. Las etapas 1,2,3 y 4 mostradas en la figura 5 representan la utilización de un método estándar para sintetizar los datos de múltiples estudios primarios (37). En los siguientes apartados, se muestra la metodología empleada en la consecución de cada una de estas etapas.

1 - Identificación de un problema clínico	
2 - Formulación de un asunto clínico relevante y específico	Revisión
3 - Búsqueda de evidencias científicas	Sistemática
4 - Evaluación de las evidencias disponibles	
5 - Evaluación de la aplicación clínica de evidencias	
6 - Implementación de la evidencia en el cuidado al paciente	
7 - Evaluación de los resultados frente al cambio	

Figura 5. Etapas de la Práctica Basada en la Evidencia, extraída de Santos C. et al. (37).

3.1. Pregunta de investigación

Antes de realizar una búsqueda, es necesario definir la pregunta de investigación basada en la estrategia PICO (paciente, intervención, comparación, resultados) tal y como se muestra en la tabla 2, para luego desglosarla y definir los elementos de búsqueda, dando como resultado (37):

¿Es efectiva la suplementación con curcumina en la reducción de la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide activa?

Tabla 2. Formato PICO.

Paciente	Adultos con artritis reumatoide activa e inflamación presente
Intervención	Suplementación con curcumina
Comparación	Con el grupo control o con otras formas de tratamiento
Outcomes (resultados)	Cambios en la PCR y en la sintomatología articular

3.2.Estrategia de búsqueda

Una vez definidos los elementos de la pregunta de investigación, se procedió a realizar la búsqueda bibliográfica en varias bases de datos durante el mes de marzo de 2020. Se comenzó la búsqueda en la base de datos Medline mediante el motor de búsqueda PubMed. Posteriormente, se emplearon también las bases de datos Cochrane, Scopus, PEDro y Web Of Science (WoS), dando como resultado la estrategia de búsqueda reflejada en la tabla 3.

Los conceptos incluidos en la búsqueda pertenecen a un vocabulario controlado basado en los descriptores MeSH de Pubmed, siendo estos “Arthritis, Rheumatoid”, “Curcumin”, “Curcuma” “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” y “Adult”, traducidos al español con el servidor DeCS (38,39). Se utilizaron los filtros de “Randomized Clinical Trial”, y “Research articles” para descartar todos aquellos artículos que no fuesen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o que se realizaran en animales o *in vitro*. Las palabras clave se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR” para recuperar documentos que contuviesen esos términos y limitar la búsqueda.

Tabla 3. Estrategia de búsqueda.

Buscador	Estrategia	Filtros	Resultados
PubMed	Ver anexo 1	“Randomized Clinical Trial”	4
Biblioteca Cochrane Plus	(“rheumatoid arthritis” AND “curcumin”)	“Trial”	11
Scopus	("curcumin" AND "rheumatoid arthritis")	“Research articles”	1
PEDro	“curcumin”	-	0
WoS	TI* = (“rheumatoid arthritis” AND “curcumin”)	“Clinical trials”	4

*TI: título.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos encontrados en las distintas bases de datos se sometieron a distintos criterios de inclusión y exclusión para poder considerarse válidos para la presente RS. Si los elementos correspondientes a los criterios no aparecían en el título o el resumen, se realizó la búsqueda en el texto.

Criterios de inclusión

Se consideraron válidos si cumplían los siguientes criterios:

- Ensayos controlados aleatorizados o cuasi-experimentales.
- Idioma inglés o español.
- Resultados de las intervenciones sobre alguna de las variables de inflamación (PCR, ESR), dolor (VAS), índice de actividad clínica (DAS-28) o criterios de mejoría (ACR).
- Estudios con resultados publicados.
- Artículos de libre acceso.
- Pacientes adultos con AR activa.
- Publicación en los últimos 10 años.
- Estudios aplicados en humanos.
- Suplementación administrada por vía oral.

Criterios de exclusión

No se consideraron válidos si cumplían el siguiente criterio:

- La formulación de la suplementación contenía otros compuestos bioactivos distintos a la curcumina.

3.4. Evaluación de la calidad metodológica

Los estudios incluidos en esta revisión fueron sometidos a una evaluación metodológica empleando el *Critical Review Form-Quantitative Studies* (CRF-QS), una herramienta específica para estudios cuantitativos (40). Contiene dieciséis criterios que reúnen los ítems indicativos de calidad metodológica que debe contemplar un estudio de investigación (tabla 4).

El proceso de revisión, interpretación y puntuación lo realizó un solo examinador utilizando una guía estandarizada, dando un valor de “1” al ítem si se cumple el criterio o un valor de “0” si el criterio no se cumple (40). La puntuación máxima es de 16, calificando el artículo de excelente calidad metodológica, de calidad muy buena para 13-14 ítems, buena entre 11-12 y de calidad pobre en aquellos con una puntuación menor de 8.

Tabla 4. Ítems de valoración del *Critical Review Form-Quantitative Studies (CRF-QS)* (40).

Finalidad del estudio	1. Propósito del estudio	¿Se describe el propósito u objetivo con claridad?
Literatura	2. Relevante para el estudio	¿La literatura revisada es relevante?
Diseño	3. Diseño apropiado	¿Es un diseño apropiado para la pregunta de investigación?
	4. Posibles sesgos	¿Se especifican los posibles sesgos?
Muestra	5. Descripción de la muestra	¿Se describe detalladamente?
	6. Justificación del tamaño	¿Se justifica el tamaño de la muestra?
Valoración	7. Validez de los instrumentos	¿Los instrumentos de medición eran válidos?
	8. Fiabilidad de los instrumentos	¿Los instrumentos de medición eran confiables?
Intervención	9. Descripción	¿La intervención se describe detalladamente?
	10. Contaminación evitada	¿Se evita el uso inadvertido de otros tratamientos?
	11. Co-intervención evitada	¿Se evita la toma inadvertida de medicamentos?
Resultados	12. Exposición estadística	¿Los resultados se reportan en términos de significancia estadística?
	13. Método de análisis estadístico	¿Son apropiados los métodos de análisis?
	14. Relevancia clínica	¿Se informa de la relevancia clínica?
	15. Abandonos	¿Se indica si hubo abandonos?
Conclusiones	16. Conclusiones coherentes	¿Proporciona una conclusión adecuada al método y los resultados?

También se revisó la metodología de los ECA utilizando la herramienta *Consolidated Standards Of Reporting Trials* (CONSORT 2010) enfocada al diseño de dos grupos paralelos con aleatorización de individuos. A través del cumplimiento de sus 25 ítems (anexo 2), respalda la confiabilidad, la transparencia y la evitación de estimaciones sesgadas en los estudios (41).

3.5. Evaluación del riesgo de sesgo en los artículos incluidos

Las inferencias causales de las intervenciones pueden estar influidas por fallos en el diseño, la implementación, los análisis o los informes, dando lugar a una estimación errónea de los efectos de dichas intervenciones. Para obtener conclusiones fiables, se deben considerar cuidadosamente las limitaciones de los estudios incluidos (42).

Para evaluar la validez interna y, por consiguiente, indicar la relevancia correspondiente de los resultados obtenidos en los estudios, se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Incluye una tabla de “Riesgo de Sesgo” con seis ítems que abordan la generación de la secuencia, la ocultación de la secuencia de asignación, el cegamiento, los datos de resultado incompletos, la notificación selectiva de los resultados y otras posibles fuentes de sesgo. La identificación del riesgo de sesgos fue desarrollada de manera sistemática mediante el programa *Review Manager 5.3* (RevMan) que propone la Guía Cochrane (43).

La valoración de los ítems corresponde a una respuesta a una pregunta. Las respuestas “sí” indican bajo riesgo de sesgo, las respuestas “no” un riesgo alto y “poco claro” indica la falta de información o incertidumbre sobre el sesgo, véase la tabla 5 (43).

Tabla 5. Tipos de riesgo de sesgo (bajo, incierto o alto) (43).

Riesgo bajo	Posible sesgo con baja probabilidad de afectar a los resultados.
Riesgo incierto	Posible sesgo por falta de información que puede llegar a afectar a los resultados
Riesgo alto	Posible riesgo que comprometa seriamente la confianza de los resultados.

3.6. Extracción y análisis de datos

La extracción de datos de los artículos potencialmente válidos para la RS se efectuó mediante el formato PICO, una vez revisado el texto y aplicados los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados se recogen en la tabla 6. Los elementos incluidos en cada categoría son (37):

- Paciente: características demográficas de la muestra incluida en los estudios.
- Intervención: tipo de procedimiento, frecuencia y duración.
- Comparación: comparación con el grupo control o con otra forma de intervención.
- *Outcomes* (resultados): efectos de la intervención en las variables de estudio.

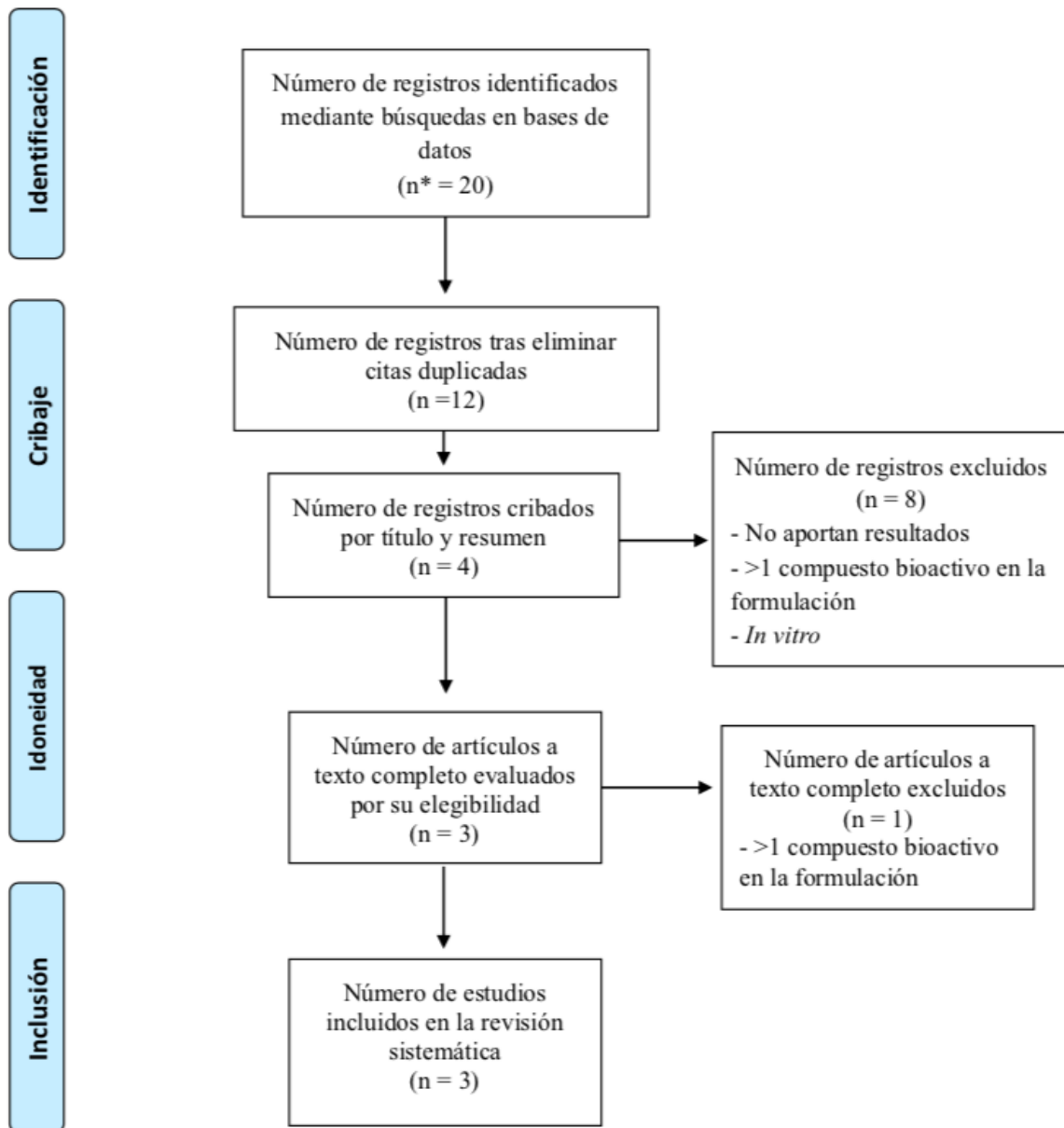
3.7. Evaluación de los resultados

Los resultados de la efectividad de la suplementación en las variables sintomatológicas de la AR se valoraron como estadísticamente significativos cuando $p \leq 0,05$ y no significativos si $p > 0,05$.

3.8. Resultados de la estrategia de búsqueda

Siguiendo la metodología propuesta por el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Declaración PRISMA) en esta RS, se incluye un diagrama de flujo de cuatro fases (figura 6) que refleja el proceso de cribado y selección de estudios resultantes de la estrategia de búsqueda en las bases de datos, y de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión (44).

Mediante la estrategia de búsqueda, se identificaron 20 estudios potencialmente relevantes, relacionados con la AR y la suplementación de curcumina. En el cribado inicial, se descartaron 8 estudios por ser citas duplicadas. A continuación, se revisó el título y el resumen de los 12 artículos restantes y se descartaron 8 por no cumplir con los criterios de inclusión (no tener resultados publicados, no aplicarse en humanos y que el suplemento contenga más de un compuesto bioactivo). Tras leer los 4 artículos restantes y ser evaluados metodológicamente, se descartó 1 porque la formulación contenía otros compuestos bioactivos. Por consiguiente, se incluyeron 3 estudios en esta RS (45–47).



*Muestra

Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA 2009 (versión adaptada al español), modificada de Moher et al. (44).

Tabla 6. Extracción de resultados en formato PICO de los estudios incluidos en la revisión sistemática (45–47).

ESTUDIO	PACIENTES		INTERVENCIÓN		COMPARACIÓN	RESULTADOS	
	N	Cttas. muestra	Procedimiento	Frecuencia/duración	Control	Valoración	Efectos
Chandran B, Goel A (2012)	38	7 ♂ y 38 ♀ Edad 18-65 años Dx. AR activa (clase funcional I o II) con: - DAS > 5.1 C. exclusión: - Tratamiento con AINEs, DMARDs, anti TNF-a, terapia antiartrítica, agentes de investigación y/o corticosteroides intraarticulares o parenterales. - Otra enfermedad autoinmune reumática - Otras enfermedades sistémicas - Otras	ECA, simple ciego Tres grupos paralelos (1:1:1) Ingesta de cápsulas de curcumina BCM-95®	Curcumina: 500 mg/cápsula, 2x/día Curcumina 500 mg/cápsula + diclofenaco sódico 50 mg/pastilla, 2x/día 8 semanas	n = 12 Diclofenaco sódico 50 mg/pastilla, 2x/día 8 semanas	- ACR (SJC, TJC) - DAS-28 - ESR - PCR - VAS Seguimiento: mediciones al inicio y final del tratamiento. Evaluación y eficacia y seguridad cada dos semanas.	CUR - DAS-28: p < 0,05 - ESR: p > 0,05 - PCR: p < 0.05 - SJC: p < 0.05 - TJC: p < 0.05 - VAS: p < 0,05 CUR + DS - DAS-28: p < 0,05 - ESR: p > 0,05 - PCR: p > 0.05 - SJC: p < 0.05 - TJC: p < 0.05 - VAS: p < 0,05 DS - DAS-28: p < 0,05 - ESR: p > 0,05 - PCR: p > 0.05 - SJC: p < 0.05 - TJC: p < 0.05 - VAS: p < 0,05 No hubo cambios significativos entre grupos.

ESTUDIO	PACIENTES		INTERVENCIÓN		COMPARACIÓN	RESULTADOS	
	N	Cttas. muestra	Procedimiento	Frecuencia/duración	Control	Herramientas	Efectos
Jacob J. et al. (2019)	24	Edad 18-65 años	ECA, doble ciego con placebo	CUR (250): 250 mg/cápsula, 1x/día	n = 8 (3 ♂ y 5 ♀)	- ACR	CUR (250)
		Dx. AR activa con: - CRP >0.6 mg/dL o ESR >28 mm/h - SJC y TJC ≥ 8	Tres grupos paralelos (1:1:1)	CUR (500): 500 mg/cápsula, 1x/día	Placebo: 500 mg de almidón alimenticio	- DAS-28 - ESR - FR	- ACR: p ≤ 0,0001 - DAS-28: p < 0.0001 - ESR: p ≤ 0,0001
		C. exclusión: - Tratamiento con AINEs, DMARDs - Qx en últimas 12 semanas - Enf. Sistémicas secundarias a la AR	Ingesta de cápsulas CuroWhite™	12 semanas	12 semanas	- PCR - SJC - TJC - VAS	- FR: p = 0.0002 - PCR: p ≤ 0.0013 - SJC: p ≤ 0,0001 - TJC: p ≤ 0,0001 - VAS: p ≤ 0,0001
		- Otras enf. inflamatorias articulares - Otros trastornos autoinmunes sistémicos - Embarazo - Tratamiento con fármacos antierumáticos, esteroideos o analgésicos intraarticulares las últimas 4 semanas u orales las 2 últimas.	CUR (250): n = 8 (4 ♂ y 4 ♀) CUR (500): n = 8 (5 ♂ y 3 ♀) Placebo: n = 8			Seguimiento: mediciones al inicio y final del tratamiento	CUR (500) - ACR: p ≤ 0,0001 - DAS-28: p < 0.0001 - ESR: p ≤ 0,0001 - FR: p < 0.0001 - PCR: p ≤ 0.0002 - SJC: p ≤ 0,0001 - TJC: p ≤ 0,0001 - VAS: p ≤ 0,0001 Se observan cambios significativos en todas las variables.

ESTUDIO	PACIENTES		INTERVENCIÓN		COMPARACIÓN	RESULTADOS	
	N	Cttas. muestra	Procedimiento	Frecuencia/duración	Control	Valoración	Efectos
Javadi et al. (2019)	49	5 ♂ y 44 ♀ Edad 20-80 años Dx. AR activa C. exclusión: - Enf. cardiovascular, hepática, respiratoria o renal. - Terapia hormonal sexual - Embarazo y lactancia - Suplementación previa a la intervención - Otras enf. inflamatorias - Alergia a la cúrcuma - Cambios recientes en el tratamiento de la AR	ECA, doble ciego con placebo Ingesta de nanomicelas de curcumina (40 mg) en cápsulas Sina Curcumin®	3 cápsulas/día 12 semanas	n = 25 (2 ♂ y 23 ♀) Placebo: 500 mg de harina de trigo 12 semanas	- DAS-28 - ESR - ACR (SJC, TJC) Seguimiento: mediciones al inicio y final del tratamiento	Intergrupo - DAS-28: p = 0,210 - ESR: p = 0,515 - SJC: p = 0,632 - TJC: p = 0,194 Intragrupo - DAS-28: p = 0,000 - ESR: 1.5 ± 10.50 - SJC: p = 0,008 - TJC: p = 0,001 Existen cambios significativos en el grupo intervención, pero no con el grupo control.
			n= 24 (3 ♂ y 21 ♀)				

ACR: criterios del *American College of Rheumatology*; **AINEs:** fármacos antiinflamatorios no esteroideos; **AR:** artritis reumatoide; **CUR:** curcumina; **DAS-28:** índice de actividad de la enfermedad; **DMARDs:** fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; **DS:** diclofenaco sódico; **ESR:** tasa de sedimentación eritrocítica; **FR:** factor reumatoide; **PCR:** proteína C reactiva; **SJC:** recuento de articulaciones inflamadas; **TJC:** recuento de articulaciones dolorosas; **VAS:** escala visual análoga.

4. Resultados

4.1. Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios incluidos en esta RS se encuentra entre un 75% y un 87,5% (tabla 7). A pesar de que ninguno de los estudios cumplía con todos los criterios, los estudios de Chandran et al. y Javadi et al. (45,46) mostraron una calidad muy buena, reuniendo 14 y 13 criterios de 16, respectivamente. El estudio restante resultó en un total de 12 criterios cumplidos, correspondiendo a una calidad buena (47). Ninguno de los estudios tuvo que ser excluido por tener una calidad metodológica insuficiente.

El estudio de Jacob et al. (47) no detalló ninguna limitación o sesgos, ni proporcionó una conclusión adecuada a los resultados. Solamente el estudio de Javadi et al. (45) justificó el tamaño de la muestra, pero no detalló si se tomaron medidas para evitar el uso inadvertido de otros medicamentos. El estudio de Chandran et al. (46) fue el único en evitar la co-intervención con el uso inadvertido de otros tratamientos mediante los criterios de exclusión, pero no cumplió el criterio de indicar y justificar los abandonos y exclusiones.

Por otro lado, se evaluó la calidad metodológica en el diseño de los estudios, de acuerdo a los ítems estandarizados para un ECA por la declaración CONSORT 2010 (anexo 2), cuyos resultados se muestran en la tabla 8.

Los aspectos que se exponen a continuación no se cumplieron en ninguno de los estudios: mencionar si hubo cambios en la metodología durante el ensayo; indicar cambios en las variables respuesta una vez iniciado el ensayo; detallar el uso de análisis intermedios, análisis adicionales o secundarios; especificar el tipo de aleatorización, los pasos a seguir para ocultar la secuencia y quien se encarga de generarla, ni cómo se realizan los cegamientos; justificar la presencia de abandonos o exclusiones de los participantes (45–47). El estudio de Jacob et al. (47) no especificó la procedencia de los participantes del estudio, no adjuntó las características demográficas y basales de cada grupo, ni el número de participantes correspondientes a cada análisis. Los estudios de Chandran et al. y Javadi et al. (45,46) no daban suficientes detalles sobre la intervención para poder replicarla, ya que no especificaban en qué momento del día se debía administrar la suplementación ni en qué condiciones. En la discusión, el estudio de Chandran et al. (46) no apuesta por la generalización de los hallazgos del ensayo en la práctica clínica, sino que los presenta como una base para poder realizar otros estudios a largo plazo.

Tabla 7. Análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos con el CRF-QS.

ESTUDIOS	CRITERIOS																TOTAL	%	CALIDAD METODOLÓGICA
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Chandran B, Goel A (2012)	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	14/16	87,5	Muy buena
Jacob et al. (2019)	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	12/16	75	Buena
Javadi et al. (2019)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	13/16	81,25	Muy buena

† 0: criterio no cumplido; 1: criterio cumplido (42)

Tabla 8. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica en el diseño mediante la declaración CONSORT 2010 (41).

SECCIÓN/TEMA	ÍTEM N°	Chandran B, Goel A (2012)	Jacob et al. (2019)	Javadi et al. (2019)
Título y resumen				
	1a	1	1	1
	1b	1	1	1
Introducción				
Antecedentes y objetivos	2a	1	1	1
	2b	1	1	1
Métodos				
Diseño del ensayo	3a	1	1	1
	3b	0	0	0
Participantes	4a	1	1	1
	4b	1	0	1
Intervención	5	0	1	0
Resultados	6a	1	1	1
	6b	0	0	0
Tamaño muestral	7a	0	0	1
	7b	0	0	0
Aleatorización				
Generación de la secuencia	8a	1	0	1
	8b	0	0	0
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	0	0	0
Implementación	10	0	0	0
Enmascaramiento	11a	0	0	0
	11b	1	1	1
Métodos estadísticos	12a	1	1	1
	12b	0	0	0
Resultados				
Flujo de participantes	13a	1	1	1
	13b	0	0	0
Reclutamiento	14a	0	0	0
	14b	0	0	0
Datos basales	15	1	0	1
Números analizados	16	1	0	1
Resultados y estimación	17a	1	1	1
	17b	1	1	1
Análisis secundarios	18	0	0	0
Daños	19	1	1	1
Discusión				
Limitaciones	20	1	0	1
Generalización	21	0	0	0
Interpretación	22	1	1	1
Otra información				
Registro	23	1	0	1
Protocolo	24	0	0	0
Financiación	25	1	0	1

† 0: criterio no cumplido; 1: criterio cumplido (41)

4.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo realizada con la herramienta de colaboración Cochrane difirieron para los diferentes estudios (figura 7). Algunos de los ítems que se contemplaban no aparecían en los estudios, determinándose en ese caso como riesgo incierto. El estudio de Jacob et al. (47) destaca por la falta de información para varios ítems. En el anexo 3 se muestran los detalles y justificaciones correspondientes para cada ítem en cada estudio individualmente. A continuación, se resumen los resultados para cada ítem.

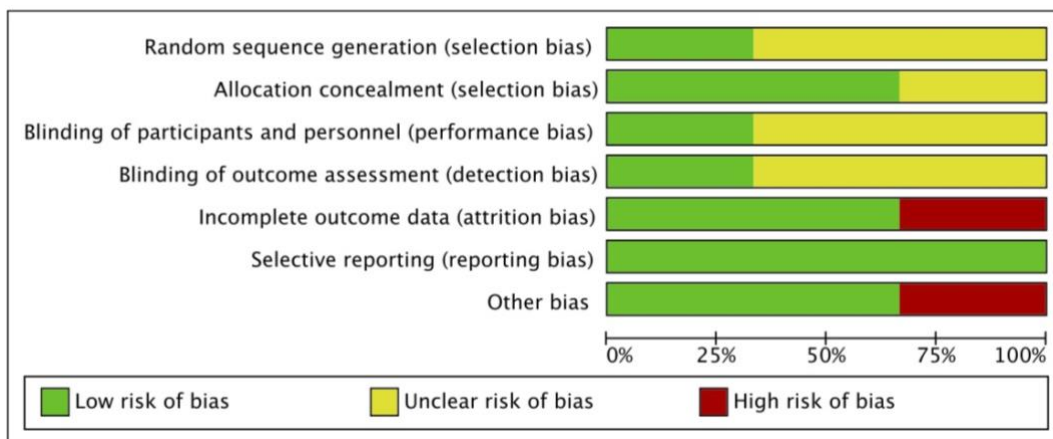


Figura 7. Resumen de los riesgos de sesgo valorados para cada ítem en porcentaje (%).

- Generación de la secuencia de aleatorización

Todos los estudios manifestaron haber seguido una aleatorización de la secuencia de asignación, pero dos de ellos no especificaron la manera de hacerlo (figura 8) (45,47). En el otro, se utilizó un sistema de numeración de tres dígitos.

- Ocultación de la asignación

Uno de los estudios realizó la asignación con un software aleatorio de asignación, mientras que otro lo hizo mediante un sistema de tarjetas por un individuo separado (45,46). El otro estudio muestra gráficamente la distribución en el diagrama de flujo, pero no detallaba el proceso de asignación, incurriendo en un riesgo incierto del sesgo de selección (47).

- Cegamiento de los participantes y del personal

Todos los estudios afirmaron usar cegamiento (doble y simple), pero los métodos no quedan bien explicados, siendo insuficiente la información para declararlo como alto o bajo riesgo de sesgo de detección. Uno de ellos se consideró como bajo riesgo por haber utilizado un método para ocultar el contenido del tratamiento (45).

- Cegamiento de los evaluadores

Solo uno de los estudios comenta que se cegó a los reumatólogos que monitorizaron a los pacientes durante todo el periodo (45), el resto no hablaron sobre el cegamiento de los evaluadores, determinando un riesgo de sesgo de detección incierto (46,47).

- Datos de resultados incompletos

Dos de los estudios son calificados como de bajo riesgo por no mostrar resultados incompletos (46,47). Sin embargo, en el otro aparecen hasta 16 abandonos durante la intervención, pero no se indican los motivos en el estudio, declarando así un alto riesgo de sesgo de desgaste (45).

- Notificación selectiva de los resultados

Los 3 estudios analizados (45–47) presentan todos los resultados de las variables preespecificadas, por lo que han sido considerados de riesgo bajo de sesgo de notificación.

- Otras fuentes de sesgo

El estudio de Javadi et al. (45) presentó limitaciones en el tamaño de la muestra, la corta duración del estudio y la pequeña dosis de curcumina en la suplementación. Los otros estudios se consideraron de bajo riesgo por no presentar otros sesgos aparentes (46,47).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chandran B, Goel A (2012)	+	+	?	?	+	+	+
Jacob et al. (2019)	?	?	?	?	+	+	+
Javadi et al. (2019)	?	+	+	+	●	+	●

Figura 8. Resumen de los riesgos de sesgo valorados para cada ítem en los estudios seleccionados,

● bajo riesgo; ? riesgo incierto; ● riesgo alto.

4.3. Descripción de los estudios incluidos

Esta revisión sistemática está formada por 3 ECAs experimentales publicados entre el 2012 y 2019, en los que se realiza una intervención con un suplemento de curcumina para demostrar su efecto sobre los síntomas de la artritis reumatoide. El diseño de la intervención es diferente en cada uno de ellos, uno de tres brazos, con dos dosis diferentes de curcumina y otra medicación de referencia, siendo uno de los brazos la combinación de ambas (46); otro de tres brazos con placebo en el grupo control (47); y otro con un grupo experimental y un grupo placebo (45).

4.3.1. Características de la muestra

Los tres artículos en conjunto incluyeron un total de 118 participantes, con un tamaño de muestra mínimo de 24 y un máximo de 49. Destaca un mayor número de mujeres (79,7%) que hombres (20,3%), una distribución muy representativa de la prevalencia por sexo de esta enfermedad. La media de edad fue de los participantes en los estudios que la detallaron fue de 51,43 años (tablas 9 y 10).

Todos los participantes fueron diagnosticados de AR según los criterios ACR, perteneciendo a la clase funcional I o II. Además, un estudio también realizó un cribado en el que incluyó solo aquellos pacientes con más de 8 articulaciones dolorosas e inflamadas (TJC, SJC) (47), mientras que otro utilizó como criterio una puntuación mayor de 5,1 en el DAS-28 (46).

En todos los estudios se utilizó el DAS-28 para indicar la severidad de los síntomas entre los participantes. En el estudio de Chandran et al. (46) todos los pacientes tienen una actividad clínica alta ($>5,1$), mientras que en los dos restantes la mayoría de los pacientes mostraban una actividad moderada (> 3.2 a ≤ 5.1) (45,47,48). La puntuación media del índice de actividad clínica para todos los estudios fue de 4,9 (actividad moderada).

Tabla 9. Características demográficas de los participantes: género.

Estudios	Nº mujeres	Nº hombres	Total
Chandran B, Goel A (2012)	38	7	45
Jacob et al. (2019)	12	12	24
Javadi et al. (2019)	44	5	49
Total (%)	94 (79,7%)	24 (20,3%)	118

Expresado en números totales y porcentaje de participación (%).

Tabla 10. Características demográficas de los participantes: edad (años).

Estudios	Edad grupo control	Edad grupo experimental 1	Edad grupo experimental 2	Edad media
Chandran B, Goel A (2012)	48,87 (10,8)	47,8 (8,6)	47 (16,2)	47,88 (12)
Jacob et al. (2019)	Entre 18-65 años			
Javadi et al. (2019)	56,28 (2,5)	53,71(2,75)	-	54,99 (2,5)
Total (media)	52,57 años	49,5 años		51,43 años

Años expresados en media y desviación estándar (SD).

Tabla 11. Características demográficas de los participantes: índice de actividad de la enfermedad (DAS-28) al inicio.

Estudios	Grupo control	Grupo experimental 1	Grupo experimental 2	DAS-28 media
Chandran B, Goel A (2012)	6,72 (0,87)	6,44 (0,51)	6,40 (0,73)	6,52 (0,7)
Jacob et al. (2019)	3,57 (0,52)	4,39 (0,16)	4,42 (0,61)	4,12 (0,43)
Javadi et al. (2019)	3,45 (0,95)	3,75 (1,01)	-	3,6 (0,98)
Total (media)	4,58	4,86	5,41	4,9

Resultados DAS-28 expresados en media y desviación estándar (SD).

4.3.2. Características del tratamiento

Los tratamientos utilizados en los estudios de esta RS son muy similares entre ellos, pues se administra el mismo tipo de suplemento, pero diverge en la dosis diaria, el formato y en el tratamiento del grupo control.

En cuanto a la cuantificación del tratamiento, dos de los estudios prolongan la intervención durante 12 semanas (45,47) y el otro durante 8 (46). La dosis total diaria varía mucho entre los estudios, siendo mayor en el de Chandran et al. (46) con 1000 mg (2 cápsulas de 500 mg); siguiendo el de Jacob et al. (47) con 250 mg y 500 mg en cada grupo experimental; y con una menor cantidad en el estudio de Javadi et al. (45) con un total de 120 mg diarios (3 nanomicelas de 40 mg) (tabla 12). Por lo tanto, la cantidad del bioactivo es el doble en el primer estudio respecto al segundo y 8 veces mayor que en el tercero.

Uno de los estudios combina el diclofenaco sódico y la curcumina en uno de los grupos experimentales (46) y el diclofenaco sódico en su grupo control, mientras que en los otros se utiliza placebo (45,47).

La forma de presentación y formulación del suplemento varía de un estudio a otro. Dos de los estudios utilizaron cápsulas para la administración de la curcumina. El estudio de Chandran et al. (46) utilizó una formulación encapsulada llamada BCM-95® con una biodisponibilidad mejorada de seis a ocho veces. Mientras que el estudio de Jacob et al. (47) empleó CuroWhite, una formulación de curcumina blanca hidrogenada que tiene una mayor biodisponibilidad encapsulada con β -ciclodextrina. Por último, el estudio de Javadi et al. (45) utilizó un novedoso formato con aproximadamente un 100% de encapsulación de la curcumina en nanomicelas para mejorar la biodisponibilidad oral del principio activo.

Tabla 12. Temporización y dosificación del tratamiento con curcumina.

Estudios	Tiempo (semanas)	Formato	Dosis (mg)			Frecuencia (dosis/día)
			C	E1	E2	
Chandran B, Goel A (2012)	8	Cápsulas	50 DS	500 + 50 CUR + DS	500 CUR	2
Jacob et al. (2019)	12	Cápsulas	P	250 CUR	500 CUR	1
Javadi et al. (2019)	12	Nanomicelas	P	40 CUR	-	3

* C: grupo control; CUR: curcumina; DS: diclofenaco sódico; E1: grupo experimental 1; E2: grupo experimental 2; P: placebo. Tiempo expresado en semanas, dosis en miligramos (mg) y frecuencia en valores totales de número de dosis por día.

4.3.3. Métodos utilizados en la medición de las variables de los estudios

Los diferentes estudios evaluaron los efectos de la suplementación con curcumina sobre las articulaciones inflamadas y dolorosas, el índice de actividad clínica y otros parámetros bioquímicos. En todos ellos se realizó una valoración antes de comenzar el tratamiento y otra al terminarlo (45–47). Además, uno de los estudios realizó evaluaciones de eficacia en intervalos bisemanales (46). Los métodos utilizados en la medición de variables mostraron bastante homogeneidad entre los diferentes estudios, siendo los siguientes para cada variable analizada:

- **Inflamación:**

Chandran et al. (46) y Jacob et al. (47) utilizaron la proteína C reactiva (PCR), una proteína reactante de fase aguda que se eleva durante las primeras horas del proceso inflamatorio en respuesta a las citocinas que son producidas por los glóbulos blancos durante la inflamación

(49). Además, todos los estudios (45–47) emplearon la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) para valorar los cambios en la inflamación. Se trata de otro reactante de fase aguda, cuyo incremento indica la presencia de un proceso inflamatorio después de 24 horas, utilizado para valorar la respuesta a la terapia y como prueba diagnóstica de la AR (50).

- **Dolor:**

Los estudios de Chandran et al. (46) y Jacob et al. (47) utilizaron la Escala visual análoga (VAS) para medir el dolor. El resultado es un valor numérico que indica la intensidad del dolor que describe el paciente, siendo “0” no dolor y “10” o “100” el máximo dolor (51).

- **Afectación articular:**

Todos los estudios (45–47) realizaron el recuento de articulaciones dolorosas (TJC) y el recuento de articulaciones inflamadas (SJC) en un total de 28 articulaciones para valorar la afectación articular. Estos valores, además, son utilizados para determinar la actividad de la enfermedad junto con otros parámetros.

- **Actividad de la enfermedad:**

Chandran et al. (46) y Jacob et al. (47) emplearon los criterios de mejoría del *American College of Rheumatology* (ACR), los cuales valoran la eficacia de los tratamientos en los ensayos clínicos. Los valores altos indican una alta eficacia del tratamiento (52). El índice de actividad de la enfermedad (DAS-28) se usó en todos los estudios (45–47) como indicador simplificado que reúne el recuento de 28 articulaciones afectadas, la escala del dolor y la ESR. Un valor menor de 2,6 indica remisión de la enfermedad, hasta 3,2 actividad de la enfermedad baja, entre 3,2 y 5,1 indica actividad moderada y por encima de 5,1 actividad alta (53). Además, el estudio de Jacob et al. (47) empleó el factor reumatoide (FR) en la valoración del avance de la enfermedad. El FR es un anticuerpo utilizado como biomarcador diagnóstico y correlacionado con formas clínicas más graves de la AR. Un valor alto indica mayor severidad de la enfermedad (54).

4.4. Efectividad de las intervenciones

La efectividad de los tratamientos sobre las variables investigadas es bastante homogénea entre los estudios, obteniendo una disminución de los valores en la mayoría de los parámetros (tabla

13). A continuación, se describen los efectos del tratamiento sobre cada una de las variables, según su significancia estadística:

- **Inflamación**

Todos los estudios valoraron el efecto de la curcumina sobre la inflamación, mediante los parámetros de la PCR (46,47) o la ESR (45–47).

En el estudio de Chandran et al. (45) los valores de ESR disminuyeron en los tres grupos, mostrando un cambio porcentual mayor en el que combinaba curcumina con diclofenaco sódico (13,3%), no obstante, los cambios no fueron estadísticamente significativos para este parámetro ($p > 0,05$). Los valores de PCR mostraron cambios estadísticamente significativos solamente en el grupo que tomaba curcumina ($p < 0,05$).

En el estudio de Jacob et al. (46), los cambios en los valores en ambos grupos a los que se administró curcumina fueron altamente significativos ($p = 0,0001$). En porcentajes, el cambio de valor de la ESR fue de 88,42% y 89,17% para los grupos experimentales y de 28,84% para el grupo placebo. Los valores de la PCR en los grupos experimentales indicaron una reducción considerable, con un cambio de 31,96% para la dosis baja y 45,61% para la alta ($p \leq 0,0013$, $p \leq 0,0002$), respecto a los del grupo placebo que aumentaron (-6,06%, $p \leq 0,0514$).

El estudio Javadi et al. (45) solo evaluó la ESR, con una disminución de los valores medios en el grupo experimental y aumento en el grupo control, aunque las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas al final del estudio ($p = 0,503$).

- **Dolor**

Dos de los estudios evaluaron los efectos de la curcumina sobre el dolor mediante la escala visual análoga (VAS), con una disminución generalizada de los valores (46,47).

El grupo de la curcumina mostró una mayor reducción (59,9%) en el estudio de Chandran et al. (46), aunque todos los grupos obtuvieron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

En el estudio de Jacob et al. (47) se observó la misma tendencia con descensos del 63,61% y 72,14% para dosis bajas y altas ($p = 0,0001$), respectivamente, mientras que en el grupo placebo no hubo cambios significativos ($p = 0,5903$).

- **Afectación articular**

La cuantificación de la afectación articular se hizo en todos los estudios mediante el recuento de articulaciones inflamadas (SJC) y dolorosas o sensibles (TJC).

El estudio de Chandran et al. (45) obtuvo una reducción en los valores de ambos parámetros muy similares en los tres grupos, todos ellos significativos ($p < 0,05$).

En cambio, los valores disminuyeron para los grupos experimentales significativamente ($p = 0,0001$), pero el grupo placebo no mostró ninguna mejora significativa en el estudio de Jacob et al. (47) en el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas.

Los resultados para estos parámetros en el estudio de Javadi et al. (45) fueron estadísticamente significativos dentro del grupo experimental ($p = 0,001$ SJC y $p = 0,008$ TJC), pero solo uno lo fue en el grupo placebo ($p = 0,006$ SJC y $p = 0,06$ TJC), aunque el cambio fue mayor en el grupo de las nanomicelas de curcumina. Aun así, las diferencias en los cambios entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas para ninguno de los dos parámetros ($p = 0,743$ SJC y $p = 0,859$ TJC).

- **Actividad de la enfermedad**

La actividad de la enfermedad se valoró en todos los estudios mediante los criterios ACR y también con el índice de actividad de la enfermedad (DAS-28) (45–47). Otro, además, investigó la actividad de la enfermedad midiendo la cantidad de factor reumatoide (FR) en sangre, un anticuerpo que aumenta en enfermedades reumáticas (47).

Los tres tratamientos mostraron una mejora ($p < 0,05$) en el índice DAS-28 en el estudio de Chandran et al. (46) con una disminución mayor en el grupo de la curcumina, aunque los cambios de los grupos entre sí no fueron estadísticamente significativos. De igual manera, los componentes de los criterios ACR sufrieron cambios significativos entre el inicio y el final del tratamiento, con una respuesta mucho más marcada en el grupo de solo curcumina que en los otros con diclofenaco sódico, pero la diferencia entre los grupos no fue significativa.

El estudio de Jacob et al. (47) indicó mejoras en el DAS-28 con una reducción del 50,8% en el grupo de dosis baja y 64,02% en el de dosis alta ($p < 0,0001$). Sin resultados significativos en el grupo placebo ($p = 0,3621$). Los valores medios de los criterios ACR incrementaron en ambos grupos experimentales ($p = 0,0001$) y cambiaron poco significativamente en el grupo placebo. Este mismo estudio (47) fue el único en evaluar el factor reumatoide, con unos cambios

considerables entre los grupos experimentales, de 80.56% para la dosis baja y de 84.58% para la dosis alta ($p = 0,0002$ y $p < 0,0001$, respectivamente). El grupo de estudio con placebo obtuvo valores aumentados de FR (-10,41%) que fueron estadísticamente significativos ($p = 0,0018$).

El DAS-28 difirió significativamente entre el grupo de las nanomicelas de curcumina y el grupo placebo en el estudio de Javadi et al. (45), mostrando un mayor cambio en el grupo experimental ($p = 0,000$) que en el placebo ($p = 0,035$). A pesar de ello, la diferencia de la variación entre los grupos no fue estadísticamente significativa al final del tratamiento ($p = 0,210$).

Tabla 13. Efectos del tratamiento sobre cada una de las variables por estudio y grupo de intervención (45–47).

SÍNTOMAS	Chandran B, Goel A (2012)			Jacob et al. (2019)			Javadi et al. (2019)	
	CUR	CUR + DS	DS	CUR 250	CUR 500	P	CUR	P
Inflamación								
- PCR	↓s	↓NS	↑NS	↓s	↓s	↑NS	-	-
- ESR	↓NS	↓NS	↓NS	↓s	↓s	↓s	↓NS	↑NS
Dolor								
- VAS	↓s	↓s	↓s	↓s	↓s	↑NS	-	-
Afectación articular								
- TJC	↓s	↓s	↓s	↓s	↓s	↓NS	↓s	↓s
- SJC	↓s	↓s	↓s	↓s	↓s	↓NS	↓s	↓s
Actividad de la enfermedad								
- ACR	-	-	-	↑s	↑s	↑NS	-	-
- DAS-28	↓s	↓s	↓s	↓s	↓s	↓NS	↓s	↓s
- FR	-	-	-	↓s	↓s	↑s	-	-

* ↓: disminución de los valores; ↑: aumento de los valores; CUR: curcumina; DS: diclofenaco sódico; NS: cambio estadísticamente no significativo ($p > 0,05$) P: placebo; s: cambio estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

5. Discusión

Aunque la causa bioquímica exacta de la AR sigue siendo desconocida, se asocia con inflamación en el cartílago articular, que puede causar una estructura anormal en las articulaciones acompañada de dolor, típicamente en muñecas, rodillas y tobillos. Los tratamientos más comunes son los analgésicos y los AINEs. Sin embargo, los medicamentos provocan efectos adversos graves en el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular. Por lo tanto, los tratamientos a base de principios activos naturales que pueden mitigar el dolor y la inflamación se han investigado como posibles terapias primarias o complementarias para aliviar la artritis.

La finalidad de la presente revisión sistemática fue evaluar la efectividad de la suplementación con curcumina sobre la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide activa. Además, también se propuso como objetivos específicos evaluar su efectividad en otros parámetros como el dolor, la actividad de la enfermedad y la rigidez articular. Los tres estudios incluidos en la revisión, con una calidad metodológica buena y muy buena, mostraron resultados de las variables con una tendencia homogénea. Sintetizando el análisis de los resultados más importantes, la suplementación con curcumina ayuda a disminuir los parámetros inflamatorios, controlar el dolor general, disminuir los síntomas articulares localizados y la actividad de la enfermedad de manera significativa (44–46).

Debido a la incertidumbre en el riesgo de sesgo de los estudios, la no significación de algunos resultados y el escaso tamaño de la muestra, no se ha visto adecuado llevar a cabo un metaanálisis.

No se han encontrado hasta la fecha otras revisiones sistemáticas de ECAs que evalúen la efectividad de la curcumina en la AR. Aunque los resultados de esta revisión sugieren que la administración oral de curcumina reduce los síntomas de la AR, es difícil recomendar la cúrcuma y la curcumina como un buen agente terapéutico debido a las limitaciones de los ECAs incluidos en la RS. Algunas limitaciones son: el número de ECAs incluidos ($n=3$) y del tamaño de la muestra ($n= 24 - 49$) en cada uno de ellos es bajo; las formulaciones del compuesto variaban, diseñadas para incrementar la absorción, con lo cual biodisponibilidad de las mismas probablemente no fuese homogénea, dificultando formular conclusiones firmes sobre el método de preparación y dosis más efectivos. No obstante, se podría considerar esto mismo como una fortaleza del estudio, pues se demuestra que la cúrcuma contiene compuestos funcionales que,

de una manera u otra, tienen algo de eficacia sobre los síntomas de la AR. También se han encontrado otras limitaciones como no especificar la asignación de los grupos (47), no mencionar cómo y a quién se realizaban los cegamientos (46,47) y no informar de las tasas de abandono y exclusión con sus motivos (45).

En la selección de estudios para la revisión se descartaron dos estudios que combinaban más componentes bioactivos con la cúrcuma, por la imposibilidad de discernir cuál de los compuestos desempeñaba mayor efecto terapéutico. Uno de los estudios combinó la curcumina con pimienta negra y jengibre, determinando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo experimental en los parámetros DAS-28, TJC, SJC y ESR, pero no en la PCR, concluyendo así su efectividad antiinflamatoria y analgésica (55). El otro combinaba la curcumina con aceites esenciales en un enjuague bucal administrado a pacientes con AR y periodontitis crónica. En este caso, el grupo experimental con curcumina y aceites esenciales mostró mejoras significativas en el FR, la PCR y la ESR, tanto intra como intergrupales (56). Así, la combinación de la curcumina con otros compuestos bioactivos parece segura y podría aumentar su potencial terapéutico en la AR, abriendo un campo de investigación muy amplio.

Los resultados de la presente revisión sistemática favorecen claramente la seguridad y la eficacia de la curcumina sobre algunos síntomas en pacientes con AR de actividad moderada. Respondiendo al objetivo general sobre la efectividad en la variable inflamación, valorada con los marcadores PCR y ESR, se evidencian mejoras en los tres estudios al compararse con el valor basal en la administración de curcumina, en contraposición a los cambios en el grupo placebo, que expresan aumentos de estos marcadores inflamatorios (45–47).

La significancia para estos resultados fue, sin embargo, heterogénea. La disminución en la PCR fue significativa en el estudio de Chandran et al. (46) y Jacob et al. (47), mientras que la de la ESR solo lo fue en este último. Esta discrepancia podría explicarse por la diferencia en los valores basales de la ESR en los diferentes grupos, pues es 7 veces mayor en el grupo que obtuvo cambios significativos. Todos estos resultados proporcionan un trampolín ideal para investigar el potencial de la curcumina en otras enfermedades crónicas que surgen en el contexto de inflamación crónica desregulada.

El poder de la curcumina en el control del dolor se respaldó de forma significativa en dos de los estudios (46,47), con cambios mucho más notables al compararse con el grupo placebo que con el grupo control al que se administraba diclofenaco sódico, que también obtuvo cambios

significativos en el VAS, pero más reducidos. Estos hallazgos en el control del dolor, concuerdan con los obtenidos en otros estudios que emplean la curcumina en el tratamiento del dolor en pacientes con osteoartritis (57,58). Un metaanálisis realizado por Bannuru et al. (57) confirmó que tanto las formulaciones de curcuminoides como de boswellia fueron significativamente más efectivas que el placebo para el alivio del dolor y la mejora funcional. Asimismo, se ha observado que la curcumina es efectiva para aliviar el dolor crónico en diferentes modelos experimentales (59,60), incluyendo el dolor neuropático (61,62).

La actividad de la enfermedad, valorada con el DAS-28, disminuyó en todos los grupos de manera significativa (exceptuando un grupo placebo. Se consiguió pasar de una actividad alta (> 5,1) a moderada (3,2 - 5,1) en el estudio de Chandran et al. (46), de actividad moderada a remisión (< 2,6) en el estudio de Jacob et al. (47) y de moderada a baja (2,6 – 3,2) en el estudio de Javadi et al. (45).

Los pacientes que recibieron curcumina lograron tasas de respuesta ACR más altas que los grupos control, respaldando la efectividad del tratamiento en la mejoría clínica general. Además, uno de los estudios afirma que las diferencias entre el grupo experimental y el placebo fueron estadísticamente significativas para este parámetro (47).

Uno de los estudios evaluó la efectividad dependiendo de la cantidad de dosis, concluyendo que el grupo de dosis más alta de curcumina mostró una mejoría mayor en las respuestas DAS-28, VAS y CRP, ACR que la dosis baja. Pero en ESR y RF no hubo diferencias significativas entre la dosis baja y la dosis alta. Uno de los estudios reportó no haber obtenido resultados lo suficientemente significativos, probablemente debido a que su formulación podría no haber mejorado la biodisponibilidad o, aun habiéndola mejorado, no haber aportado una dosis suficiente de curcumina (40 mg) (45).

A pesar de que los resultados nombrados apoyan la efectividad de la curcumina, porque presentan cambios significativos en referencia a los valores iniciales, ninguno de los estudios incluidos presenta con rigurosidad significancias estadísticas de las mejoras comparadas entre los grupos control y experimentales. Dada su probada evidencia en estudios in vitro y en animales (57–59), en la actualidad hay varios ensayos en curso destinados a demostrar su eficacia en humanos con distintas formas y dosis (60), en periodos de tratamiento más prolongados (61) o sobre otros parámetros metabólicos (62).

5.1. Limitaciones

La calidad en la realización de la revisión sistemática puede haber disminuido por algunos errores que podrían comprometer la fiabilidad y validez de los resultados, tal y como se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Limitaciones en la revisión sistemática.

LIMITACIÓN	JUSTIFICACIÓN
Sesgo de accesibilidad	Solo se han tenido en cuenta los artículos disponibles en los buscadores bibliográficos y no se ha tenido en cuenta la literatura gris, lo cual reduce la amplitud de búsqueda.
Sesgo en el análisis crítico de los ensayos (realización)	Los estudios incluidos en la revisión han sido analizados metodológicamente por un solo revisor.
Sesgo en la evaluación de las intervenciones	Las limitaciones que presentan algunos estudios en su diseño, junto con el alto e incierto riesgo que existe para algunos sesgos, puede haber comprometido la evaluación de las intervenciones, lo cual dificulta realizar un metaanálisis.
Sesgo de exclusión	No se han incluido en la revisión artículos que podrían ser relevantes por agregar otros componentes bioactivos en su formulación.

Además, también se ha valorado la adecuación de la revisión mediante la lista de comprobación de la declaración PRISMA (anexo 4), encontrando las siguientes carencias: no existe un protocolo previo de la revisión, no se describen los métodos para la extracción de datos de las publicaciones, la estimación del efecto para cada resultado con su intervalo de confianza y no se describen las fuentes de financiación de la revisión sistemática.

5.2. Líneas de futuro

Teniendo en cuenta las limitaciones expuestas, se podrían considerar las siguientes propuestas de mejora en futuras revisiones:

- Realizar un protocolo previo con una organización de ideas y una búsqueda preliminar de literatura.
- Considerar ampliar la búsqueda bibliográfica en otras bases de datos o fuentes de documentación.
- Seguir todos los criterios de calidad metodológica que recoge la declaración PRISMA.
- Análisis de los ensayos incluidos por más de una persona.

Asimismo, considerando los sesgos encontrados en los estudios incluidos en esta revisión, se sugiere la adopción de los siguientes criterios en la elaboración de futuros ECAs:

- Descripción del método utilizado en la selección de la muestra, aleatorización y ocultación de la asignación.
- Especificar el cegamiento de los participantes y los profesionales y cómo se ha realizado.
- Justificar la exclusión de participantes o los motivos de abandono durante la intervención.
- Aumento de la muestra, que sea representativa (justificando cómo se determina el tamaño muestral) y la duración de la intervención.
- Determinar y analizar estadísticamente las diferencias en los resultados entre el grupo experimental y el grupo control.
- Mostrar las posibles limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos.
- Presentar las características basales y demográficas de cada grupo.

6. Conclusiones

Esta revisión sistemática ha concluido que la administración durante 8-12 semanas de extractos de curcumina estandarizados (entre 500-1000 mg/día) no proporciona mejoras significativas en los síntomas de la artritis reumatoide. Por consiguiente, de momento, no sería adecuado emplear la suplementación con curcumina como una terapia adyuvante más en tratamiento fisioterapéutico para disminuir los síntomas articulares y sistémicos en pacientes con artritis reumatoide. Todos los estudios incluidos en la revisión han manifestado mejoras intragrupalas sobre los síntomas de la artritis reumatoide, pero no se puede llegar a determinar si las diferencias con el grupo control son estadísticamente significativas.

Además, el bajo número de estudios incluido en esta revisión dificulta la determinación de los parámetros más efectivos de aplicación de la suplementación, aunque se han visto mejores resultados en aquellos grupos a los que se suministraba mayor dosis y de manera aislada. El reducido tamaño muestral y la presencia de sesgos no permite extrapolar los resultados a la población general con seguridad.

Aunque sea una patología conocida que afecta a una creciente parte de la población, los estudios realizados en humanos con artritis reumatoide activa tratados con curcumina son mínimos, con un nivel de evidencia limitado.

La ausencia de efectos adversos en la administración de la curcumina le otorga un potencial protagonismo en estudios futuros y en la práctica clínica para el tratamiento de la artritis reumatoide que contribuirá significativamente en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. La evidencia actual no es adecuada en cuanto a tamaño o calidad para hacer recomendaciones significativas en la práctica clínica. Las investigaciones futuras deberían consistir en ECAs de muestras más numerosas y de mayor calidad, que examinen específicamente el papel de la curcumina como tratamiento adyuvante y permita disminuir la dependencia de los AINEs.

Las terapias con compuestos exclusivamente de origen natural, cada vez más, se están abriendo camino en la sustitución de ciertos medicamentos por sus demostrados efectos preventivos y curativos, más interesantes aún por su particular seguridad de administración. No obstante, es necesario remarcar que en la mayoría de los casos no deben sustituir por completo al tratamiento habitual, sino utilizarse como un complemento o adyuvante.

7. Referencias bibliográficas

1. Smith E, Hoy DG, Cross M, Vos T, Naghavi M, Buchbinder R, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug 1;73(8):1462–9.
2. Wang B, Chen S, Zheng Q, Liu Y, Shi G. Peptide-Based Vaccination Therapy for Rheumatic Diseases. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12];2020:8060375.
3. Panaro MA, Corrado A, Benameur T, Paolo CF, Cici D, Porro C. The Emerging Role of Curcumin in the Modulation of TLR-4 Signaling Pathway: Focus on Neuroprotective and Anti-Rheumatic Properties. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Mar 12];21(7):2299.
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 Dec [cited 2020 Mar 11];39 Suppl 2:3–12.
5. Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico ME, Scirè CA, et al. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. Vol. 38, *Clinical and experimental rheumatology*. NLM (Medline); 2020. p. 181–94.
6. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2020 Mar 14];68(9):1821–3.
7. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. In: Singh JA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2020 Mar 11].
8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Mar 14];68(1):1–25.
9. Moreau T, CHAC C. Rheumatoid arthritis: classification and treatment. *JAAPA* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Mar 14];25(11):19–20.

10. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. [Internet]. Vol. 365, The New England journal of medicine. Massachusetts Medical Society; 2011 [cited 2020 Mar 14]. p. 2205–19.
11. Rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Mar 11]. p. 18002. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp20182>
12. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin*. 2010 Mar 1;6(SUPPL. 3):20–4.
13. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z, et al. molecules Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked? *Molecules* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 11];20:9183–213.
14. Dudics S, Langan D, Meka RR, Venkatesha SH, Berman BM, Che CT, et al. Natural products for the treatment of autoimmune arthritis: Their mechanisms of action, targeted delivery, and interplay with the host microbiome [Internet]. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Mar 13]. p. 2508.
15. Pernis AB. Th17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Internal Medicine*. *J Intern Med*; 2009. p. 644–52.
16. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2003 May [cited 2020 Mar 20];42 Suppl 2:ii11-6.
17. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. 2018 [cited 2020 Mar 19];
18. Kontzias A. Artritis reumatoide (AR) - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2020 Mar 16]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquelético-y-conectivo/enfermedades-articulares/artritis-reumatoide-ar>
19. Combe B, Lukas C, Morel J. Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico. *EMC - Apar Locomot*. 2015 Dec;48(4):1–17.

20. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin.* 2008 Sep 1;4(5):183–90.
21. reginap. A Proposed Revision to the ACR20: The Hybrid Measure of American College of Rheumatology Response American college of rheumatology committee to reevaluate improvement criteria. 2007;
22. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010 Mar 1;6(SUPPL. 3):33–7.
23. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EHS, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2013 [cited 2020 Apr 4].
24. Guías GUIPCAR - SER » Capítulo 07. Tratamiento [Internet]. [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://guipcar.ser.es/article?id=5d764645-e2cc-4703-8c7d-1dba0aca0133>
25. Lugo A., Ramírez G., Arbeláez A. PA. Rehabilitación en artritis reumatoide, Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 2002;
26. Camacho-Bautista K, Orjuela-Rodríguez A, Vargas-Pinilla O. Intervención fisioterapéutica en el manejo de pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática [Internet]. Vol. 39, *Fisioterapia.* Ediciones Doyma, S.L.; 2017 [cited 2020 Apr 4]. p. 174–80.
27. GUIPCAR_Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis. *TaissCom* [Internet]. 2001;146. Available from: [http://taiss.com/publi/absful/guipcar libro.pdf](http://taiss.com/publi/absful/guipcar%20libro.pdf)<http://www.guideline.gov/guidelines/ftngc-2909-GUIPCAR.html>
28. Daisy A, Martín H, Puerto Noda I, Morejón Barroso O, Méndez Rodríguez SN. Guía clínica para la rehabilitación de los pacientes con enfermedades reumáticas *Clinical guideline for the rehabilitation of patients with rheumatic diseases.*

29. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2016;19(8):717–29.
30. Shehzad A, Rehman G, Lee YS. Curcumin in inflammatory diseases [Internet]. Vol. 39, *BioFactors*. 2013 [cited 2020 Mar 13]. p. 69–77.
31. Rao C V. Regulation of COX and LOX by curcumin. Vol. 595, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York; 2007. p. 213–26.
32. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. Vol. 14, *Alternative Medicine Review*. 2009. p. 141–53.
33. Asteriou E, Gkoutzourelas A, Mavropoulos A, Katsiari C, Sakkas LI, Bogdanos DP. Curcumin for the management of periodontitis and early ACPA-positive rheumatoid arthritis: Killing two birds with one stone. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
34. Zheng Z, Sun Y, Liu Z, Zhang M, Li C, Cai H. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2020 Mar 12];9:4931–42.
35. Park C, Moon DO, Choi IW, Choi BT, Nam TJ, Rhu CH, et al. Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E2 production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2020 Mar 21];20(3):365–72.
36. Arantal, an alternative therapy for osteoarthritis [Internet]. [cited 2020 Mar 10]. Available from: <http://www.bioxtract.com/our-products/arantal/index.html>
37. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Vol. 15, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. Associação Médica Brasileira; 2007. p. 508–11.
38. MeSH Browser [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>
39. DeCS Server - List Terms [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from:

<http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

40. Law M, Stewart D, Lette I, Pollock N, Bosch J, Westmorland M. Instrucciones para el Formulario de Revisión Crítica Estudios Cuantitativos. 1998.
41. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(5):213–5.
42. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 29;343(7829).
43. Higgins JPT GS. Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones versión 5.1.0. La Colab Cochrane. 2011;1–639.
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2020 Apr 7];6(7):e1000097.
45. Javadi M, Khadem Haghighian H, Goodarzy S, Abbasi M, Nassiri-Asl M. Effect of curcumin nanomicelle on the clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2019 Oct 1;22(10):1857–62.
46. Chandran B, Goel A. A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Phyther Res* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2020 Apr 11];26(11):1719–25.
47. Jacob J, Amalraj A, Raj KKJ, Divya C, Kunnumakkara AB, Gopi S. A novel bioavailable hydrogenated curcuminoids formulation (CuroWhite™) improves symptoms and diagnostic indicators in rheumatoid arthritis patients - A randomized, double blind and placebo controlled study. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Apr 12];9(4):346–52.
48. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the

- gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 May 14];21(11):1933–9.
49. Simón-Campos JA P-HR. Correlation Between C Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate with Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(6):591-596.
 50. Merino Romero J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. [Internet]. Vol. 39, *Medicina Integral*. IDEPSA; 1980 [cited 2020 May 19]. 325–329 p.
 51. Pardo C., Muñoz T. CC. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva* [Internet]. 2006;30(8):379–85.
 52. Balsa A, Villaverde V, Martín-Mola E. índices de actividad y mejoría en la artritis reumatoide. [Internet]. Madrid; [cited 2020 May 19].
 53. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2020 May 19];66(3):407–9.
 54. Kokuina E, Chico A. Factor reumatoide: asociación con la erosión radiológica y actividad de la artritis reumatoide Rheumatoid factor: association with the radiological erosion and with the rheumatoid arthritis activity.
 55. Asghar Hemmati A, Rajaei E, Ahmad Fakhroddin M, Hesam S, Shakiba Maram N. Study the effects of anti-inflammatory curcumex capsules containing three plants (ginger, curcumin and black pepper) in patients with active rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 7, | *IIOABJ* |. 2016 [cited 2020 Apr 12].
 56. Anusha D, Chaly PE, Junaid M, Nijesh JE, Shivashankar K, Sivasamy S. Efficacy of a mouthwash containing essential oils and curcumin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy among rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Apr 12];30(4):506–11.

57. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and Boswellia for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec 1;48(3):416–29.
58. Panahi Y, Rahimnia A-R, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Phyther Res [Internet]*. 2014 Nov 1 [cited 2020 May 19];28(11):1625–31.
59. Tajik H, Tamaddonfard E, Hamzeh-Gooshchi N. The effect of curcumin (active substance of turmeric) on the acetic acid-induced visceral nociception in rats. *Pakistan J Biol Sci*. 2008;11(2):312–4.
60. Mittal N, Joshi R, Hota D, Chakrabarti A. Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat. *Phyther Res [Internet]*. 2009 Apr [cited 2020 May 19];23(4):507–12.
61. Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: Participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phyther Res [Internet]*. 2007 Mar [cited 2020 May 19];21(3):278–83.
62. Sharma S, Kulkarni SK, Agrewala JN, Chopra K. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol [Internet]*. 2006 May 1 [cited 2020 May 19];536(3):256–61.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en Pubmed.

Estrategia	Descripción	Resultados
S*0	Búsqueda de términos MeSH	Curcuma [MeSH] Curcumin [MeSH] Arthritis, Rheumatoid [MeSH] Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal [MeSH] Adult [MeSH]
S1	rheumatoid, arthritis[MeSH Major Topic]	91797
S2	("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] AND "rheumatoid"[Title/Abstract]) AND "arthrit*" [Title/Abstract]	75799
S3	S1 OR S2	99483
S4	"curcumin"[MeSH Major Topic] OR "curcuma"[MeSH Major Topic]	9762
S5	((("curcuma"[MeSH Terms] OR "curcumin"[MeSH Terms]) OR "curcuma"[MeSH Terms]) AND "curcum*" [Title/Abstract])	10765
S6	S4 OR S5	11110
S7	(((((("agent"[All Fields] OR "agents"[All Fields]) AND "non"[All Fields] AND (((("steroidal"[All Fields] OR "steroidals"[All Fields]) OR "steroidic"[All Fields]) OR "steroids"[MeSH Terms]) OR "steroids"[All Fields]) OR "steroid"[All Fields])) AND "anti-inflammatory agents"[MeSH Terms]) OR (((("agent"[All Fields] OR "agents"[All Fields]) AND (((("nonsteroid"[All Fields] OR "nonsteroidal"[All Fields]) OR "nonsteroidals"[All Fields]) OR "nonsteroids"[All Fields])) AND "anti-inflammatory agents"[MeSH Terms]))) OR "antirheumatic agents"[MeSH Terms])	112284
S8	S6 AND S7	887
S9	S3 AND S8	11
S10	Delimitar la edad de la muestra mediante términos MeSH y título/abstract: S9 AND "adult"[MeSH Terms] OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "adult"[Title/Abstract] OR "middle aged"[Title/Abstract]	4
S11	Delimitar el tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado): S10 AND (Randomized Controlled Trial)	4

*S: estrategia.

Anexo 2. Consolidated Standards Of Reporting Trials. CONSORT 2010

SECCIÓN/TEMA	ÍTEM N°	ÍTEM DE LA LISTA DE COMPROBACIÓN
Título y resumen		
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título.
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo.
Introducción		
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación.
	2b	Objetivos específicos o hipótesis.
Métodos		
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo, incluida la razón de asignación.
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación.
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes.
	4b	Procedencia en que se registraron los datos.
Intervención	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente.
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron.
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es).
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral.
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción.
Aleatorización		
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción.
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones.
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones y de qué modo.
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias.
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.

Resultados		
Flujo de participantes	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal.
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos.
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento.
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo.
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo.
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados.
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión.
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo.
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios.
Daños	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo.
Discusión		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis.
Generalización	21	Posibilidad de los hallazgos del ensayo
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
Otra información		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas

Anexo 3. Tablas resumen del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados

Tabla 15. Riesgo de sesgo Chandran B y Goel A (2012).

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Cita: "Eligible subjects were assigned a three-digit, unique randomization number." Comentario: se les asignó un número de aleatorización único de 3 dígitos.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Cita: "forty-five patients were randomized in 1:1:1 ratio using Random Allocation Software". Comentario: se utilizó un software de asignación aleatoria.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Cita: "the present study was a randomized, single blinded". Comentario: se especifica que hay cegamiento de los participantes, pero no se describe nada del personal.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Comentario: no se describen medidas utilizadas.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: no se describen datos faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: se muestran todos los resultados de las variables preespecificadas.
Other bias	Low risk	Comentario: no se identifican otras limitaciones o sesgos.

Tabla 16. Riesgo de sesgo Jacob et al. (2019).

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Comentario: no especifica como se realiza la aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Comentario: no se especifica.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Cita: "the results of the present randomized, double blind placebo controlled study Comentario: se especifica que es un estudio doble ciego, pero no el procedimiento.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Comentario: no se describen medidas utilizadas.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: en el diagrama de flujo se muestra que ningún participante fue excluido o había abandonado el estudio. No se muestran datos faltantes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: se muestran todos los resultados de las variables preespecificadas.
Other bias	Low risk	Comentario: no se especifican otros posibles sesgos o limitaciones.

Tabla 17. Riesgo de sesgo Javadi et al. (2019).

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Cita: "the patients were then randomly assigned into two groups." Comentario: se realiza la aleatorización, pero no especifica el método.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Cita: "a separate individual made the random allocation by cards." Comentario: se realiza la asignación con tarjetas por un individuo aislado.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "both the rheumatologist and the patients were blinded to the groups", "the curcumin nanomicelle (40 mg) and placebo (500 mg, wheat flour) capsules were prepared in the same color by the pharmaceutical company." Comentario: hay un doble cegamiento, las cápsulas tienen apariencia similar.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Cita: "both the rheumatologist and the patients were blinded to the groups [...] all the patients were monitored by the rheumatologist during the study." Comentario: el evaluador es cegado durante todo el periodo de intervención, aunque no se indica de qué forma.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Comentario: según el diagrama de flujo, 12 personas rechazaron participar en el estudio y 4 abandonaron durante el seguimiento, pero no se mencionan ni se describen los motivos.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: se muestran todos los resultados de las variables preespecificadas.
Other bias	High risk	Cita: "the limitations of this study include the small sample size, the low dose of curcumin nanomicelle and the short duration of the study". Comentario: se identifican algunos elementos que pueden introducir sesgos.

Anexo 4. Lista de comprobación de los ítems de una revisión sistemática.**Declaración PRISMA.**

SECCIÓN/TEMA	#	ÍTEM DE LA LISTA DE COMPROBACIÓN
Título y resumen		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo: PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo: años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo: bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo: el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo: formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo: razón de riesgos o diferencia de medias).

Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, cuantificación de la heterogeneidad mediante el índice estadístico I ²) para cada metaanálisis.
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo: análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo: tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión (ver ítem 16)).
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo: proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo: obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.