

Papel de las grasas esenciales en los procesos inflamatorios asociados a la artritis reumatoide

Role of essential fats in inflammatory processes associated with rheumatoid arthritis

Carmen María Carrero¹, María Alejandra Orósteguí², Linda Ruiz Escorcía³, Edna Aldana⁴

¹Nutricionista especialista en nutrición clínica. Dra. en Ciencias de la Salud. Profesor del Programa de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: carmen.carrero@unisimonbolivar.edu.co Celular: +57 3167178910 ID <https://orcid.org/0000-0002-6320-505X>.

²Enfermera Mg. en educación. Directora del Programa Académico de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: morostegui1@unisimonbolivar.edu.co ID <https://orcid.org/0000-0003-2218-67344>

³Semillero de Investigación, Programa de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: lruiz33@unisimonbolivar.edu.co. ID <https://orcid.org/0000-0001-6376-5455>

⁴Enfermera. Dra. en Ciencias Gerenciales, Postdoctora Gerencia en las Organizaciones, Profesor del Programa Académico de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: ealdana@unisimonbolivar.edu.co ID <https://orcid.org/0000-0002-0265-7298>

Resumen

La artritis reumatoide (AR) corresponde a un complejo desorden autoinmune que se caracteriza por una marcada inflamación y destrucción progresiva de los tejidos que forman las articulaciones. El tratamiento médico está dirigido a la supresión del proceso inflamatorio mitigando así los síntomas y signos de la enfermedad. La intervención nutricional basada en alimentos fuentes de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI-CL ω -3) como: pescados, salmón, trucha, arenque, sardina, atún, anchoas, pez espada actúan como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria. El objetivo de este estudio fue analizar la evidencia disponible sobre los efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados en el estado inflamatorio crónico y en la sintomatología en pacientes con AR. La revisión consistió en la búsqueda bibliográfica en el 2017, con escritos en español o ingles publicados en las bases de datos Medline, Cochrane, Scopus, Sportdiscus y Amed, entre 2001 y 2017. Se demostró que los ácidos grasos esenciales en la artritis reumatoide evidencian reducción del dolor en articulaciones, y/o inflamadas, de la rigidez matutina. Los efectos producidos por el consumo en la alimentación de ácidos grasos esenciales, resulta ser útil como tratamiento de la inflamación aguda y crónica y la disminución de las dosis de AINES.

Palabras claves: Ácidos Grasos, Artritis Reumatoide, Procesos Inflamatorios.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) corresponds to a complex autoimmune disorder characterized by marked inflammation and progressive destruction of the tissues that form the joints. Medical treatment is aimed at suppressing the inflammatory process, thus mitigating the symptoms and signs of the disease.

The nutritional intervention based on food sources of polyunsaturated fatty acids (AGPICL ω -3) such as: fish, salmon, trout, herring, sardines, tuna, anchovies, swordfish act as coadjuvants in the treatment of inflammatory-based diseases. The objective of this study was to analyze the available evidence on the therapeutic effects of polyunsaturated fatty acids in the chronic inflammatory state and in the symptomatology in patients with RA. The review consisted of bibliographic search in 2017, with writings in Spanish or English published in the databases Medline, Cochrane, Scopus, Sportdiscus and Amed, between 2001 and 2017. It was demonstrated that essential fatty acids in rheumatoid arthritis show reduced pain in joints, and/or inflamed, of morning stiffness. The effects produced by the consumption in the feeding of essential fatty acids, it is useful as treatment of acute and chronic inflammation and the decrease of the doses of NSAIDs.

Keywords: Fatty acids, rheumatoid arthritis, Inflammatory Processes

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que cursa con dolor, rigidez, inflamación y limitación en la movilidad y función de diversas articulaciones, siendo las más afectadas las articulaciones periféricas con distribución simé-

trica. Además, también es considerada como una enfermedad autoinmune (en la cual el sistema inmunológico no funciona correctamente y se ataca a sí mismo). Considerándose una enfermedad sistémica, ya que afecta a otros órganos del

cuerpo, ocasionando con el tiempo pérdida de su funcionalidad, con una clara relación en la respuesta inmune: parece ser que existe activación del sistema de defensa liberándose sustancias químicas que provocan la inflamación y que a la vez pueden dañar el cartílago y los huesos. Los genes e infecciones son un factor predisponente en la AR¹.

Actualmente, es considerada como la poliartritis inflamatoria más común del adulto, que afecta alrededor del 1% de la población mundial. La prevalencia oscila entre el 0,3% y el 1,2%; las poblaciones africana y asiática ostentan las cifras más bajas, mientras que algunas tribus de indios americanos y esquimales tienen las más altas. La prevalencia varía de 0,097 a 2,9 por mil. En España afecta a unas 200.000 personas, con unos 20.000 nuevos casos cada año. Es más frecuente en mujeres 3:1². La prevalencia estimada en el estudio EPISER fue del 0,5% (IC del 95%, 0,2-0,8), siendo en las mujeres del 0,6% (IC del 95%, 0,2-1,2) y en los varones del 0,2%. En este estudio se constató, además, una menor prevalencia de la artritis reumatoide en áreas rurales (0,25%) que en las urbanas (0,6%)³.

Existen muy pocos reportes de la prevalencia de AR en Latino América. Reportes recientes de Argentina muestran prevalencia que varían entre un 0,2% en la provincia de Tucumán y en la ciudad de Buenos Aires. Datos del 0,94% en Lujan, provincia de Buenos Aires^{4,5}. Estudios epidemiológicos demuestran que la AR afecta cerca del 0,2% al 1% de la población en diferentes partes de Brasil⁶.

Latino América tiene una población recientemente estimada en 577 millones de personas, con adultos jóvenes como población demográficamente dominante⁷. La AR puede comenzar en edades tempranas, como muestra un estudio que compara a pacientes de México y Canadá. Los pacientes mexicanos desarrollaron AR al menos 12 años antes que los canadienses (95% CI; 9-15 años, $p < 0,0001$)⁸.

En Colombia se desconoce la prevalencia de la artritis reumatoide, pero en Latino-américa tiene una prevalencia de 0,5%; se ha estimado que si se extrapola esta cifra a Colombia 225.000 personas requerirán atención por artritis reumatoide y afecta principalmente a personas entre los 40 y los 50 años; su curso crónico revela discapacidad importante que conlleva a limitaciones en la calidad de vida, discapacidad laboral, disfunción del núcleo familiar y las actividades sociales⁹. Un estudio Colombiano (Caballero-Uribe C y Cols.) mostró que el tiempo de remisión desde un primer nivel de atención a un tercer nivel para pacientes con AR mejoró de 1998 al 2002 con la introducción de criterios clínicos tempranos de AR; 54% de los pacientes fueron remitidos dentro de los primeros 3 a 6 meses del diagnóstico en el 2002 y los DMARDs mostraron ser los fármacos de primera y segunda línea de tratamiento, con la terapia biológica para el 16% de los pacientes como segunda línea de tratamiento en el 2002¹⁰.

Los pacientes con AR presentan un estado inflamatorio crónico, de etiología desconocida, que afecta generalmente de forma simétrica a las articulaciones diartrodiales. Dicha enfermedad tiene, en ocasiones, un componente extraarticular, afectando a diversos órganos y sistemas. El deterioro

progresivo, articular o extraarticular, induce en estos pacientes deformidad articular, dolor, incapacidad funcional y disminución de la expectativa de vida¹. Estas características justifican su abordaje multidisciplinar, que engloba el tratamiento médico, el tratamiento fisioterápico y otro grupo de métodos dentro del que se incluyen las medidas dietéticas². Los diferentes tratamientos utilizados para su abordaje están dirigidos fundamentalmente a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con el objetivo de mitigar los síntomas y signos de la enfermedad².

La intervención nutricional puede ser utilizada como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria tales como la artritis reumatoide¹¹. En concreto, se ha demostrado que los lípidos pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria debido a sus implicaciones en el metabolismo celular y a su capacidad para interferir en el proceso inflamatorio patológico^{11,12}. El EPA y el DHA han sido el foco de interés de un gran número de investigaciones producto de sus caracterizados efectos antiinflamatorios y citoprotectores, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias que podrían ser de utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades crónicas, en las que la inflamación es inherente a la patología¹².

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación destacan los eicosanoides, que son productos derivados fundamentalmente de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 y n-6) y más concretamente del ácido araquidónico (AA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA), y cuya formación depende de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta ingerida^{11,13,14}. El AA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-6), considerado pro-inflamatorio, compite por las enzimas implicadas en su metabolismo con el EPA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-3) considerado menos inflamatorio e incluso antiinflamatorio. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie dando como resultado moléculas con una actividad proinflamatoria bastante elevada o con una actividad inflamatoria menor^{15,16}.

Estudios reciente^{4,6,11} tanto en humanos como en animales han demostrado que la suplementación con AGPICL ω -3 mediante aceites de pescado, reduce significativamente (hasta un 42%) los niveles séricos de las IL-1, así como del TNF- α y de los LTB. La reducción de estos mediadores de la inflamación se asocia a una mejoría en los síntomas de la artritis reumatoidea, destacando una reducción de la tensión y la rigidez articular. A su vez, dos estudios^{11,17} realizados en pacientes con AR que recibieron suplementos nutricionales de AGPICL ω -3 (aceite de pescado), permitieron una reducción significativa del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y de otros medicamentos antiinflamatorios. Estos antecedentes permiten establecer un potencial uso de los AGPICL ω -3 como parte del tratamiento de la AR, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad^{11,17}. El propósito de nuestra investigación radica en identificar mediante una revisión sistemática de la literatura, evidencias en relación

a los beneficios de alimentos fuentes de grasas esenciales sobre los síntomas de la artritis reumatoide generalmente crónica, con el fin de contribuir a una mejor calidad de vida de las personas que la padecen.

Artritis reumatoide enfermedad inflamatoria crónica

La artritis reumatoide (AR) corresponde a un complejo desorden autoinmune que se caracteriza por una marcada inflamación y destrucción progresiva de los tejidos que forman las articulaciones, donde las citoquinas liberadas por linfocitos T activos tienen un papel importante en los procesos inflamatorios asociados a esta enfermedad^{18,19}. El tratamiento de la AR actualmente se centra en el uso de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, los cuales tienen efectos secundarios adversos a largo plazo²⁰. En este sentido, los estudios sobre el potencial efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPICL ω -3) han sido permanentes desde la década de 1980, cuando surgieron las primeras evidencias sobre el potencial antiinflamatorio de estos ácidos grasos. Estudios realizados tanto en humanos como en animales han demostrado que la suplementación con AGPICL ω -3 mediante aceites de pescado, reduce significativamente (hasta un 42%) los niveles séricos de las IL-1, 2, 6 y 8, así como del TNF- α y de los LTB^{21,22}. La reducción de estos mediadores de la inflamación se asocia a una mejoría en los síntomas de la artritis reumatoide, destacando una reducción de la tensión y la rigidez articular²³. A su vez, dos estudios realizados en pacientes con AR que recibieron suplementos nutricionales de AGPICL ω -3 (aceite de pescado), permitieron una reducción significativa del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y de otros medicamentos antiinflamatorios^{24,25}. Estos antecedentes permiten establecer un potencial uso de los AGPICL ω -3 como parte del tratamiento de la AR, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad.

Estudios realizados entre 1929 - 1932 por George y Mildred Burr²⁶ reportaron acerca de los ácidos grasos indispensables. En principio, experimentaron con roedores y más tarde demostraron que la falta de estos ácidos grasos en la dieta produce alteraciones en el crecimiento y la reproducción de animales y posiblemente de seres humanos. Ocasionalmente daños externos, en órganos internos y progresión hasta la muerte. Por otra parte, como indica otro investigador; las poblaciones actuales, respecto a las de hace unos 10.000 años, han incorporado mayor cantidad de calorías a la dieta y menor gasto de éstas, más ácidos grasos trans, grasas saturadas y más ácidos grasos omega-6, frente a un menor consumo de ácidos grasos omega-3 y menos hidratos de carbono procedente de fibra, frutas y hortalizas. Paralelamente ha habido una disminución en la ingesta de proteínas, antioxidantes y calcio. En este panorama también la relación de ácidos grasos omega-6: omega-3 (2:1) ha perdido su equilibrio porque el consumo de omega-6 ha aumentado y no corresponde a esta proporción que se recomienda desde el punto de vista nutricional²⁷.

Grasas

Las grasas se encuentran en forma natural en los alimentos de origen animal y vegetal. Casi todos los alimentos contienen algo de grasa, aunque sea en pequeñas cantidades.

No todas las grasas son iguales; el tipo de grasa es muy importante por sus efectos sobre la salud, pudiendo llegar a ser más relevante que la cantidad total de grasa consumida. Los ácidos grasos pueden ser agrupados en insaturados (incluyendo mono insaturado y poli insaturada) y en saturados. Dos de los ácidos grasos insaturados que necesitamos no pueden fabricarse en el cuerpo y deben provenir de los alimentos que comemos; éstos se denominan ácidos grasos esenciales. Las grasas saturadas y las grasas monoinsaturadas pueden fabricarse en el cuerpo²⁸.

Las grasas insaturadas son líquidas a temperatura ambiente, mientras que las grasas saturadas son sólidas a temperatura ambiente. Las grasas que comemos tienen una mezcla de estos diferentes tipos de ácidos grasos, cada uno de los cuales tiene efectos diferentes en el cuerpo. Las grasas de origen vegetal tienden a tener una mayor proporción de ácidos grasos insaturados. Las grasas de origen animal (con la excepción de algunos pescados) tienden a tener mayor proporción de ácidos grasos saturados. Dos de los ácidos grasos insaturados se denominan “**ácidos grasos esenciales**” debido a que deben ser aportados por los alimentos. El cuerpo utiliza estos ácidos grasos esenciales para fabricar los otros que necesita. Dentro de este grupo de ácidos grasos esenciales, los ácidos grasos omega-3 tienen además importantes beneficios para la salud: en especial reducen la inflamación, lo que es favorable para la reducción de los efectos de la artritis; fuentes de ácidos grasos monoinsaturados son: aceites de canola, maní o cacahuate y de oliva; aguacates, avocados o paltas; todo tipo de nueces, como almendras, avellanas y maní; y semillas, como las de zapallo y las de sésamo o ajonjolí. Fuentes de ácidos grasos poliinsaturados son: aceite de maravilla, maíz, soya, semilla de linaza, y de pescado. Pescados grasos, como el salmón, la trucha, la caballa, el arenque, las sardinas, la anguila, boquerones, atún, anchoas, pez espada, carpa, los que son ricos en ácidos grasos omega-3²⁹.

Los ácidos grasos son moléculas con átomos de carbono de longitud variable, con un grupo carboxílico en un extremo y un grupo metilo en el otro, éstos pueden ser saturados o insaturados. La denominación de insaturados se da si tienen en su estructura dobles enlaces. La nomenclatura más difundida, es la notación corta C: D(n-x), donde C es el número de átomos de carbono, D es el número de dobles enlaces, el término (n-x) se refiere a la posición del doble enlace más cerca al grupo metilo terminal. De los ácidos grasos poliinsaturados se tiene al ácido linoleico 18:2 n 6, o ácido octadecadienoico y es un Omega 6; de éste se deriva el ácido araquidónico 20:4 n 6 (aa) o ácido eicosatetraenoico; entre los Omega 3, el ácido α -linolénico 18:3 n 3 o ácido octadecatrienoico del cual se derivan el ácido eicosapentaenoico C20:5 n 3 (epa) y el ácido docosahexaenoico C22:6 n 3 (dha)³⁰.

Aportes en el consumo de grasas: 30%. Si se dan aportes entre 30% -35% del Valor calórico total (VCT), se recomienda el consumo de aceites mono insaturados en alta proporción³¹. No sólo es importante la cantidad, sino también la calidad de las grasas consumidas en la alimentación. Conviene incluir en la dieta pescado azul, sardinas, atún fresco natural, frutos

secos, aceite de oliva, girasol, germen de trigo, semillas de chía, soja o linaza para asegurar un aporte equilibrado de diferentes grasas esenciales para la salud²⁷.

Calidad de la grasa:

n-3 AGP Ácido α -Linolénico: 2 g/día 0,5-1% VCT

n-6 AGP Ácido Linoleico: 10 g/día 2,5-9% VCT

EPA + DHA 250 mg/día. Relación: n-6/n-3 4/1 - 5/1

Colesterol: < 300 mg/día

Se ha demostrado que los lípidos pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria debido a sus implicaciones en el metabolismo celular y a su capacidad para interferir en el proceso inflamatorio patológico^{27,32}. Dentro de los mediadores químicos de la inflamación destacan los eicosanoides, que son productos derivados fundamentalmente de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 y n-6) y más concretamente del ácido araquidónico (AA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA), y cuya formación depende de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta ingerida^{11,14,25}. El AA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-6), considerado pro-inflamatorio, compite por las enzimas implicadas en su metabolismo con el EPA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-3) considerado menos inflamatorio e incluso antiinflamatorio. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie dando como resultado moléculas con una actividad proinflamatoria bastante elevada o con una actividad inflamatoria menor^{15,16}.

Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la producción de mediadores químicos de la inflamación

Los ácidos grasos esenciales (n-3 y n-6) pueden actuar como precursores de mediadores químicos de la inflamación, conocidos como eicosanoides, tales como las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos, todos ellos con propiedades pro- o anti-inflamatorias. Dependiendo del ácido graso precursor, bien del AA (derivado de los ácidos grasos n-6) o bien del EPA (derivado de los ácidos grasos n-3) y de la célula donde se metabolicen se sintetizan eicosanoides de una u otra serie^{11,25}.

Las células inflamatorias contienen una elevada proporción de AA, siendo éste el substrato mayormente utilizado para la síntesis de ciertos eicosanoides considerados proinflamatorios, como las prostaglandinas E_2 (PGE_2) y los leucotrienos B_4 (LTB_4)²³. Las PGE_2 inducen la producción de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos causando dolor y vasodilatación mientras que los LTB_4 son un potente agente quimiotáctico para leucocitos y activador de neutrófilos dando lugar al factor de necrosis tumoral (FNT- α), a la interleuquina 1 (IL-1) o a la interleuquina 6 (IL-6) por parte de los macrófagos¹⁵. Sin embargo, los eicosanoides derivados del EPA (n-3) son considerados menos inflamatorios e incluso antiinflamatorios, si se comparan con los derivados del AA. Estos eicosanoides dan lugar a leucotrienos de la serie 5 (LTB_5) (considerados de 10 a 100 veces menos potentes como agente quimiotáctico de neutrófilos que el LTB_4), y a prostaglandinas de

la serie 3 (PGE_3)³³. Dado que el AA y el EPA son homólogos y utilizan las mismas vías metabólicas (ciclooxigenasa (COX) y 5-lipoxigenasa (5-LPOX)), el EPA actúa como inhibidor competitivo del AA¹⁶, por lo tanto, al aumentar su proporción en las células inflamatorias se reducen consecuentemente los eicosanoides derivados del AA (PGE_2 y LTB_4)¹⁵. En esta línea, Hurst y Cols,²³ concluyen que la enzima COX-2 es clave en la respuesta inflamatoria y que el EPA es capaz de reducir la expresión genética de dicha enzima, disminuyendo así su actividad (evaluada mediante los niveles de PGE_2 producidos). Se ha demostrado a su vez que la supresión de la actividad de la COX mediante paracetamol mejora con la ingesta de aceite de pescado, de forma que aquellos pacientes con mayor contenido plasmático de EPA presentan un mayor grado de inhibición de las citoquinas PGE_2 y de los tromboxanos B_2 (TXB_2) a nivel plasmático en comparación con aquellos pacientes con bajo contenido de EPA³⁴.

Se ha descrito así mismo la importancia de la síntesis de supresores lipídicos de la inflamación a partir de los ácidos grasos n-3 (resolvinas)^{16,33}. Esta línea de investigación sugiere que los ácidos grasos n-3, tanto el EPA como el ácido docosahexaenoico (DHA), ejercen acciones beneficiosas en humanos mediante la biosíntesis de potentes mediadores resolutivos de la inflamación³⁵. Tanto el EPA como el DHA causan además una inhibición significativa de los receptores para el factor de necrosis tumoral e inhiben la habilidad del AA para regular dichos receptores, sugiriendo que éste es el principal efecto de los ácidos grasos n-3 sobre la respuesta inflamatoria³⁶. En línea con los efectos citados previamente cabe destacar el estudio clínico de Remans, et al³⁷ en el que constatan un aumento significativo de los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) plasmático tras una suplementación con AGPI durante cuatro semanas, así como una disminución significativa del AA.

Diversos estudios, de los que destacan dos revisiones y un ensayo clínico, concluyen que para que se produzca una disminución de los mediadores inflamatorios, tiene que ocurrir que el aumento de ácidos grasos n-3 se acompañe de una reducción en la ingesta de ácidos grasos n-6. Y, que una reducción en la ingesta de AA es el requisito previo para obtener un efecto antiinflamatorio a través del consumo de ácidos grasos n-3^{38,39}. En este sentido, los resultados de otro estudio⁴⁰ ha recordado que es "importante" que exista un equilibrio en el consumo de ambos tipos de ácidos grasos, ya que un exceso de cualquiera de ellos afecta al otro, reduciendo su incorporación a los tejidos y alterando sus efectos biológicos debido a la competencia de ambas familias de ácidos grasos por las mismas rutas metabólicas.

Efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados en la artritis reumatoide

Numerosos estudios^{29,30,31} ponen de manifiesto los beneficios clínicos de los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) en los pacientes con artritis reumatoide, aunque la evidencia, tal como constata esta revisión, no permite establecer conclusiones definitivas. En los estudios en los que utilizan la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (mayoritariamente ácidos grasos n-3) los autores concluyen que, entre los efec-

tos terapéuticos encontrados, destacan fundamentalmente la reducción en el consumo diario de antiinflamatorios no esteroideos (Aines) y la disminución del dolor²⁵. No obstante, también se describe la ausencia de beneficios clínicos significativos tras aplicar dicha suplementación en varios ensayos clínicos^{37,39}. A pesar de esta discrepancia, los principales resultados encontrados a partir de las revisiones sistemáticas que analizan los efectos terapéuticos de la suplementación con ácidos grasos n-3 en pacientes con artritis reumatoide evidencian una reducción del dolor, del número de articulaciones dolorosas y/o inflamadas, de la rigidez matutina y una disminución en la ingesta de Aines^{14,41}. De la misma manera, la mayoría de las revisiones no sistemáticas refuerzan tales hallazgos y concluyen que los ácidos grasos n-3 aportan beneficios clínicos en estos pacientes^{11,16,23,33,35,37,39,42,43}.

En relación al consumo de aceite de pescado y su repercusión en la artritis reumatoide, un estudio afirma que aquellos pacientes que consumen una proporción de aceite de pescado (fuente de n-3) significativamente menor y una mayor cantidad de grasas vegetales (ricas en n-6) presentan mayores índices de actividad de la enfermedad⁴⁴. A su vez, otro estudio en el que se evalúa la eficacia del aceite de oliva y el aceite de pescado administrados de forma conjunta comparándolo con la suplementación única de aceite de pescado, obtienen una mejoría clínica significativa y precoz y una disminución del factor reumatoide en el primer grupo⁴⁵.

En cuanto a la dosis de AGPI necesaria para la obtención de efectos antiinflamatorios y beneficios clínicos, ésta no está ampliamente establecida. En este sentido, hay estudios que afirman que se necesitan al menos 2 g/d,⁴² otros autores que un mínimo de 3 g/d,⁴⁶ o que se requiere la liberación de 2,7 g o más de ácidos grasos n-3⁴⁷. De forma general, la revisión de Oh,³⁸ establece que la dosis óptima se encuentra entre 2,6 y 6 g/d y la de Hurst y cols.²³ que la dosis está en el rango de 1 a 7 g/d. A su vez, Stamp y cols.⁴⁸ recomiendan, para obtener un efecto antiinflamatorio, una dosis de aceite de pescado que contenga entre 2,7 y 4 g/d de EPA y DHA, junto con consejos para evitar alimentos ricos en ácidos grasos n-6 y aumentar los n-3 en la dieta básica.

Efectos terapéuticos del ácido oleico en la artritis reumatoide

En relación al aceite de oliva, se ha descrito que presenta propiedades antiinflamatorias y antioxidantes^{49,50}. Los principales componentes activos del aceite de oliva son el ácido oleico (perteneciente al grupo de ácidos grasos monoinsaturados), el escualeno y los componentes fenólicos⁵¹. Aunque la relación entre el aceite de oliva y la AR no está ampliamente demostrada, los ensayos clínicos revisados permiten vislumbrar ciertos efectos terapéuticos en pacientes con esta patología. Entre ellos, destacan una reducción de los niveles de marcadores inflamatorios en sangre⁵² y la inhibición del estrés oxidativo⁵¹. Son varios los autores que sugieren que los efectos beneficiosos atribuidos al aceite de oliva e incluso a la dieta mediterránea pueden ser derivados de las propiedades antioxidantes de los componentes fenólicos que presenta el aceite^{51,53}. De hecho, existe una línea de investigación relacionada con los componentes fenólicos del acei-

te de oliva virgen (AOV) en la que se analizan éstos como posibles agentes contra enfermedades inflamatorias⁵¹. La fracción fenólica del AOV es compleja y heterogénea por lo que se plantea como probable que sean sus múltiples componentes o la interacción entre ellos los responsables de su acción antiinflamatoria. Aun así, la similitud entre el ibuprofeno y el AOV ha llevado al descubrimiento de un componente concreto con acción antiinflamatoria: el óleo cantal⁵¹. Aunque el óleo cantal (compuesto orgánico natural aislado de aceite de oliva virgen extra), constituye solamente el 10% de la fracción fenólica del AOV, su concentración es tal que permite asignarle efectos fisiológicos. Entre tales efectos destacan la capacidad del óleo cantal para reducir la producción de nitrato a nivel celular en los condrocitos y su capacidad para modular la síntesis de prostaglandinas por inhibición de las enzimas COX⁵⁴. No obstante, tal como señala Lucas y cols,⁵⁰ las propiedades biológicas de un solo componente fenólico deben ser consideradas en el contexto de su absorción y de su interacción con otros componentes alimentarios.

En pacientes con artritis reumatoidea (RA) y osteoartritis (OA) es probable que el óleo cantal ejerza una acción antiinflamatoria como consecuencia de dicha inhibición de enzimas COX⁵¹. A su vez, su ingesta a largo plazo parece atenuar la inflamación crónica y por tanto, reducir la incidencia de la AR⁵¹. A los efectos antiinflamatorios de los componentes fenólicos habría que sumar aquellos que se obtienen a partir de los ácidos grasos monoinsaturados (presentes en el aceite de oliva como ácido oleico). Se ha demostrado que éstos reemplazan a los n-6 en las células y de esta manera se reduce la competición entre los ácidos grasos n-6 y los n-3 a favor de estos últimos⁵⁰. Cabe mencionar el estudio de Berbert y cols.⁴⁵ en el que una suplementación conjunta de aceite de oliva y ácidos grasos n-3 produce un descenso significativo del factor reumatoideo.

Ácido graso oleico, actividad anti-inflamatoria y resistencia inmune del individuo a agentes infecciosos

En un estudio reciente hemos podido comprobar como en animales sometidos experimentalmente a un estado de inmunosupresión (tratados con ciclofosfamida) y alimentados con diferentes dietas lipídicas la incorporación del aceite de pescado en su dieta agrava el proceso de inmunosupresión, mientras que aquellos alimentados con una dieta que contiene aceite de oliva resisten de una forma más eficiente, o en otras palabras son menos vulnerables a los efectos asociados con la infección experimental promovida por *L. monocytogenes*⁵⁵. Por otra parte, cuando los animales alimentados con una dieta que contiene aceite de oliva son sometidos a una segunda exposición con *L. monocytogenes*, la eliminación de bacterias de bazo y de hígado se realiza muy rápidamente y no se detecta ninguna muerte en este grupo (resultados no publicados). Si tenemos presente que las propiedades inmunosupresoras del aceite de oliva son ejercidas principalmente por el ácido oleico contenido en esta grasa y no por otros componentes minoritarios presentes en la composición del aceite de oliva, es necesario explicar algunos de los eventos más importantes mediante los cuales el aceite de oliva promueve efectos inmunosupresores, si bien no tan

severos como los inducidos por el aceite de pescado. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que los componentes fenólicos del aceite de oliva poseen propiedades anti-inflamatoria e inmunomoduladores^{56,57}.

Estudios revelan que la administración de una dieta constituida por aceite de oliva está relacionada con un aumento en la producción de IL-12 (citoquina con actividad pro-inflamatoria esencial para la eliminación de agentes infecciosos de crecimiento intracelular, como es *L. monocytogenes*), y de IL-4 (citoquina con actividad anti-inflamatoria muy importante para la eliminación de agentes infecciosos de crecimiento extracelular). Basados en los resultados obtenidos en nuestras investigaciones, nosotros sugerimos que la síntesis de otros tipos de citoquinas puede ser también modulada por la acción de dietas que contienen aceite de oliva y contribuyen, al menos en parte, a modificar las funciones inmunes que constituyen la base para una eliminación eficaz de los microorganismos de carácter infeccioso⁵⁸.

Suplementación con vitamina E y otros antioxidantes en la artritis reumatoide

Los suplementos de vitamina E pueden reducir el riesgo de desarrollar AR por sus efectos antioxidantes. Aunque hay estudios observacionales que han investigado esta cuestión, hay pocos datos de ensayos clínicos aleatorios disponibles. La suplementación con 600 UI de vitamina E cada dos días no se ha asociado con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar AR entre las mujeres⁵⁹. Otros estudios prospectivos sugieren que los antioxidantes de la dieta pueden tener un efecto protector de AR⁶⁰. La ingesta de micronutrientes antioxidantes, particularmente ciertos beta-criptoxantina y suplementos de cinc y, posiblemente, las dietas ricas en frutas y verduras crucíferas, pueden tener un efecto protector contra el desarrollo de la artritis reumatoide⁶¹. Niveles bajos de selenio, pueden ser un factor de riesgo para desarrollar AR en pacientes con factor reumatoide negativo; y niveles bajos de alfa-tocoferol pueden ser un factor de riesgo para AR independientemente de la presencia o no de factor reumatoide⁶².

Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la vitamina E en el tratamiento de la artritis inflamatoria han sido metodológicamente débiles y han producido resultados contradictorios. Actualmente, no hay pruebas convincentes de que el selenio, vitamina A, vitamina C, o el producto de combinación ACE selenio es eficaz en el tratamiento de cualquier tipo de artritis. De hecho, el estudio de Bae Sc y cols (2009)⁶³, la suplementación de antioxidantes 900 mg/día durante 4 semanas no cambió los biomarcadores de inflamación y gravedad de la enfermedad de los pacientes con AR, en comparación con los tratamientos médicos convencionales⁶¹.

Métodos

La revisión consistió en la búsqueda bibliográfica, escritos en español o inglés publicados en las bases de datos Medline, Cochrane, Scopus, Sportdiscus y Amed, entre los meses de agosto y diciembre de 2017 y que se hubiesen publicado entre enero del 2000 y septiembre de 2017 (abarcando un pe-

riodo de 17 años). En todas las bases de datos se utilizaron las mismas palabras claves: fatty acids, rheumatoid arthritis.

Como criterios de inclusión se establecieron que los artículos estuviesen escritos en el idioma español o inglés; de revistas indexadas, cuyos términos de tema en estudio se reflejara, bien en el título o bien en el resumen, relacionados con la alimentación y la artritis reumatoide o la inflamación crónica; y que se hubiesen publicado entre enero del 2001 y septiembre de 2017 (abarcando un periodo de 16 años). Además, los artículos debían responder a los siguientes tipos de publicación: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas. En cuanto a los criterios de exclusión, se rechazaron los artículos publicados en revistas no indexadas por el ISI Journal Citation Report. Se excluyeron, asimismo, los artículos en los que se hacía referencia a patología reumática diferente a la AR, y aquellos artículos que una vez leídos no respondían a los objetivos de esta revisión. Tras aplicar estos criterios, se obtuvo un total de 168 artículos, de los que se seleccionaron 64.

Resultados

Tras la revisión se encontraron un total de 168 estudios, de los cuales sólo 64 cumplieron los criterios de elegibilidad. En todos ellos se analizaban el papel de las grasas esenciales y/o alimentos fuentes de ácidos grasos esenciales en relación a la evolución clínica de la artritis reumatoide.

El presente trabajo de revisión contribuye a clarificar la interrelación existente entre la administración de dietas constituidas por aceite de oliva, pescados y otras fuentes de ácidos grasos esenciales y el sistema inmune. A pesar de esta discrepancia, los principales resultados encontrados a partir de las revisiones sistemáticas que analizan los efectos terapéuticos de la suplementación con ácidos grasos n-3 en pacientes con artritis reumatoide evidencian una reducción del dolor, del número de articulaciones dolorosas y/o inflamadas, de la rigidez matutina y una disminución en la ingesta de Aines.

Los estudios sometidos a revisión permitieron conocer los avances en el conocimiento de las propiedades metabólicas, inmunomoduladores e inflamatorias de los ácidos grasos y estos a su vez estudios recientes han evidenciado la creación de nuevas fórmulas lipídicas, adaptadas a la nutrición enteral y parenteral, útiles para conseguir una mejor evolución de las patologías de base inflamatoria, facilitando una recuperación más rápida y la disminución de las dosis de fármacos antiinflamatorios con importantes efectos adversos.

Discusión

Posterior a la lectura y analizar los 64 artículos se puede destacar que la nutrición, especialmente los alimentos que contienen ácidos grasos omega-3 y omega-6 como son el aceite de pescado y el aceite de oliva, entre otros, producen

mejoras significativas en el alivio de los síntomas clínicos de la AR a nivel de: dolor, inflamación y rigidez de las articulaciones, ayudando a mejorar la calidad de vida del paciente^{11,16,25,33,35,37,39,42,43,45,49,50,52}.

Aun así, no todas las terapias son igual de efectivas, de forma que, en 5 estudios de los 63 estudios se evaluó otro tipo de alimentos como son antioxidantes, suplementos de Vitamina E, Zinc, fibra y complejo B, presente en verduras y frutas, en los que en el grupo de intervención no observa una mejora significativa del dolor ni de la inflamación que presentan las articulaciones^{59,60,61,62}. Del mismo modo ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la vitamina E en el tratamiento de la artritis inflamatoria han sido metodológicamente débiles y han producido resultados contradictorios. Actualmente, no hay pruebas convincentes de que el selenio, vitamina A, vitamina C, o el producto de combinación ACE selenio es eficaz en el tratamiento de cualquier tipo de artritis⁶¹.

Efecto contrario en diversos estudios que afirman que el contenido de ácidos grasos polinsaturados de la dieta podría tener un efecto favorable sobre el proceso inflamatorio. La suplementación con aceite de pescado, rico en ácidos grasos polinsaturados omega-3, reduce la rigidez articular a corto plazo y disminuye el número de articulaciones doloridas e inflamadas en suplementaciones a largo plazo^{45,49,50,52,53}.

Conclusiones

Los efectos producidos por los ácidos grasos omega-3 pueden ser útiles como tratamiento de la inflamación aguda y crónica y la disminución de las dosis de AINES diaria.

El consumo de aceites de pescado, aceite de bacalao, y el aceite de oliva muestran resultados significativos en el alivio de síntomas clínicos como la inflamación y el dolor de las articulaciones en pacientes con AR, así como una disminución de las dosis de AINES diaria. Aunque se evidenció que estos aceites combinados muestran una mejoría precoz de los síntomas.

Los conocimientos adquiridos en este estudio permiten incluir en los programas de alimentación preparaciones, formulas donde se incluya los alimentos fuentes de ácidos grasos esenciales Omega -3, Omega -6, o brindar educación nutricional con la finalidad de incrementar el consumo de alimentos como: pescados, aceite de pescado, bacalao, oliva y otros en pacientes que padezcan de artritis reumatoide.

Por otro lado, recomendar adecuadas prácticas de disciplina medica que incluya todo lo relacionado al estilo de vida y el ambiente, como por ejemplo una dieta saludable basada en el consumo de vegetales, carnes blancas, frutas, aceites de origen vegetal, ejercicio, manejo del estrés, cesación de tabaco y alcohol, descanso adecuado, relaciones sociales saludables, salud emocional y espiritual entre otros, con el objetivo de prevenir y tratar las enfermedades crónicas prevalentes⁶⁴.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización del estudio.

Referencias

1. Fauci AS, Langford CA. Harrison Reumatología. [Internet]. 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2007; Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=+Harrison+Reumatolog%C3%A1Da&author=Fauci+AS.&author=Langford+CA&publication_year=2007
2. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. [Internet]. 2004; 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=+Manual+SER+de+las+Enfermedades+Reum%C3%A1ticas&publication_year=2004
3. Carmona L, Gabrielb R, Ballinac J, Laffond A, y Grupo de Estudio EPISER* Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población 2001; Rev Esp Reumatol; 28:18-25.
4. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. J Rheumatol. 2002; 29:1166-70.
5. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O. The prevalence of rheumatoid arthritis in argentina: a capture-recapture study in a city in Buenos Aires province.2010; J Clin Rheumatol; 16:317-21.
6. Cordeiro de Azevedo A B, Ferraz, Marco Ciconelli R. Indirect Cost of Rheumatoid Arthritis in Brazil.2008; Value Health. Sep-Oct;11(5):869-77.
7. Burgos-Vargas R, Current Therapies in Rheumatoid arthritis: A Latin America Perspective.2013; Reumatol Clin; 09:106-12. - vol.09 núm 02.
8. Ramos-Remus C, Sierra-Jimenez G, Skeith K, Aceves-Avila FJ, Russell AS, Offer R. Latitude gradient influences the age of onset of rheumatoid arthritis patients. 2007; Clin Rheumatol; 26:1725-8.
9. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management.2007; Best Pract Res Clin Rheumatol.; 21:27-42.
10. Caballero-Urabe C, Wilches H, Wilches K, Rojas J, Salas Siado J, Forero E. Utilización de medicinas alternativas en la consulta reumatológica en la ciudad de Barranquilla.2002; Rev Col Rheumatol; 9:194-200.
11. Mesa M D, Aguilera C M, Gil A. Importance of lipids in the nutritional treatment of inflammatory diseases.2006; Nutr Hosp; 21 (Suppl. 2): 28-41, 30-43
12. Calder P C, Albers R, Antoine J-, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns G A. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. 2009; Br J Nutr; 101 (Suppl. S1): S1-S45
13. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis.2008; Rheumatology (Oxford); 47(5):665-9.
14. Miles E A, Calder P C. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis.2012; Br J Nutr; 107(Suppl. 2):S171-84
15. Wall R, Ross R P, Fitzgerald G F, Stanton C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids.2010; Nutr Rev; 68(5):280-9.
16. James M, Proudman S, Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future.2010; Proc Nutr Soc; 69(3):316-23.
17. Gallego Águila A. Intervención alimentaria en la artritis reumatoide.2015; Universidad de Jaén Facultad de Ciencias de la Salud: Tesis de grado.
18. Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H. Polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010; 16:1696-707.
19. Parameswaran N, Patial S. 2010. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. Crit Rev Eukaryot Gene Expr; 20:87-103.
20. McInnes I B, O'Dell J R. State of the art: rheumatoid arthritis.2011; Ann Rheum Diseases. 2011; 70 399-399 69:1898-906.
21. Scott D L, Wolfe F, Huizinga T W. Rheumatoid arthritis. 2010. Lancet.25: 1094-108.

22. Bahadori B, Uitz E, Thonhofer R, Trummer M, Pestemer-Lach I, McCarty M, Krejs G J. Omega-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis.2010; JPEN J Parenter Enteral Nutr .34:151-5.
23. Hurst S, Zainal Z, Cateson B, Hughes CE, Harwood JL. Dietary fatty acids and arthritis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2010;82:315-8.
24. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Müller A, Eidner T, Vogelsang H, Basu S, Jahreis G. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. 2009; Br J Nutr .101:1517-26.
25. Galarraga B, Ho M, Youssef H M, Hill A, McMahon H, Hall. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis.2008; Rheumatology (Oxford). 47:665-9.
26. Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. J. Biol. Chem. 1930. 86, 587-62. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/86/2/587.short>
27. Porrata Maury C, Ruiz Álvarez V, Hernández Triana M. Alimentación y Nutrición en niños y adolescentes con enfermedades autoinmunes. [accessed Sep 10, 2017].Cap 41 O/p: 543-545. (pdf Download Available from:https://www.researchgate.net/publication/258763549_
28. Menza V, Probart C. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Roma, 2013. Alimentarnos bien para estar sanos Lecciones sobre nutrición y alimentación saludable Pp 88-89.
29. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Ácidos Grasos Omega-3 (EPA Y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas.2011; Rev Chil Nutr Vol. 38, N°3, Pp.: 356-367
30. Ratnayake W M, Galli C. Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper.2009; Ann Nutr Metab.55:8-43.
31. Carbajal A. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes.2013; (ISBN: 84-9773-023-2).
32. Fauci A S, Langford C A. Harrison.Reumatología.2007; 16ª ed. McGraw-Hill-Interamericana.
33. Calder P C. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis.2008; Proc Nutr Soc; 67(4):409-18.
34. Caughey G E, James M J, Proudman S M, Cleland L G. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients.2010; Complement Ther Med; 18(3-4):171-4.
35. Yacoubian S, Serhan C N. New endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators: Implications for rheumatic diseases. 2007; Nature Clinical Practice Rheumatology; 3(10):570-9.
36. Moghaddami N, Irvine J, Gao X, Grover PK, Costabile M, Hii C S. Action of n-3 polyunsaturated fatty acids: Inhibition of arachidonic acid-induced increase in tumor necrosis factor receptor expression on neutrophils and a role for proteases. 2007; Arthritis Rheum; 56(3):799-808.
37. Remans P H, Sint J K, Wagenaar L W, Wouters-Wesseling W, Zuiderdin W M, Jongma A. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects.2004; Eur J Clin Nutr; 58(6):839-45.
38. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. 2005; J Am Board Fam Pract; 18(1):28-36.
39. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Muller A, Eidner T, Vogelsang H. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. 2009; Br J Nutr; 101(10):1517-26.
40. Darlington L G, Stone T W. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders.2001; BR J Nutr. 85: 251-269.
41. Goldberg R J, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. 2007; Pain; 129(1-2):210-23.
42. Lee H, Surh Y. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. 2012; Biochem Pharmacol; 84(10):1340-50.
43. Sidhu K S. Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2003; 38(3):336-44.
44. Hayashi H, Sato K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis.2012; Nutrition; 28(11-12):1109-14.
45. Berbert A A, Kondo C R M, Almendra C L, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.2005; Nutrition; 21(2):131-6.
46. Covington M B. Omega-3 fatty acids. 2004; Am Fam Physician; 70(1):133-40.
47. Cleland L G, James M J, Proudman S M. 2006. Fish oil: What the prescriber needs to know. Arthritis Research and Therapy; 8(1):202.
48. Stamp L K, James M J, Cleland L G. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. 2005; Semin Arthritis Rheum; 35 (2): 77-94.
49. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. 2003; Ann Rheum Dis; 62(3):208-14.
50. Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal.2011; Curr Pharm Des; 17(8):754-68. 6
51. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil.2007; Alternative Medicine Review; 12(4):331-42.
52. Galli C, Calder P C. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. 2009; Ann Nutr Metab; 55(1-3):123-39.
53. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, Di Majo D, Giammanco S, La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: Structure, biological activity and beneficial effects on human health.2005; Nutrition Research Reviews; 18(1):98-112.
54. Liang X, Wang Q, Shi J, Lokteva L, Breyer RM, Montine TJ. The prostaglandin E2 EP2 receptor accelerates disease progression and inflammation in a model of amyotrophic lateral sclerosis.2008; Ann Neurol; 64(3):304
55. Cruz-Chamorro L, Puertollano M A, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, De Pablo M A. Examination of host immune resistance against Listeria monocytogenes infection in cyclophosphamide-treated mice after dietary lipid administration. 2007; Clin Nutr; 26:631-9.
56. Miles E A, Zoubouli P, Calder P C. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures.2005; Nutrition; 21:389-94.
57. Beauchamp G K, Keast R S, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, Lee C H, Smith A B, Breslin P A. Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. 2005; Nature; 437:45-6.
58. Puertollano M A, Puertollano E, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, De Pablo M A, De Cienfuegos G A. Changes in the immune functions and susceptibility to Listeria monocytogenes infection in mice fed dietary lipids. 2004; Immunol Cell Biol; 82:370-6.
59. Karlson E W, Shadick N A, Cook N R, Buring J E, Lee I M. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study.2008; Arthritis Rheum.15; 59(11):1589-95.
60. Lahiri M, Morgan C, Symmons D P, Bruce I N. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure. 2012; Rheumatology (Oxford); 51(3):499-512.
61. Cerhan J R, Saag K G, Merlino L A, Mikuls T R, Criswell L A. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. 2003; Am J Epidemiol. 15; 157(4):345-54.
62. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. 2000; Epidemiology; 11(4):402-5.
63. Bae S C, Jung W J, Lee E J, Yu R, Sung M K. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. 2009; J Am Coll Nutr; 28(1):56-62.
64. De La Cruz J, Wayne Dyzynger, S, Dos Dantos F, Villegas H, Ezinga M. Medicina del Estilo de Vida: trabajando juntos para revertir la epidemia de las enfermedades crónicas en Latinoamérica. Dic 2017. Cienc innov salud. 4(2):1-7 DOI 10.17081/innosa. 4.2.2870.