



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA**

**TESIS**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONSUMO DE  
ÁCIDOS GRASOS EPA Y DHA SOBRE  
ANTROPOMÉTRICOS, DAS28 Y RIGIDEZ MATINAL DE  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN FASE  
ACTIVA**

**Para obtener el título de  
Maestro en Nutrición Clínica**

**PRESENTA**

M.C. Oscar Fernando Ruiz Vázquez

**Director**

Dr. José Alberto Ariza Ortega

**Codirectora**

Dra. Esther Ramírez Moreno

**Comité tutorial**

Mtra. Ariana Omaña Covarrubias (presidente)

Dra. Esther Ramírez Moreno (secretario)

Dr. José Alberto Ariza Ortega (vocal)

Dra. Nelly del Socorro Cruz Cansino (suplente)

Mtra. Zuli Guadalupe Calderón Ramos (suplente)

Pachuca de Soto, Hidalgo; julio de 2024

**Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado**  
**Directora de Administración Escolar**  
**Presente.**

El Comité Tutorial del **Proyecto Terminal** del programa educativo de posgrado titulado **“Evaluación del efecto del consumo de ácidos grasos EPA y DHA sobre antropométricos, DAS28 y rigidez matinal de pacientes con artritis reumatoide en fase activa”**, realizado por el sustentante el **M.C. Oscar Fernando Ruíz Vázquez** con **número de cuenta 183679** perteneciente al programa de **Maestría en Nutrición Clínica**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN**

Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

**Atentamente**

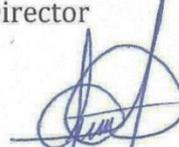
**“Amor, Orden y Progreso”**

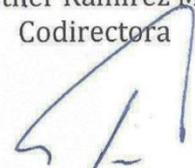
**San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a 01 de julio de 2024**

El Comité Tutorial

  
 Dr. José Alberto Ariza Ortega  
 Director

  
 Dra. Esther Ramírez Moreno  
 Codirectora

  
 M. en NC. Arianna Omaña Covarrubias  
 Miembro del comité

  
 Dra. Nelly del Socorro Cruz Cansino  
 Miembro del comité

  
 M. en NH Zuli Guadalupe Calderón Ramos  
 Miembro del comité

c.c.p. – Expediente  
 ZGCR/Img

Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n  
 Carretera Pachuca Actopan, San Agustín  
 Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P. 42160  
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4322, 4321  
 nutricion@uaeh.edu.mx

# ÍNDICE

Índice de tablas.....	5
Índice de figuras.....	6
Abreviaturas.....	7
Abbreviations (por sus siglas en inglés).....	7
Resumen.....	9
Abstract.....	10
1. Marco teórico.....	11
1.1 Artritis Reumatoide.....	11
1.1.1 Epidemiología.....	11
1.1.2 Fisiopatología.....	12
1.1.3 Presentación clínica.....	14
1.1.4 Diagnóstico y evaluación.....	14
1.1.5 Tratamiento Farmacológico.....	17
1.1.5.1 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMES).....	17
1.1.5.2 Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES).....	19
1.1.5.3 Corticoesteroides.....	19
1.1.5.4 Tratamiento No Farmacológico: Ácidos grasos poliinsaturados, Eicosanoides e Inflamación.....	20
1.1.5.5 Recomendaciones de consumo de ácidos grasos poliinsaturados.....	22
2. Planteamiento del problema.....	26
3. Hipótesis.....	28
4. Justificación.....	29
5. Objetivo General.....	30
6. Objetivos Específicos.....	30
7. Materiales y métodos.....	31
7.1 Diseño del estudio.....	31
7.2 Población.....	31
7.3 Recolección de datos.....	31
7.3.1. Antropometría y años de evolución de la enfermedad.....	31
7.3.2. Rigidez matinal, DAS28.....	31
7.4 Intervención nutricia.....	32
7.5 Recordatorio 24h.....	33
7.6 Intervención con cápsulas de aceite de pescado.....	34
7.7 Código de Ética para la investigación.....	35
7.8 Análisis estadístico.....	35
8. Variables.....	36
9. Resultados.....	37
10. Discusión.....	41

11. Conclusión.....	44
12. Sugerencias y Recomendaciones .....	45
13. Conflicto de intereses .....	45
14. Referencias Bibliográficas .....	46
15. Anexos.....	50
Anexo 1: Carta de Consentimiento Informado.....	50
Anexo 2. Cuestionario de Evaluación de la Salud II. ....	52
Anexo 3. Manual de procedimientos médico-quirúrgicos: técnica de flebotomía para la obtención de sangre venosa periférica y medición de la Velocidad de Sedimentación Globular.....	53
Anexo 4: Dictamen del Comité de Ética .....	54
Anexo 5. Productos de la investigación.....	56
Ponencia en Congreso Academia Journals Morelia 2022.....	56
Artículo en extenso publicado en South Florida Journal of Development .....	58

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Características Demográficas por Región de Residencia.	12
<b>Tabla 2.</b> Criterios de clasificación para Artritis Reumatoide EULAR/ACR 2010 (16).	16
<b>Tabla 3.</b> Criterios de Respuesta EULAR	16
<b>Tabla 4.</b> Contenido de EPA y DHA en pescados grasos, pescados magros, suplementos y productos farmacéuticos.	25
<b>Tabla 5.</b> Cantidad de equivalentes otorgados por grupo de alimento	34
<b>Tabla 6.</b> Variables	37
<b>Tabla 7.</b> Caracterización de la población de estudio	38
<b>Tabla 8.</b> Comparación de DAS28 e IMC en los tres momentos de evaluación.	39
<b>Tabla 9.</b> Categorización de los individuos de acuerdo al resultado de DAS28.	39
<b>Tabla 10.</b> Clasificación de los individuos de acuerdo a la rigidez matinal.	40
<b>Tabla 11.</b> Comparación del efecto de la intervención sobre la duración de la rigidez matinal.	40

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Acciones de los FLS en Artritis Reumatoide.	14
<b>Figura 2.</b> Metabolismo de los ácidos grasos esenciales: Regulación por factores nutricionales y metabólicos.	21
<b>Figura 3.</b> Esquema de las vías de conversión del AA en Eicosanoides.	22
<b>Figura 4.</b> Vía de conversión del ácido graso esencial Omega-3, ácido alfa-linolénico, en ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.	24
<b>Figura 5.</b> Suplemento Promega 3, Laboratorio Progela.	35

## Abreviaturas

AACC	Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado
AGPI	Ácidos Grasos Poliinsaturados
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
AP	Aceite de Pescado
AR	Artritis Reumatoide
COX	Ciclooxigenasa
FARMES	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FR	Factor Reumatoide
HCQ	Hidroxicloroquina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
LEF	Leflunomida
LOX	Lipooxigenasa
LT	Leucotrieno
LX	Lipoxina
MTX	Metotrexato
NAD	Número de Articulaciones Dolorosas
NAT	Número de Articulaciones Tumefactas
OMS	Organización Mundial de la Salud
PG	Prostaglandina
R24h	Recordatorio 24 horas
SSZ	Sulfasalazina
TX	Tromboxano
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

## Abbreviations (por sus siglas en inglés)

AA	Ácido Araquidónico
ACR	Colegio Americano de Reumatología
ALA	Ácido Alfa Linolénico
CCL2	Ligando-2 de quimiocina con motivo C-C
CXCL10	Ligando-10 de quimiocina con motivo C-X-C
DAS28	Índice de actividad de la enfermedad 28
DHA	Ácido docosahexaenoico
DMARDs	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EULAR	Liga Europea contra el reumatismo
FLS	Sinoviocitos similares a fibroblastos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos
HAQ	Cuestionario de evaluación de la salud
HETEs	Ácidos Hidroxieicosatetraenoicos
MDHAQ	Cuestionario multidimensional de evaluación de la salud
MMPs	Metaloproteinasas de la matriz
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PLA2	Fosfolipasa A2

RA	Artritis Reumatoide
TGF	Factor de crecimiento transformante
TNF	Factor de necrosis tumoral
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

## Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, cuyo órgano diana es la membrana sinovial articular. Posee una prevalencia global del 1%, y en México alcanza el 2.87%. Cuando el tratamiento farmacológico no es suficiente, el daño progresivo reduce significativamente la calidad de vida. Una alternativa es la administración de Ácido Eicosapentaenoico y Ácido Docosahexaenoico, presentes en el aceite de pescado, los cuales pueden modular el proceso inflamatorio de la AR de manera dosis-dependiente. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto que tiene la administración de 1.7 g. de EPA y DHA diariamente, durante 12 semanas, en el Índice de Masa Corporal (IMC), Índice de Actividad de la Enfermedad DAS28 y rigidez matinal (RM) de adultos con AR en fase activa. Se realizó un estudio experimental, con una muestra de 19 adultos con AR. Se realizó una primera evaluación considerando las variables peso, talla, IMC, DAS28 y RM. A todos se les ajustó una dieta establecida, y después de dos semanas se realizó la segunda evaluación. Se aleatorizaron en dos grupos; el experimental, además de la dieta, se le administraron 6 cápsulas diarias de aceite de pescado (AP) durante 12 semanas, mientras que el control solo continuó con la dieta. Al término de la intervención, se realizó la tercera evaluación. Para la estadística se utilizó t de Student, ANOVA de dos vías de medidas repetidas, Xi cuadrada y prueba exacta de Fisher, todas ellas, en el programa estadístico Sigma Plot 12.0. Los resultados significativos fueron disminución en la escala DAS28 intragrupo y disminución en la duración de la rigidez matinal (ambas  $p < 0.05$ ) en el grupo experimental. Se concluyó que la ingesta diaria de 1.7 g de ácidos grasos EPA y DHA, en individuos con AR en fase activa, puede disminuir la RM, aunque no el DAS28.

*Palabras clave: Ácido Eicosapentaenoico, Ácido Docosahexaenoico, Artritis Reumatoide, Omega-3, Rigidez Matinal.*

## **Abstract**

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, which mainly affects the joint synovial membrane. It has a global prevalence of 1%, and in Mexico up to 2.87% in the south of the country. Pharmacological treatment is sometimes not enough and progressive damage significantly reduces quality of life. An alternative is the administration of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid, present in fish oil, which can modulate the inflammatory process of RA in a dose-dependent manner. The objective of the study was to evaluate the effect of the administration of 1.7 g. of EPA and DHA daily, for 12 weeks, on the Body Mass Index (BMI), DAS28 Disease Activity Index and morning stiffness (MR) of adults with RA in the active phase. An experimental study was carried out with a sample of 19 adults with RA. A first evaluation was carried out considering the variables weight, height, BMI, DAS28 and MRI. All of them were put on an established diet, and after two weeks the second evaluation was carried out. They were randomized into two groups; The experimental one, in addition to the diet, was administered 6 capsules of fish oil (FA) daily for 12 weeks, while the control only continued with the diet. At the end of the intervention, the third evaluation was carried out. For statistics, Student's t-test, two-way repeated ANOVA, Xi square and Fisher's exact test were used, all of them in the Sigma Plot 12.0 statistical program. The significant results were a decrease in the intragroup DAS28 scale and a decrease in the duration of morning stiffness (both  $p < 0.05$ ) in the experimental group. It was concluded that the daily intake of 1.7 g of EPA and DHA fatty acids, in individuals with RA in the active phase, can reduce MR, although not DAS28.

*Keywords: Eicosapentaenoic Acid, Docosahexaenoic Acid, Rheumatoid Arthritis, Omega-3, Morning Stiffness.*

## **1. Marco teórico**

### **1.1 Artritis Reumatoide**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria sistémica, crónica, autoinmune de la que se desconoce la etiología precisa, aunque se reconoce la importante susceptibilidad genética e inmunológica, que responde a diversos estímulos del medio, Nombrada desde 1850, por primera vez de esta forma, es un padecimiento que afecta primordialmente la membrana sinovial, generando inflamación, que se traduce en desgaste simétrico, primero en articulaciones periféricas pequeñas, solo para después dar paso a la afectación de articulaciones proximales, lo que provoca dolor crónico y discapacidad, debido al desgaste de los tejidos que las rodean como el cartílago, ligamentos o huesos, además de afectar cualquier órgano extraarticular en cualquier momento de su evolución (1-4). Se ha reportado que la inflamación sistémica que provoca puede afectar pulmones, corazón, riñones, piel y ojos, por lo que, desde su inicio, impacta de manera significativa a las actividades diarias de las personas que la padecen, no solo en sus aspectos físicos, como son las actividades laborales, sino también en los aspectos sociales, psicológicos y económicos, pues los costos directos e indirectos de la atención integral de la enfermedad son elevados y se calculan considerando tratamiento farmacológico, psicológico, rehabilitación, discapacidad y bajas laborales (2,3).

#### ***1.1.1 Epidemiología***

La AR afecta casi al 1% de la población mundial, teniendo variaciones considerables en su distribución geográfica, lo anterior debido a la diversidad de factores medioambientales que pueden ser desencadenantes de la autoinmunidad tales como exposición a sustancias tóxicas (como el tabaco), agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos o parásitos), estilo de vida occidental (sedentarismo y alimentos ultra procesados) y el microbioma (4,5). Se reporta el Norte de Europa y de América como los lugares donde se puede encontrar una prevalencia de 1,1% que puede aumentar hasta 3% principalmente en población nativa; mientras que, en países del Sur de Europa (mediterráneos), apenas alcanza un máximo de 0,7%, y en su mayoría son afectadas mujeres de entre 40 y 60 años (en menopausia), aunque en países tropicales, el inicio suele ocurrir incluso 8 años antes que en latitudes del norte (4-6). En México, en el año 2015, se reportó 1,6% de prevalencia general, sin embargo, ésta alcanza el 2,87% en la región sur del país (península de Yucatán), donde se encontró un mayor número de individuos que la padecen, así mismo, una relación mujer-hombre de 2:1 y edad promedio de 42,89 años, como se muestra en la [Tabla 1](#), lo que indica que la prevalencia de las enfermedades

reumatoideas, en esa región, estuvo asociada con mayor edad y sexo femenino en un porcentaje de prevalencia mayor al 55 % (7).

**Tabla 1.** Características Demográficas por Región de Residencia.

Estado	Tamaño de muestra, n (%)	Media de edad (DE)	% Mujeres	Prevalencia de AR (95% IC), %	Prevalencia de AR ajustada (95% IC)*
Chihuahua	1647 (8.57%)	40.35 (17.03)	56.83	1.94 (1.27-2.6)	1.95 (1.61-2.29)
Cd. de México	4059 (21.13%)	44.64 (16.81)	68.86	1.08 (0.76-1.4)	0.92 (0.77-1.08)
Nuevo León	4713 (24.53%)	43.61 (17.35)	55.91	0.77 (0.47-0.98)	0.78 (0.56-0.8)
Sinaloa	4879 (25.39%)	41.72 (17.39)	57.68	1.8 (1.43-2.17)	1.63 (1.45-1.81)
Yucatán	3915 (20.38%)	42.71 (17.73)	61.86	2.81 (2.29-3.32)	2.66 (2.41-2.92)
<b>Total</b>	19213 (100%)	42.88 (17.34)	60.39	1.60 (1.42-1.78)	1.49 (1.39-1.6)

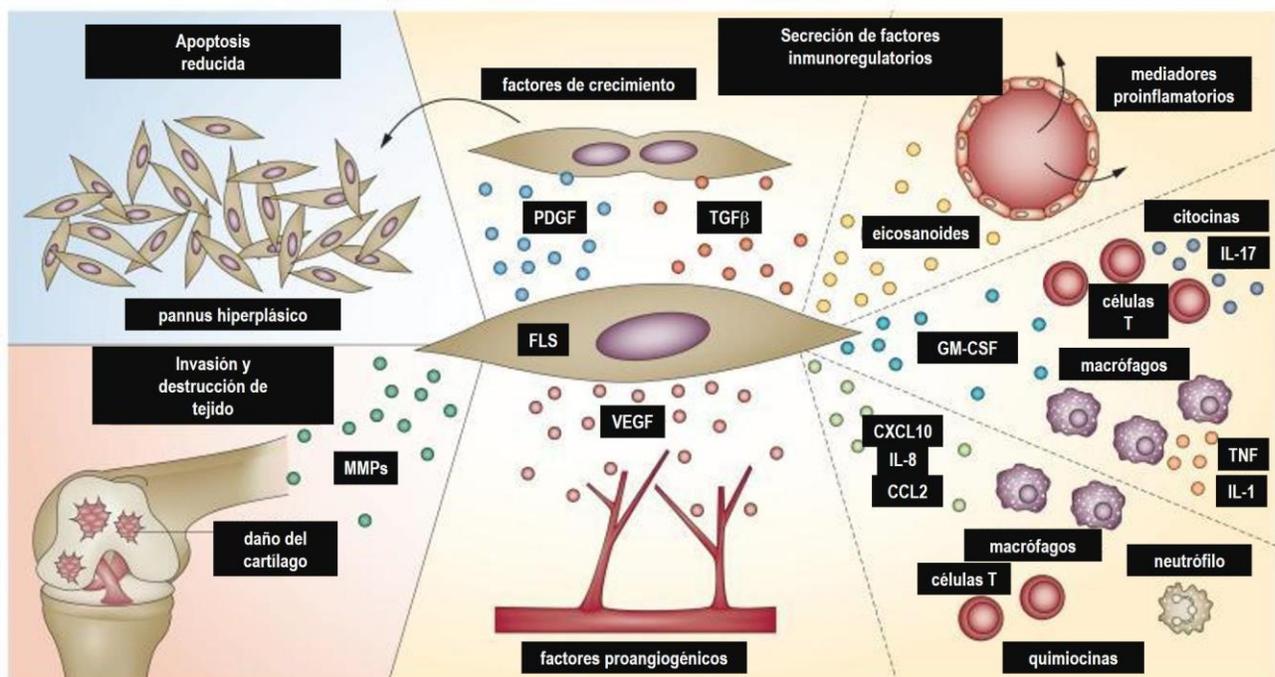
Tomado de Moreno-Montoya<sup>7</sup>. Nota: \*Ajustada a edad y sexo. La tabla muestra la mayor prevalencia de AR en el estado de Yucatán, que representa la región sur del país. Abreviaturas: AR, Artritis Reumatoide.

### 1.1.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la AR se centra en las articulaciones diartrodiales, que internamente se revisten con la membrana sinovial, conformada por una capa de revestimiento sinovial y una capa de revestimiento íntima, esta última, encargada de producir y encapsular un fluido rico en ácido hialurónico que lubrica y nutre a los condrocitos. En este sitio se encuentran los sinoviocitos tipo B, también llamados sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS por sus siglas en inglés: Fibroblast Like Synoviocytes) y los macrófagos de tejido sinovial, que, durante el proceso inflamatorio, contribuyen a la destrucción de cartílago y hueso, y son capaces de retroalimentarse entre ellos a través de la producción de mediadores (8,9).

Los macrófagos del tejido sinovial de tipo M1, son una población celular abundante con actividad proinflamatoria, se sabe que el aumento en el número o un desequilibrio en relación con macrófagos tipo M2, está relacionado con un mal pronóstico, ya que los M1 poseen una habilidad antiapoptótica, mucho mayor que los M2; y producen mediadores como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que juntos reclutan otras células inmunes, activan fibroblastos y linfocitos (9). Algunas fuentes hacen mención de la polarización de los macrófagos del tejido, como un paso determinante en la patogenia de la AR, exhibiendo una serie de cascadas de señalización que favorecen el aumento de uno u otro tipo y la consecuencia microscópica y macroscópica en los sitios donde suceden (9-11). Los FLS, por su parte, son células que logran diferenciarse de fibroblastos de otras localizaciones, debido a que expresan UDP-Glucosa 6-

Deshidrogenasa, una enzima requerida para la producción de ácido hialurónico y del factor acelerador de la descomposición (CD55) (8). Como se muestra en la figura 2, los FLS pueden formar pannus mediante la evasión de la apoptosis. Este mecanismo de evasión que poseen, a pesar de la exposición a ambientes pro-apoptóticos ricos en óxido nítrico y radicales libres, los asemeja a algunos tejidos tumorales. La capacidad de invasión está relacionada con la función fisiológica de regular los componentes de la matriz extracelular (ECM) y la formación de sustancias que la degradan, como las metaloproteinasas (MMPs), que en ambientes patológicos está descontrolada. Finalmente, la cronicidad de la inflamación se da a través de las citocinas y otros factores proinflamatorios que actúan de manera paracrina en los FLS y macrófagos de tejido sinovial, contribuyendo a la activación y supervivencia de cada uno, mediante la creación de un círculo vicioso ([Figura 1](#)) (12,13).



**Figura 1.** Acciones de los FLS en Artritis Reumatoide.

Tomado de Bottini<sup>13</sup>. Nota: Los sinoviocitos similares a fibroblastos juegan un papel clave en la patogénesis de AR; debido a su capacidad para evadir la apoptosis y formar pannus, producir proteasas que degradan la matriz extracelular e invadir tejido cartilaginoso. Abreviaturas: PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF  $\beta$ , factor de crecimiento transformante beta; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial; MMPs, metaloproteinasas de matriz; IL-17, interleucina 17; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos; CXCL10, CXC ligando de quimiocina 10; CCL2, CC ligando de quimiocina 2.

El resultado de todas estas interacciones es una imagen macroscópicamente visible en la capa de revestimiento sinovial que se inflama, hiperplasia e invade cartílago local y hueso. Adicionalmente, se han identificado microambientes de hipoxia en la sinovial de pacientes con AR que pueden generar angiogénesis, inflamación, apoptosis, erosión de cartílago, metabolismo energético anormal y daño

oxidativo. A pesar de que la articulación puede tolerar una presión de oxígeno tan baja como 8%, incluso en estados fisiológicos, se han hallado presiones que caen hasta menos de 1%. Una hipótesis sostiene que la causa de la hipoxia podría ser vasoconstricción mediada por Angiotensina-II, y otra sostiene, que el aumento en el número de células proliferantes aumenta la distancia a los vasos sanguíneos que aportan oxígeno al tejido; aunado a esto, la disponibilidad de nutrientes también es baja, porque las células inmunes y los sinoviocitos activados consumen recursos disponibles a una tasa que excede su aporte. Como tal, la sinovial se asemeja al tejido tumoral, con una elevada bioenergética y demandas biosintéticas similares a las observadas en cáncer (14,15).

### ***1.1.3 Presentación clínica***

Inicialmente, la Artritis Reumatoide (AR) cursa con dolor articular persistente e inflamación de pequeñas articulaciones, especialmente las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, además de presentar rigidez, sobre todo matinal, que dura más de 30 minutos. No obstante, previo al desarrollo de estos síntomas el individuo puede presentar cansancio, fatiga, anorexia, pérdida de peso y malestar general, es decir, el comienzo suele ser insidioso, frecuentemente, y en ocasiones se puede observar un patrón episódico de síntomas que dan pie a un reumatismo palindrómico, el cual no siempre evoluciona a AR (1-3). En episodios más avanzados, la exploración física revela articulaciones dolorosas a la palpación o al movimiento, independientemente de que estén o no hinchadas, pudiendo presentar daño en tejidos circundantes (2). La destrucción articular puede presentarse como reducción del rango de movilidad, inestabilidad articular, mal alineamiento, subluxación, chasquido secundario a pérdida de cartílago articular, y radiológicamente, osteopenia yuxtaarticular, pérdida del espacio articular, erosiones y desarrollo de subluxaciones (16).

A pesar de que el curso de la enfermedad es heterogéneo y variable dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico (por su comienzo insidioso), los pacientes suelen experimentar discapacidad moderada, un tercio deja de trabajar en los dos años siguientes del inicio de la enfermedad y después de 10 años el 30% están discapacitados severamente (1-4).

### ***1.1.4 Diagnóstico y evaluación.***

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) propusieron, en el año 2010, nuevos criterios de diagnóstico para la Artritis Reumatoide (AR), con la única finalidad de facilitar el estudio de pacientes en estadios precoces de la enfermedad, que permita incidir de manera oportuna y evitar el daño erosivo articular o la aparición de manifestaciones extraarticulares. En comparación con los criterios de 1987, estos nuevos criterios son sensibles para

detectar los casos de AR entre distintas poblaciones objetivo, y muestran 11% mayor de sensibilidad que sus predecesores (los de 1987), aunque 4% menor de especificidad. Los criterios sugieren el estudio de cuatro parámetros: el número de articulaciones afectadas (se incluye la sensibilidad de las articulaciones como afectación), la duración de los síntomas, los reactantes de fase aguda y la serología consistente en factor reumatoide (FR) y el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (AACC) (17,18). La exploración clínica sigue siendo el mejor método, y una recomendación establecida para la detección de cualquier articulación que curse con inflamación asociada a dolor o rigidez, sobre todo si la rigidez es matinal y dura más de 30 minutos. A la exploración física se le suma el ultrasonido, como método de imagen, para confirmar la presencia de sinovitis en las articulaciones afectadas. Estos hallazgos permitirán, al médico de primer contacto, la referencia inmediata al especialista dentro de las primeras 6 semanas después del inicio (19,20).

**Tabla 2.** Criterios de clasificación para Artritis Reumatoide EULAR/ACR 2010.

<b>A. Implicación articular</b>	<b>Puntaje</b>
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
> 10 articulaciones	5
<b>B. Serología</b>	<b>Puntaje</b>
FR y Ac. anti-CCP negativos	0
FR y Ac. Anti-CCP positivos bajos	2
FR y Ac. Anti-CCP positivos altos	3
<b>C. Reactantes de Fase Aguda</b>	<b>Puntaje</b>
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG anormales	1
<b>D. Duración de los síntomas</b>	<b>Puntaje</b>
<6 semanas	0
>6 semanas	1

Tomado de Sakellariou<sup>21</sup>. Nota: Los criterios están destinados a ser aplicados en pacientes con al menos una articulación inflamada, después de la exclusión de otras causas de sinovitis. Los pacientes con una puntuación >6 se clasifican como pacientes con AR. También los sujetos con erosiones óseas típicas pueden clasificarse como AR independientemente de la puntuación. Abreviaturas: FR, factor reumatoide; Ac anti-CCP, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; PCR, proteína c reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Como nos muestra la [Tabla 2](#), cada uno de estos parámetros, al evaluarse, otorgan un puntaje determinado, pudiendo integrar el diagnóstico de AR con un total de 6 o más puntos, número que fue establecido como punto de corte para una mayor sensibilidad (17-21).

Adicionalmente, durante el proceso de estandarización de la evaluación de la enfermedad, se encontraron una serie de variables que pueden ser valoradas en los escenarios clínicos, a los que se les conoce como conjunto de datos básicos de AR. Una de las herramientas desarrolladas para este objetivo es el DAS28 (Disease Activity Score), cuyo objetivo es medir la actividad de la enfermedad en pacientes con AR diagnosticada, y tiene como ventaja ser una herramienta usada en ensayos clínicos (22-24). Fue validada en una cohorte de la Universidad de Groningen, en la que se halló correlación ( $r > 0.94$ ) con el DAS (su predecesor), con el Health Assessment Questionnaire (HAQ), con la medición de la fuerza de prensión y con el daño articular visible por rayos X, entre otros, sin encontrar diferencias significativas; otorgando al DAS28 la validez para la medición de la actividad de la enfermedad (23). Este score mide dolor e inflamación en 28 articulaciones, entre las cuales se incluyen hombros, codos, muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas, sin embargo, pudiera ser necesario valorar articulaciones que estén fuera del recuento de estas 28, por ejemplo, los tobillos, y en caso de remisión de la enfermedad, asegurarse que no haya inflamación monoarticular (23).

Para poder aplicar el DAS28, es necesario evaluar los siguientes cuatro elementos:

- 1) El número de articulaciones dolorosas de las 28 articulaciones incluidas
- 2) El número de las articulaciones inflamadas de las 28 articulaciones incluidas
- 3) La velocidad de sedimentación globular en muestra de sangre venosa
- 4) La valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100 mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud.

La fórmula para calcularlo es igual a  $0,56$  por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas (NAD) del recuento de 28 articulaciones, más  $0,28$  por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas (NAT) del recuento de 28 articulaciones, más  $0,70$  por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular (VSG), más  $0,014$  por la valoración global subjetiva del paciente. (22). Posterior a la aplicación de la fórmula, el DAS28 resulta en un número entre 0 a 10, lo que indica la actividad de la enfermedad. En la actualidad se acepta que un  $\text{DAS28} > 5.1$  significa una alta actividad de AR, mientras que un  $\text{DAS28} < 3.2$  indica una baja actividad de la enfermedad. La remisión de la AR se define como  $\text{DAS28} < 2.6$ . (23,24).

**Tabla 3.** Criterios de Respuesta EULAR

Mejora en DAS/DAS28 desde la línea basal					
	DAS al final	DAS28 al final	> 1.2	> 0.6 y ≤ 1.2	≤ 0.6
Bajo	≤ 2.4	≤ 3.2	Buena	Moderada	Ninguna
Moderado	> 2.4 y ≤ 3.7	> 3.2 y ≤ 5.1	Moderada	Moderada	Ninguna
Alto	> 3.7	> 5.1	Moderada	Ninguna	Ninguna

Tomado de van Riel<sup>23</sup>. Nota: La tabla muestra que la reducción >1.2 puntos en la escala DAS/DAS28 se considera buena respuesta al tratamiento de AR. Abreviaturas: DAS: Disease Activity Score

Para determinar un cambio relevante, en la validación del score, el error medido se calculó en 0.6, y una buena respuesta se definió como un cambio de 1.2 en la escala o alcanzando baja actividad de la enfermedad; no obstante, la remisión de la enfermedad definida como DAS28 <2.6 no debe entenderse como un fenómeno de encendido y apagado, sino que puede variar entre inactividad y baja actividad de la enfermedad, y deberá valorarse a un paciente según haya presentado la actividad durante un periodo y no solamente en un momento específico. Basado en ello, la EULAR y el ACR han desarrollado algunos criterios de respuesta ([Tabla 3](#)) (23).

### ***1.1.5 Tratamiento Farmacológico***

En las últimas décadas el principal objetivo se ha centrado en lograr la remisión de la enfermedad; de no ser factible, se intenta el mínimo grado de inflamación posible. Para el logro de estos objetivos terapéuticos se requieren diferentes opciones terapéuticas, tanto farmacológicas, como no farmacológicas (1,2). Dentro de la terapéutica farmacológica se destaca el uso precoz de Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMES), en específico Metotrexato (MTX), con la finalidad de un mayor control de la sinovitis, reducción de la progresión de la erosión articular y de la discapacidad permanente (25-27).

Además de la terapia farmacológica se ha propuesto un equilibrio entre el ejercicio y el reposo, pues el dolor y la inflamación llevan al paciente a reducir su actividad, lo que puede conducir a sarcopenia y atrofia muscular, rigidez articular, sin dejar de lado los problemas emocionales, por lo que es importante que el paciente acepte su enfermedad, aprenda a vivir con ella y se transforme en un colaborador activo en su tratamiento y la toma de decisiones (25,26).

#### ***1.1.5.1 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMES).***

Debido a que el daño articular inicia desde etapas tempranas de la AR (primeros 2 años), el tratamiento precoz con FARMES, se ha convertido en una buena práctica para el manejo de la enfermedad (1,2).

Los FARMES suprimen la inflamación y reducen la velocidad de cambio erosivo de la enfermedad, por lo tanto, retrasan la progresión natural de la enfermedad y mejoran la calidad de vida. Tres guías internacionales de práctica clínica recomiendan que los pacientes inicien la terapia modificadora de la enfermedad tan pronto sea posible, una vez se haya realizado el diagnóstico definitivo de AR (25-28). Cabe mencionar que la EULAR considera los primeros 3 a 4 meses como una ventana de oportunidad para el inicio de una terapéutica eficaz; por tal motivo se reitera que el diagnóstico y tratamiento temprano de la AR es una importante ocasión que definirá el curso del padecimiento (18-19). Los FARMES que se utilizan actualmente para artritis reumatoide incluyen, metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ) (28-29). La primera elección regularmente es el MTX, seguido de cerca por la LEF, especialmente cuando ya había evidencias de daño al inicio (27).

Una revisión sistemática realizada con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los FARMES en adultos con AR demostró la efectividad del MTX como monoterapia para el tratamiento de los pacientes con AR, así como también en combinación con glucocorticoides, otros FARMES convencionales y agentes biológicos, por lo que continúa siendo un medicamento clave para el tratamiento de estos pacientes. El efecto máximo de MTX se logra sólo después de 4-6 meses. Puede iniciarse en dosis de 10 a 15 mg por semana, y según la respuesta clínica se puede aumentar la dosis a razón de 5 mg por mes hasta alcanzar la dosis óptima de 20-25 mg semanal, la cual debe mantenerse durante al menos 8 semanas. Sin embargo, algunos pacientes con baja actividad de la enfermedad ( $DAS28 < 3.2$ ) pueden no necesitar MTX y, en su lugar, utilizar otros FARMES convencionales alternativos, la SSZ, por ejemplo, se recomienda en aquellas situaciones que no cursan con daño estructural o si la actividad es baja o moderada, mientras que en situaciones de menor severidad (sin daño estructural, factor reumatoide negativo y bajo nivel de actividad) el fármaco de elección es la HCQ. (27-29)

Una revisión sistemática evaluó el beneficio y seguridad de la LEF comparado con placebo, MTX y SSZ. La eficacia clínica de la LEF fue similar al MTX y SSZ (28). EULAR recomienda que, en los casos de contraindicación o intolerancia temprana al MTX, la LEF o SSZ deben ser consideradas como parte de la primera estrategia de tratamiento. Regularmente el MTX es bien tolerado, sobre todo si se administra de forma concomitante el ácido fólico, no obstante, pueden existir reacciones adversas y contraindicaciones a este medicamento, entre las cuales se incluyen enfermedad hepática, pulmonar o renal (27).

De manera independiente al uso correcto de FARMES, en algunos pacientes la AR no logra ser controlada y continúa produciendo dolor, inflamación, daño anatómico y deterioro en la calidad de vida. Para ello, ha sido probado un nuevo grupo de fármacos para el tratamiento de la AR: los agentes biológicos, que han demostrado un importante efecto sobre los mecanismos de inflamación y daño articular (28,29).

### ***1.1.5.2 Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)***

Los AINES habitualmente se usan en el tratamiento de la AR, ya sea como una ayuda sintomática mientras se confirma el diagnóstico, o durante el tratamiento de mantenimiento como coadyuvantes en el manejo del dolor y la inflamación, a pesar de que ellos no alteran el curso de la enfermedad. Por lo anterior, no deben usarse como tratamiento único, pues nunca sustituyen a los FARMES. En cuanto a los efectos adversos, los AINES pueden generar lesión gástrica debido a la inhibición de las prostaglandinas que favorecen la secreción de moco protector en el estómago, sucediendo con mayor frecuencia en los pacientes con AINES en comparación a los pacientes con paracetamol. Actualmente, se recomienda utilizar los AINES en la dosis terapéutica más baja posible, al igual que los corticosteroides e inhibidores de la COX-2. Se deberá reducir la dosis cada vez que sea posible y al lograr una buena respuesta con los FARMES, intentar suspender definitivamente su uso (30).

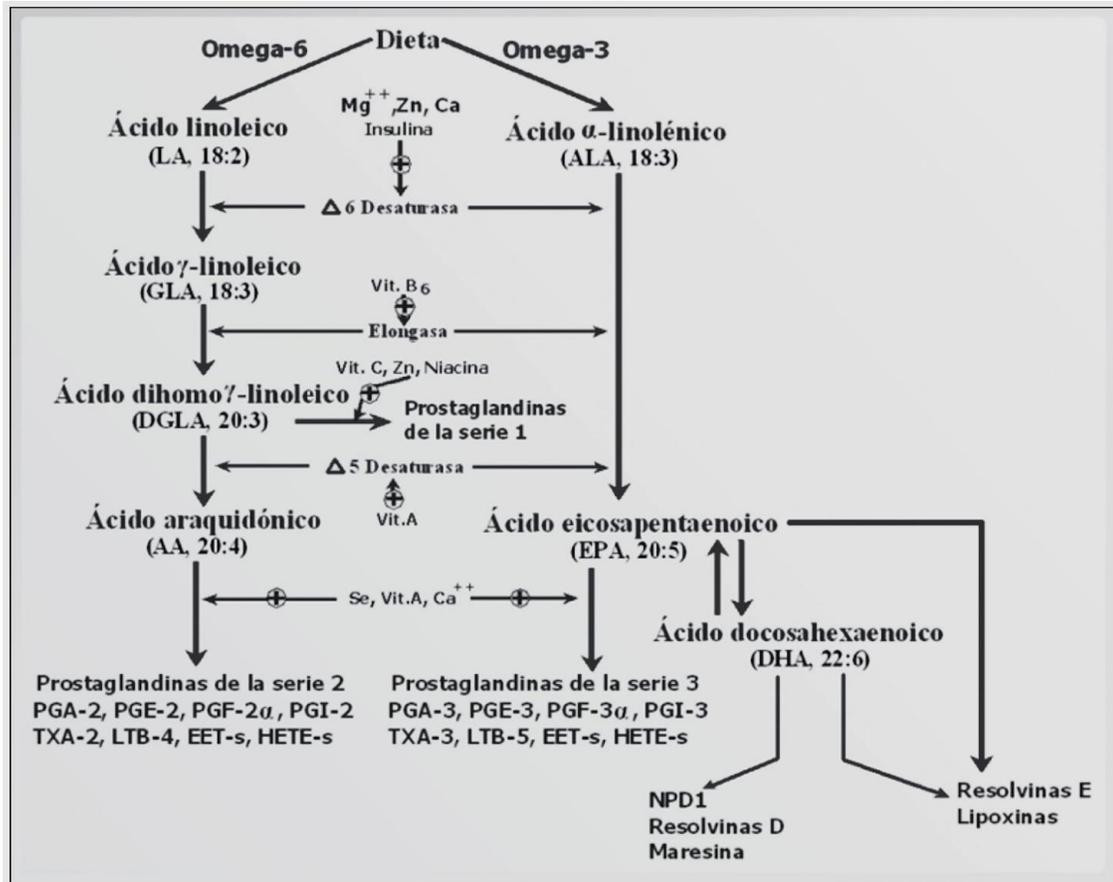
### ***1.1.5.3 Corticosteroides***

El efecto antiinflamatorio de los corticosteroides resulta de gran utilidad en la AR, sin embargo, sus múltiples efectos colaterales hacen que su uso sea recomendable por el menor tiempo y en la menor dosis posible, idealmente menor o igual a 10 mg/día de Prednisona, por un período no mayor a 6 meses. La efectividad de los glucocorticoides para ser utilizados como terapia puente, es alta, puesto que se evidenció, que la adición de éstos al tratamiento modificador de la enfermedad, con uno o más FARMES, produce beneficios clínicos en relación a la inflamación articular y la capacidad de enlentecer la progresión del daño radiológico articular (30).

A nivel internacional se recomienda que la administración de los glucocorticoides sea dependiente en todo momento de la actividad clínico-biológica de la enfermedad, indicándose una dosis diaria única a primera hora de la mañana. Aun así, su uso se asocia a varios eventos adversos, como la aceleración en la pérdida de masa ósea, que es de particular preocupación; para lo cual, la evidencia actual se avala el uso de suplementos con calcio y vitamina D que previenen la aparición de osteoporosis inducida por corticoides (30,31).

### 1.1.5.4 Tratamiento No Farmacológico: Ácidos grasos poliinsaturados, Eicosanoides e Inflamación

Los eicosanoides son un grupo de compuestos que incluyen a las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX), los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX). Todas estas moléculas son principalmente originadas por una vía oxidativa del Ácido Araquidónico (AA), un miembro de la familia de los AGPI Omega-6, pero también pueden ser sintetizados a partir de Ácido Eicosapentaenoico (EPA) y Docosahexaenoico (DHA) (32) (Figura 2).



**Figura 2.** Metabolismo de los ácidos grasos esenciales: Regulación por factores nutricionales y metabólicos. Tomado de Sanhueza<sup>33</sup>. Nota: La tabla nos muestra los productos obtenidos a través de AA, EPA y DHA. Las PG de la serie 3, resolvinas D y E y maresinas son considerados mediadores y finalizadores del proceso inflamatorio.

Los eicosanoides derivados del AA ejercen un control complejo sobre un amplio rango de procesos fisiológicos, por ejemplo: producción de citocinas, formación de anticuerpos, diferenciación y proliferación celular, migración, modificación de la permeabilidad vascular y presentación de antígenos, su mayor producción se da en los macrófagos tisulares, células dendríticas y neutrófilos, aumentando considerablemente durante la inflamación (32). La síntesis de eicosanoides es

directamente proporcional a la disponibilidad de AA. Cuando se expresan factores de crecimiento, hormonas o citocinas; la fosfolipasa A2 (PLA2) obtiene AA a partir de la membrana de fosfolípidos, el cual será transformado en distintos productos por tres principales vías: P-450 epoxigenasa, ciclooxigenasas (COX) y lipoxigenasas (LOX). Por medio de la vía de la P-450 epoxigenasa se obtienen ácidos hidroxiicosatetraenoicos (HETEs) y epóxidos. La vía COX produce Prostaglandina G2 (PGG2) y Prostaglandina H2 (PGH2), que posteriormente se convierten en otras PGs y tromboxanos (TX). Existen dos isoformas de la COX, la COX-1 (codificada por un gen expresado constitutivamente) y la COX-2 (codificada por un gen de respuesta temprana inmediata). Las LOX convierten el AA en diversos productos que dan como resultado leucotrienos y lipoxinas ([Figura 3](#)) (34).



**Figura 3.** Esquema de las vías de conversión del AA en Eicosanoides.

Nota: La figura nos muestra los productos obtenidos del AA por medio de las diferentes enzimas que lo toman como sustrato. Abreviaturas: HETEs:ácidos hidroxiicosatetraenoicos; COX:ciclooxigenasa; LOX:lipooxigenasa, Cyt:citocromo.

En muchas enfermedades inflamatorias, las PG y los LT son mediadores endógenos con potentes actividades biológicas, pudiendo ejercer un efecto proinflamatorio o antiinflamatorio, dependiendo del contexto y en respuesta a las diferentes vías de transducción de señales. Los eicosanoides derivados de Omega-6, como la Prostaglandina E2 (PGE2), el Tromboxano A2 (TXA2) y Leucotrieno B4 (LTB4) son mayormente, proinflamatorios, por ejemplo, PGE2 es causante de vasodilatación, proceso que permite la permeabilidad vascular e incrementa la hiperalgesia, al mismo tiempo que LTB4 favorece la quimiotaxis de neutrófilos e induce su degranulación. El TXA2 promueve la síntesis de Interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras citocinas, a partir del sistema fagocítico mononuclear, dando como resultado dolor, inflamación, enrojecimiento, que, en el contexto de la AR, llevan al desgaste y pérdida de la función (34).

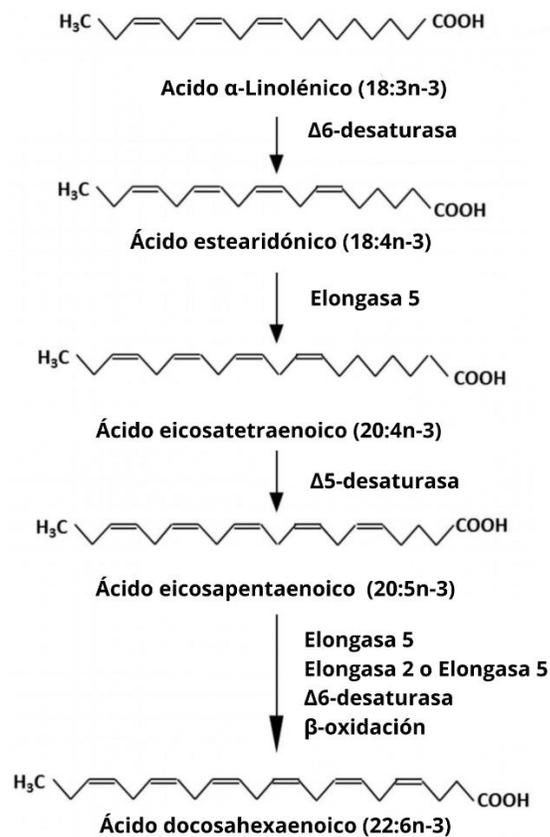
Como se menciona anteriormente, los eicosanoides también pueden ser sintetizados a partir de AGPI Omega-3, de esta forma, el EPA y DHA se convierten en sustratos de la PLA2 y son precursores de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos con menos capacidad inflamatoria que los derivados de AA, además de producir resolvinas, protectinas y maresinas que tienen efecto modulador sobre la inflamación ([Figura 2](#)) (33). Esto puede lograrse mediante un cambio en la composición de los fosfolípidos de la membrana celular inducida por la incorporación de EPA y DHA, tal como lo reprodujo un estudio realizado en la década de los 80's, que fue cuando se propuso por primera vez el uso de Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGPI) de la familia de Omega-3 como adyuvantes al tratamiento de la enfermedad (35), demostrando que la ingesta de aceite de pescado, redujo, de manera estadísticamente significativa, los niveles de LTB4 (hasta 33%), y de forma no significativa los de 5-HETE (17%) y diastereoisómeros de 6-trans LTB4 (14%) en los neutrófilos de sangre periférica. Este 33% de reducción significativa en los productos del ácido araquidónico fue asociada a una posible reducción de los niveles del pool de ácido araquidónico, teniendo efecto también en el radio de 5-HETE y 5-HEPE, demostrando así, la inhibición selectiva de la enzima epóxido hidrolasa en pacientes con inflamación y presencia de EPA exógeno (35,36).

Otro estudio de la misma época (37) le dio peso también a la dieta de los pacientes con AR con quienes trabajaron, notando que previo la intervención, en el grupo control, la dieta "típica" Americana rica en ácidos grasos saturados, empeoró el perfil de la enfermedad, por lo que, con la finalidad de aislar el efecto de la suplementación de aceite de pescado (AP), decidieron realizar un ensayo cruzado, comparando así el resultado entre los grupos y posteriormente, con ellos mismos, mientras recibían una dieta "típica", AP o el placebo. Las características valoradas fueron rigidez matinal, sensibilidad e hinchazón de las articulaciones, encontrando mejora de las mismas y persistiendo hasta 4 semanas posteriores a terminar la suplementación con AP; también demostraron la disminución significativa de LTB4 (57%) y el incremento leve de LTB5 a partir de neutrófilos periféricos, lo cual tuvo una correlación significativa con la disminución de articulaciones afectadas por sensibilidad e inflamación, teniendo como resultado individual, que los pacientes en quienes mayor era la disminución de LTB4 a partir de neutrófilos, mayor también era la disminución de la afectación articular (38-40).

#### ***1.1.5.5 Recomendaciones de consumo de ácidos grasos poliinsaturados***

En la dieta occidental, puede encontrarse una gran cantidad de AGPI de la familia Omega-6, casi en una relación de 20:1 o hasta 30:1 respecto de los AGPI de la familia Omega-3 (32), debido a la

presencia abundante de ácido linoléico (LA) en aceites y semillas que están altamente disponibles para la preparación de alimentos, o que ya vienen incluidos en otros ya procesados (41).



**Figura 4.** Vía de conversión del ácido graso esencial Omega-3, ácido alfa-linolénico, en ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

Tomado de Innes<sup>41</sup>. Nota: La figura nos muestra las enzimas que son utilizadas en esta vía metabólica para la obtención de estos dos productos finales, EPA y DHA, que cuentan con una cadena de 20 y 22 carbonos respectivamente y ambos pertenecen a la familia Omega-3.

El ácido alfa-linolénico (ALA) es el AGPI Omega-3 que, a través de una serie de reacciones, llevadas a cabo por enzimas elongasas y desaturasas, da como productos finales al EPA y DHA (Figura 4), sin embargo, este proceso se realiza de forma mínima en el cuerpo humano, y son otros organismos, como las algas, en quienes la tasa de conversión alcanza porcentajes altos, posicionando, a los animales que las consumen, en principales fuentes de estos ácidos grasos (41).

Son los beneficios del EPA y DHA en la salud humana, los que han atraído significativamente, la atención de la comunidad científica, por lo tanto, es necesario esclarecer las fuentes y la ingesta de

ácidos grasos marinos Omega-3, reiterando la importancia de su presencia en la dieta, y sus implicaciones en el bienestar general (41-42).

Caracterizados por encontrarse en pescados grasos y algas, son fundamentales para diversos procesos fisiológicos, incluida la salud cardiovascular, la función cognitiva y la modulación de la respuesta inflamatoria; debido a ello, el panorama dietético de EPA y DHA es diverso y abarca desde fuentes naturales como pescados grasos, hasta suplementos y preparaciones farmacéuticas (Tabla 4). De esta forma, comprender el contenido de EPA y DHA en diferentes fuentes es crucial para optimizar la ingesta dietética y garantizar niveles adecuados para una salud excepcional (43).

**Tabla 4.** Contenido de EPA y DHA en pescados grasos, pescados magros, suplementos y productos farmacéuticos.

<b>Tipo de pescado</b>	<b>EPA + DHA típico por porción de adulto</b>	<b>Comentario</b>
Grasos (por ejemplo, salmón, trucha, caballa, sardinas y arenque)	1-3.5 g	Generalmente más EPA que DHA; dependiendo del tipo de pescado, temporada, temperatura del agua, dieta, etapa del ciclo de vida, silvestre o de piscifactoría y método de cocción
Magra (por ejemplo: bacalao, solla, eglefino y lubina)	0.1-0.3 g	Usualmente EPA > DHA
<b>Tipo de suplemento</b>	<b>EPA + DHA contenido típico/g de aceite</b>	
Aceite de hígado de bacalao	200 mg	Usualmente EPA > DHA
Aceite de "pescado estándar"	300 mg	Usualmente EPA > DHA
Aceite de pescado concentrado	450-600 mg	Usualmente EPA > DHA
Aceite de atún	460 mg	DHA > EPA
Aceite de krill	205 mg	Usualmente EPA > DHA; algunos como fosfolípidos
Aceite de algas	400 mg	Principalmente DHA
Aceite de linaza	0 mg	Contiene ácido $\alpha$ -linolénico, pero no EPA o DHA
<b>Farmacéuticos</b>	<b>EPA+DHA contenido típico/g de aceite</b>	
Omacor/Lovaza	460 mg EPA+380 mg DHA	En forma de éster etílico
Omtryg	465 mg EPA+375 mg DHA	En forma de éster etílico
Epanova	550 mg EPA+200 mg DHA	En forma de ácido graso libre
Vascepa/Icosapent Ethyl	900 mg EPA	En forma de éster etílico

Tomado de Innes<sup>41</sup>. Nota: La tabla nos muestra de manera objetiva, la cantidad de EPA y DHA por cada porción de los alimentos o suplementos que los contienen. Abreviaturas: DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico.

A pesar de los beneficios reconocidos de EPA y DHA, existen disparidades en su ingesta entre las diferentes poblaciones. Si bien algunos países, como Japón, exhiben altas tasas de consumo, otros, particularmente en el mundo occidental (en el que está incluido México), enfrentan desafíos para

cumplir con los niveles de ingesta recomendados, reconociendo que en los países en donde no se consumen pescados con frecuencia, la ingesta de EPA/DHA es menor a 0.2 g/día. Esto subraya la importancia de la educación nutricia y las estrategias de intervención para cerrar esta brecha y promover una nutrición óptima con AGPI Omega-3, específicamente EPA y DHA (41-44).

Como se mencionó con anterioridad, el pescado se posiciona como la fuente de EPA y DHA más importante, sin embargo, aun cuando haya una adecuada gestión de poblaciones de peces silvestres y fuesen distribuidos uniformemente, el constante incremento de los desafíos ambientales, hace que los esfuerzos de la acuicultura sean insuficientes para satisfacer las necesidades de la población mundial, de tal forma que es necesario que se prioricen otras fuentes de estos AGPI, como son las microalgas, las algas marinas y los suplementos (41-44).

## 2. Planteamiento del problema

En México, el 14% de la población padece de una enfermedad reumática con una prevalencia de 1.6% para la AR, misma que alcanza 2.81% en la región sur del país; datos que colocan a México en la lista de países con alto porcentaje de esta enfermedad (7).

Las estadísticas muestran que aproximadamente, el 70% de los pacientes que cursa con la enfermedad, sufre de una destrucción significativa en el curso de los primeros dos años, en los cuales, hasta un tercio, dejan de trabajar, y después de 10 años, el 30% están discapacitados severamente.

Por otra parte, la cantidad de individuos que son afectados por la AR, que se encuentran en terapia farmacológica cubre un gran porcentaje del total; sin embargo, esto no garantiza su recuperación completa, pues se estima que solo el 19% de los que recibieron tratamiento intensivo específico, alcanzaron la remisión; comparado con un grupo control que recibió tratamiento farmacológico habitual, y del cual solo un 6% se reporta con artritis remitida.

Ante esta perspectiva, es de gran utilidad la búsqueda de alternativas que mejoren el tratamiento de la AR, con el fin de alcanzar la remisión del padecimiento, o por lo menos, la disminución en la progresión y con ello, una mejora en la calidad de vida (26).

Una de estas alternativas centra a los AGPI Omega-3, en específico EPA y DHA, como una estrategia no farmacológica con gran potencial en la resolución de algunos síntomas de la enfermedad como la rigidez matinal y la disminución del puntaje en la escala DAS28 (36,37).

Lamentablemente, en la dieta occidental, la disponibilidad de AGPI Omega-3 se limita al consumo eventual de algunos pescados azules para el aporte de EPA y DHA, que en general no es elevado ni constante, debido a la geografía y también a los costos elevados que implica; por lo tanto, su ingesta es baja en relación a sus requerimientos (41).

Otro de los problemas que se agregan es que la población más afectada por este padecimiento pertenece a niveles socioeconómicos bajos, sin mencionar la carga económica que genera la enfermedad para los pacientes y su entorno inmediato.

Lo anterior da paso a la posibilidad de administrar EPA y DHA a partir de suplementos que garanticen el consumo de cantidades suficientes, esperando que tengan impacto positivo en algunos indicadores de la AR como ha sido demostrado en otras poblaciones distintas a la mexicana (38-40).

¿Cuál es el efecto de la administración diaria de 1.7g de EPA/DHA en cápsulas, durante 12 semanas continuas, en el DAS28 y la rigidez matinal de pacientes con Artritis Reumatoide en fase activa?

### **3. Hipótesis**

La administración diaria de 6 cápsulas de aceite de pescado (1.7 g de EPA/DHA), durante 12 semanas consecutivas, disminuye la escala DAS28 y la rigidez matinal de adultos con Artritis Reumatoide en fase activa.

#### **4. Justificación**

Desde hace algunos años, ha cobrado gran importancia el efecto de los AGPI Omega-3 en la salud humana, y se ha establecido una relación entre su consumo y la mejoría de los procesos inflamatorios de diversas enfermedades que cursan con ellos, debido al incremento en los mediadores lipídicos producidos a partir de EPA y DHA, como las resolvinas, protectinas y maresinas (24,25).

Uno de sus mecanismos es inhibir la migración de neutrófilos a través del endotelio previniendo su infiltración en sitios de inflamación. La evidencia actual demuestra que el consumo de ácidos grasos Omega-3, en específico EPA y DHA, provenientes de aceite de pescado, con una dosis entre 1.3 y 2.6 g, es efectivo para facilitar su incorporación en los fosfolípidos de membrana, y de esta forma, ser sustrato de la COX, favoreciendo la síntesis de eicosanoides menos proinflamatorios, hecho que se asocia a una mejoría clínica en los síntomas de enfermedades inflamatorias entre ellas la AR, en la que disminuye el dolor, la hinchazón y la rigidez matinal de las articulaciones.

Mediante esta intervención en población mexicana con AR, se demostrarán los beneficios del consumo de EPA y DHA a partir de un suplemento en cápsulas que garantice el aporte suficiente de estos ácidos grasos, a fin de obtener resultados que impulsen nuevos estudios de investigación que tengan como objetivo encontrar alternativas que logren coadyuvar el tratamiento farmacológico, y así reducir la polifarmacia, retrasar la progresión de la enfermedad y quizá evitar el desarrollo de enfermedades concomitantes.

## **5. Objetivo General**

Evaluar el efecto del consumo diario de 6 cápsulas de aceite de pescado (1.7 g EPA/DHA) durante 12 semanas, en los parámetros antropométricos, DAS28 y rigidez matinal de pacientes adultos (30 a 65 años) con Artritis Reumatoide activa captados en consulta particular.

## **6. Objetivos Específicos**

- Determinar en la población el estatus nutricional mediante las características antropométricas (peso, talla e IMC), así como el tiempo de evolución de la enfermedad.
- Determinar en la población de estudio el valor de DAS28, además de la presencia y duración de rigidez matinal.
- Establecer el efecto tanto en IMC como en el DAS28 de pacientes adultos con AR.
- Categorizar a los individuos de ambos grupos de acuerdo al DAS28, según el efecto de la suplementación con cápsulas de aceite de pescado (1.7 g EPA/DHA) por un periodo de 12 semanas.
- Identificar el efecto de la intervención sobre la rigidez matinal en el grupo experimental frente al grupo control, en tres momentos de evaluación (reclutamiento, inicio y final de la intervención).

## **7. Materiales y métodos**

### **7.1 Diseño del estudio**

Se realizó un estudio experimental controlado sobre una muestra de adultos con AR activa, obtenida mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **7.2 Población**

Se reclutaron pacientes con Artritis Reumatoide, en Pachuca, Hidalgo; provenientes de consulta médica particular, mediante carteles en farmacias, consultorios, hospitales y otros lugares de concurrencia de la población.

Los criterios de inclusión fueron: individuos que tuvieran AR activa ( $DAS28 > 2.6$ ), en tratamiento con uno o más FARMES, en edad  $>30$  pero  $<65$  años, residentes de Pachuca, Hidalgo; y que firmaran el consentimiento informado ([Anexo 1](#)). Los criterios de exclusión fueron: individuos que no tuvieran tratamiento farmacológico o aquellos que utilizan corticosteroides, también aquellos en quienes hubiese existido una modificación al tratamiento menor a dos meses o que hubiesen cursado alguna enfermedad inflamatoria aguda durante los últimos 30 días (incluyendo COVID-19, debido a la alteración en los reactantes de fase aguda), también aquellos que tuvieran otras enfermedades inflamatorias graves. La población de estudio estuvo finalmente formada por 19 adultos con AR, de los cuales un 10% fueron hombres y un 90% mujeres. Durante el período de intervención se eliminaron tres participantes por solicitud propia, quedando ocho y nueve individuos para el grupo experimental y el grupo control respectivamente.

### **7.3 Recolección de datos**

#### ***7.3.1. Antropometría y años de evolución de la enfermedad***

En la primera evaluación de cada participante, mediante técnica de ISAK (45) se midió el peso en una báscula (Tanita, BC-730F, Japón) sin calzado y con ropa ligera, la talla con un estadímetro (AVA 2.0, Brasil), y con ello se calculó el índice de masa corporal. Además, durante la entrevista se interrogó acerca del tiempo de evolución de la enfermedad y se expresó en años.

#### ***7.3.2. Rigidez matinal, DAS28***

Se investigó la presencia de rigidez matinal y su duración usando el ítem No. 6 del Health Assessment Questionnaire II ([Anexo 2](#)). Con la finalidad de calcular el DAS28, se exploró dolor e inflamación en 28 articulaciones y se presentó una escala visual análoga 100 mm para valoración global subjetiva.

Finalmente, se tomó una muestra de sangre venosa, por medio de venopunción en pliegue anterior del codo, y una vez obtenida se envió al laboratorio ASTER de la ciudad de Tulancingo, Hidalgo, para determinación de Velocidad de Sedimentación Globular por método de Westergren (46).

Para la obtención de la muestra de sangre venosa, la técnica utilizada fue según se describe en el Manual de Procedimientos Médico Quirúrgicos ([Anexo 3](#)) (47). Para el cálculo de la Escala DAS28 se utilizó la calculadora en línea Sanofi-Genzyme (48).

#### **7.4 Intervención nutricia**

La intervención nutricia se realizó el día de la primera evaluación y se consideró un portafolio de alimentos recomendados para integrar una dieta balanceada, en resumen se incluyeron los siguientes: verduras (incluyendo las de hoja verde), frutas (principalmente con índice glucémico bajo como: manzana verde, pera mantequilla, durazno amarillo, guayabas, moras, melón, fresas, kiwi, gajos de naranja y de toronja), cereales integrales, papa, elote, tortillas de maíz, tostadas horneadas, leguminosas (frijoles y lentejas), carnes magras (preferentemente de pollo), además de incluir un pescado graso dos veces por semana (para cumplir la recomendación general y obtener 300-450 mg de EPA/DHA/día) (49). Se incluyó también queso panela, queso cottage, huevo cocido, atún, sardina, lácteos bajos en grasa, aceites vegetales de canola y de oliva, y nueces, almendras y semilla de chía.

La [Tabla 5](#) muestra de manera detallada, los equivalentes por grupo de alimentos utilizados por día. Se recomendó, no utilizar grasas saturadas para la preparación de los alimentos, así como evitar preparación de alimentos fritos, empanizados y capeados; también evitar las bebidas alcohólicas y, en su lugar, consumir 1.5 a 2 litros de agua total por día (50).

Con ayuda de la base de datos de nutrientes *nutre.in* (51) se realizó la distribución de equivalentes de alimentos de manera individual. La cantidad total de Kcal se determinó con la fórmula de Owen y contenía 55% de carbohidratos y 1g/kg/día de proteína (52,53).

Se integraron 3 menús distintos por participante y se les dio la indicación de alternarlos a través de los días de la semana. Después de dos semanas de intervención se hizo la segunda evaluación y, posteriormente, se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 10 integrantes cada uno, en adelante, ambos grupos continuaron con el plan nutricional otorgado, pero al grupo experimental se le agregó el consumo del suplemento.

## 7.5 Recordatorio 24h

El apego a la dieta fue evaluado con el cuestionario Recordatorio de 24 horas (R24h)(54) realizado para los participantes de ambos grupos, los días martes, jueves y sábado de la segunda semana después del inicio de la intervención; los días lunes, miércoles y viernes de la sexta semana y los días martes, jueves y sábado de la décima semana.

Los participantes fueron instruidos para considerar todos los alimentos consumidos en un lapso de 24 horas del día anterior a la prueba y expresar las cantidades en gramos o tazas (debido a que al otorgar la dieta se indicó el uso de taza medidora y báscula gramera con la finalidad de apegarse lo mejor posible al régimen); en caso de no poder hacerlo, se apoyaron con imágenes.

**Tabla 5.** Cantidad de equivalentes otorgados por grupo de alimento

Grupo de alimento	Subgrupo	Equivalentes por día
Verduras		4-6
Frutas		4-6
Cereales y tubérculos	sin grasa	6-10
	con grasa	
Leguminosas		1-2
Alimentos de origen Animal	muy bajo aporte de grasa	2-4
	bajo aporte de grasa	1-2
	moderado aporte de grasa	1
	alto aporte de grasa	
Leche	descremada	1-2
	semidescremada	
	entera	
	con azúcar	
Aceites y grasas	sin proteína	4-8
	con proteína	1-2
Azúcares	sin grasa	
	con grasa	
Libres de energía		2-4

## 7.6 Intervención con cápsulas de aceite de pescado

Posterior a la segunda evaluación y una vez habiendo dividido los participantes en los dos grupos, al grupo experimental, además de continuar con la dieta, se le otorgó semanalmente, un frasco que contenía 42 cápsulas de AP de la marca Proomega (Laboratorio Progela) (Figura 5) y se les dio la indicación de ingerir 6 cápsulas por día (1.7 g EPA/DHA) a razón de 2 cápsulas cada 8 horas, durante un período de 12 semanas. El grupo control únicamente continuó con la dieta.



Figura 5. Suplemento Proomega 3, Laboratorio Progela.

De manera adicional se crearon dos grupos en la aplicación móvil whatsapp, en donde se añadieron a todos los participantes, según el grupo experimental o control, con el fin de dar seguimiento a las indicaciones y continuar en el estudio.

Para establecer el efecto de la suplementación se espera ver una reducción en el índice DAS28 y en el IMC en el grupo experimental debido a la suplementación con AP. Para realizar la categorización fue necesario determinar el DAS28 de los pacientes de ambos grupos, mediante el método anteriormente descrito, en tres momentos de evaluación, para establecer el grado de actividad de la AR que tenían, y finalmente si el suplemento lograba disminuirla. La identificación del efecto de la

intervención sobre la rigidez matinal se vio reflejada en la ausencia o disminución en su aparición, para investigarla se usó el HAQ-II en español, durante las sesiones de revisión.

### **7.7 Código de Ética para la investigación**

El estudio fue conducido de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud, siguiendo los criterios éticos de la declaración de Helsinki. Fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo ([Anexo 4](#)).

### **7.8 Análisis estadístico**

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk que demostró que la población está normalmente distribuida. La estadística descriptiva se expresó en medias y DE. Se utilizó t de Student, ANOVA de dos vías de medidas repetidas, Xi cuadrada y, finalmente, una prueba exacta de Fisher .

## 8. Variables.

**Tabla 6.** Variables

Variable	Tipo según su influencia	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y escala de medición	Indicador de referencia
Artritis Reumatoide	Dependiente	Es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, que causa inflamación simétrica de múltiples articulaciones y genera desgaste e incapacidad.	Adultos de Pachuca, Hidalgo, de entre 30 y 65 años, con AR diagnosticada, que tengan tratamiento con FARMES	Variable cuantitativa continua o cualitativa categórica DAS28	Puntaje <2.6: no activa <3.2: actividad baja >3.2-5.1: actividad moderada >5.1: actividad alta
Aceite de Pescado	Independiente	Aceite extraído de pescados azules, grasos y algas marinas con alto contenido en EPA y DHA	Cápsula de aceite de pescado con 577 mg de EPA/DHA por porción	Cualitativa dicotómica (sí/no)	Consumo diario de 1.7 gramos de EPA y DHA (6 cápsulas de AP)
Edad	Independiente	Tiempo (en años) que ha vivido una persona desde el momento de nacer.	Edad entre 30 y 65 años	Cuantitativa, discreta. (años)	Edad mínima: 30 años Edad máxima: 65 años
Peso	Moderadora	Indicador global de la masa corporal	Indicador global de la masa corporal	Cuantitativa, continua (kg)	No hay límite de peso
Talla	Moderadora	Distancia medida entre los pies y la cabeza de una persona	Distancia medida entre los pies y la cabeza de una persona	Cuantitativa, continua (m)	No hay límite de estatura
IMC	Moderadora	Relación existente entre el peso y la talla elevada al cuadrado	Relación existente entre el peso y la talla elevada al cuadrado	Cuantitativa, continua Fórmula de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5    infrapeso 18.5-24.9    normal 25-29.9    sobrepeso >30    obesidad

Nota: Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal; DAS28, Disease Activity Score 28; EPA, Ácido Eicosapentaenoico (por sus siglas en inglés); DHA, Acido Docosahexaenoico (por sus siglas en inglés); AR, Artritis Reumatoide; FARMES, Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad.

## 9. Resultados

La edad media del grupo experimental fue de 47.88 ( $\pm 7.51$ ) y del grupo control de 51.56 ( $\pm 9.14$ ), el peso medio en kilogramos fue de 63.11 ( $\pm 6.37$ ) para el grupo experimental y 69.10 kg ( $\pm 5.4$ ) para el grupo control y la talla, expresada en metros, mostró una media de 1.49 ( $\pm 0.04$ ) para el grupo experimental y 1.58 ( $\pm 0.08$ ) para el grupo control. El IMC tuvo una media de 28.59 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2.66$ ) y 27.74 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3.27$ ), para el grupo experimental y control, respectivamente; demostrando que la mayoría de sujetos en la muestra presenta sobrepeso. Finalmente, la duración de la enfermedad tuvo una media de 8.38 años ( $\pm 5.80$ ) para el grupo experimental y de 5.33 años ( $\pm 4.53$ ) para el grupo control.

No se encontró diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) entre los resultados de los grupos para edad, IMC y duración de la enfermedad, por lo que se puede afirmar que los grupos poseen homogeneidad para fines de esta investigación. Se obtuvo una diferencia significativa en la variable “talla”, sin embargo, no posee relevancia para los objetivos del presente estudio ([Tabla 7](#)).

Tabla 7. Caracterización de la población de estudio					
	Edad	Peso	Talla	IMC	Duración de la enfermedad
<b>Grupo experimental</b>					
media	47.88	63.11	1.49	28.59	8.38
DE	7.51	6.37	0.04	2.66	5.80
<b>Grupo control</b>					
media	51.56	69.10	1.58	27.74	5.33
DE	9.14	5.40	0.08	3.27	4.53
<b>Valor de p</b>	0.38	0.05	0.01†	0.57	0.12
*Se utilizó t de Student para comparar las medias y DE de cada factor en los dos grupos. †Valor con significancia estadística.					

En la [Tabla 8](#), se muestran primero los resultados de la relación de DAS28 con el uso o no del suplemento, en los tres momentos de evaluación. En el grupo control, se obtuvo una disminución significativa de 0.61 puntos ( $p < 0.05$ ) entre la primera y la tercera evaluación, mientras que en el grupo

experimental fue de 1.17 puntos ( $p < 0.001$ ). Además, en este último se halló una reducción de 0.9 puntos ( $p < 0.05$ ) entre la segunda y tercera evaluación que no se obtuvo en el grupo control. Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados entre grupo experimental y grupo control, en cada una de las tres mediciones de la intervención ( $p > 0.05$ ); los resultados significativos únicamente fueron intragrupo.

En cuanto al IMC, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en el grupo control entre la primera y segunda evaluación, con una reducción de 0.7 puntos, que se le puede atribuir exclusivamente a la dieta, y en el grupo experimental por su parte, la reducción significativa ( $p < 0.05$ ) se halló entre la primera y tercera evaluación con una diferencia de 0.8 puntos. No se encontraron diferencias significativas al comparar resultados entre grupos.

Tabla 8. Comparación de DAS28 e IMC en los tres momentos de evaluación.

	Evaluaciones		
	Primera (0 semanas)	Segunda (2 semanas)	Tercera (14 semanas)
<b>DAS28</b>			
Grupo control	5.13 ± 1.51 <sup>a</sup>	4.43 ± 1.37 <sup>ab</sup>	4.52 ± 1.46 <sup>b</sup>
Grupo experimental	4.92 ± 1.63 <sup>a</sup>	4.65 ± 1.51 <sup>a</sup>	3.75 ± 1.17 <sup>b</sup>
<b>IMC</b>			
Grupo control	27.7 ± 3.27 <sup>a</sup>	27.0 ± 3.35 <sup>b</sup>	26.4 ± 2.93 <sup>b</sup>
Grupo experimental	28.6 ± 2.66 <sup>a</sup>	28.2 ± 2.75 <sup>ab</sup>	27.8 ± 2.07 <sup>b</sup>

\*Se utilizó una prueba de ANOVA de dos vías de medidas repetidas para cada uno de los dos factores.

†Las medias dentro de una fila seguidas de letras diferentes, indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

Abreviaturas: DAS28, Disease Activity Score; IMC, Índice de Masa Corporal.

Al comparar las frecuencias absolutas en las categorías de la escala DAS28, con la finalidad de demostrar la relación con el consumo del suplemento o únicamente de la dieta, en cada uno de los momentos de evaluación, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) (Tabla 9). Sin embargo, en la medición final, dos participantes del grupo experimental entraron en la clasificación “No Activa”.

Tabla 9. Categorización de los individuos de acuerdo al resultado de DAS28.

	Actividad de la Enfermedad											
	Primera Evaluación				Segunda evaluación				Tercera evaluación			
	NA	B	M	A	NA	B	M	A	NA	B	M	A
<b>Grupo control</b>	0	1	5	3	0	1	5	3	0	1	5	3
<b>Grupo experimental</b>	0	0	5	3	0	2	2	4	2†	0	5	1
<i>valor de p</i>	<b>0.624</b>				<b>0.425</b>				<b>0.266</b>			

\*Se realizó una prueba Xi cuadrada para evaluar la dependencia de las categorías de la variable DAS28 con el consumo del suplemento.

†La tabla nos muestra que, dos individuos del grupo experimental, obtuvieron durante la tercera evaluación, una puntuación <2.6 en DAS28, por lo que la AR se clasificó como “No Activa”, a pesar de ello, el resultado obtenido no tuvo significancia estadística para los objetivos del estudio.

Abreviaturas: NA, No activa; B, Baja; M, Moderada; A, Alta.

En la [Tabla 10](#) se muestran los resultados obtenidos con la prueba exacta de Fisher; en cada una de las tres evaluaciones que se realizaron. La prueba relacionaba la presencia de rigidez matinal en el grupo control así como en el experimental con la ingesta de la dieta y el suplemento. Se encontró que, al inicio de la intervención, todos los pacientes la presentaban. Posterior a dos semanas de ingesta de la dieta, durante la segunda evaluación, ambos grupos continuaron mostrándose sin diferencia estadística ( $p=0.47$ ), sin embargo, en la tercera evaluación se encontró disminución estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ) en el grupo experimental frente al control.

Tabla 10. Clasificación de los individuos de acuerdo a la rigidez matinal.

	Grupo experimental (n=8)	Grupo control (n=9)	Valor de p
<b>Rigidez matinal</b>			
	<b>Primera evaluación</b>		
Presente	7	9	p=0.471
Ausente	1	0	
	<b>Segunda evaluación</b>		
Presente	7	8	p=1.0
Ausente	1	1	
	<b>Tercera evaluación</b>		
Presente	1	7	p=0.015†
Ausente	7	2	

\*Se realizó una prueba exacta de Fisher para demostrar la dependencia de una variable sobre la otra.

†La tabla nos muestra un valor de  $p$  con significancia estadística al comparar el número de pacientes en cada grupo que presentó rigidez matinal al final de la intervención, durante la tercera evaluación.

La [Tabla 11](#) muestra los resultados de la asociación entre la duración de la rigidez matinal (en minutos) en el grupo control y en el grupo experimental, durante las tres evaluaciones. Se utilizó una prueba de ANOVA de dos vías de medidas repetidas usando como datos las medias y DE, con lo que se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa dentro del grupo experimental al comparar la primera y segunda evaluación, respecto de la tercera; también se obtuvo diferencia estadística al comparar el valor del grupo experimental y del grupo control, durante la tercera evaluación.

**Tabla 11.** Comparación del efecto de la intervención sobre la duración de la rigidez matinal.

	<b>Primera Evaluación</b>	<b>Segunda Evaluación</b>	<b>Tercera Evaluación</b>
Grupo experimental	A 50.6 ( $\pm$ 34.8) a	A 42.5 ( $\pm$ 21.8) a	B 3.7 ( $\pm$ 10.6) b
Grupo control	A 56.6 ( $\pm$ 27.8) a	A 41.66 ( $\pm$ 20.9) a	A 35 ( $\pm$ 22.5) a

\*Se realizó una prueba de ANOVA de dos vías de medidas repetidas para comparar la duración en minutos de la rigidez matinal en los individuos de ambos grupos en los tres momentos de evaluación.

†Letras mayúsculas diferentes indican la presencia de diferencias estadísticamente significativas en cada línea ( $p < 0.05$ ). Letras minúsculas diferentes representan diferencias estadísticamente significativas en cada columna ( $p < 0.05$ ).

## 10. Discusión

En el presente estudio, las variables edad, peso e IMC no fueron estadísticamente diferentes al compararse entre ambos grupos. Respecto a la edad, Park et al. en el año 2012 (55), reportaron una media en el grupo experimental de 49.24( $\pm$ 10.46) y en el grupo control de 47.63( $\pm$ 8.78) similar al resultado obtenido en el presente estudio; sin embargo, en relación al IMC los datos aquí obtenidos fueron diferentes al de ensayos clínicos similares (55,56) debido a la presencia de sobrepeso, de acuerdo con la escala de IMC de la OMS.

A pesar de la reducción que se observó, en el IMC, la media al final de la intervención para los grupos experimental y control fue 27.8 (DE 2.1) y 26.4 (DE 2.9), e indicó que los pacientes aún tenían sobrepeso; incluso, si se pudiera considerar la clasificación que propuso Stravropoulos-Kalinoglou et al. en el 2007 (58), la cual estima un corte de 23 kg/m<sup>2</sup> y 28 kg/m<sup>2</sup> para definir el sobrepeso y la obesidad respectivamente, en pacientes con AR, se puede inferir que los participantes se encontraron en el límite de la obesidad. No obstante, en dicho estudio se concluyó que el sobrepeso y la obesidad, en pacientes con AR, redujeron el riesgo relativo de mortalidad, asimismo el infrapeso incrementó el riesgo de muerte cardiovascular entre los pacientes con bajo IMC que cursan con AR (58).

Hace falta mayor investigación al respecto para establecer una relación del IMC y el impacto de la AR en estos pacientes con fines de mortalidad cardiovascular sobre todo considerando la recomposición corporal y el catabolismo proteico; por otra parte, la disminución que se observó en nuestro estudio en ambos grupos, presumiblemente fue por efecto de la dieta, y se puede presumir de una asociación con disminución de los síntomas percibidos valorados por la escala global subjetiva, similar a lo encontrado en el estudio realizado por Stamp et al. en el 2005 (36), donde la reducción del IMC también produjo mejoría clínica de la AR.

Con relación a los valores de DAS28, en el grupo control la disminución del mismo (entre la primera y tercera evaluación), fue posiblemente a la dieta otorgada, que cubrió el requerimiento diario de EPA y DHA sugerido por la OMS (0.3-0.4 g/día), contrario al grupo experimental, donde se obtuvieron dos diferencias al comparar entre mediciones, la primera (entre la primera y segunda evaluación) a causa de la dieta y la segunda (entre la segunda y tercera evaluación) por causa de la adición de las seis cápsulas diarias de AP (EPA 1004.99 mg y DHA 693.72 mg). Al final de la intervención, dos participantes del grupo experimental lograron la remisión de la enfermedad, obteniendo un DAS28 <2.6 en la medición final, lo que puede indicar que la intervención individualizada es la mejor opción,

debido a que múltiples factores pueden determinar la respuesta de cada uno al tratamiento. Estos resultados fueron compatibles con lo reportado por Dawczynski et al. en el 2009 (59) quien administró 0.7 g de EPA y 0.4 g de DHA a pacientes mujeres con AR durante un lapso de 12 semanas, y a pesar de no hallar resultados estadísticamente significativos al comparar entre grupos, se logró un descenso en la escala DAS28 y mejora de los síntomas de AR.

Otros autores como Vadell et al, en 2020 (60), como parte del estudio titulado ADIRA, implementaron una dieta antiinflamatoria en dos grupos de pacientes con AR, el estudio se benefició de ser un ensayo cruzado controlado que minimizó varios efectos de confusión, y la evaluación de la dieta se realizó de manera cegada para los evaluadores. Los alimentos fueron entregados semanalmente a los hogares de los participantes, lo que probablemente ayudó a lograr una alta conformidad, a diferencia del presente estudio donde sólo se indicaron los alimentos que los pacientes debían consumir y se permitió que ellos los consiguieron por su cuenta. Además, la dieta de intervención, en dicho estudio, fue diseñada para ser viable en la vida cotidiana, incluyendo alimentos que se supone tienen efectos antiinflamatorios, como AGPI Omega-3, fibras y probióticos. Los ingredientes que entregaron para preparar los alimentos correspondían al 50% de las kcal. totales del día y el resto lo obtenían de alimentos antes mencionados. El apego a la dieta lo valoraban con cuestionarios de recordatorio de alimentos de tres días, vigilando de esta forma un mejor apego a la alimentación; similar a lo que se realizó en el presente, en el que se evaluó mediante recordatorios de 24 horas. Una de las principales diferencias con nuestro estudio fue el diseño, sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio, fueron similares debido a que no mostraron diferencias significativas en el DAS28 entre los periodos de intervención y control ( $p=0.116$ ), pero el análisis no ajustado indicó que el DAS28 disminuyó significativamente durante el periodo de intervención y fue significativamente menor después de la intervención que después del periodo de control para los participantes que completaron ambos periodos. A pesar de que no se observaron diferencias significativas en los componentes del DAS28-ESR, los autores sugieren que la dieta antiinflamatoria podría tener efectos positivos en la actividad de la enfermedad en pacientes con AR (60).

Dawczynski et al, en 2018 (59), realizaron un estudio con el cual tiene muchas similitudes el presente, teniendo una muestra de 38 participantes, sin embargo, en su intervención, utilizaron alimentos enriquecidos con aceite de microalga en el grupo experimental y alimentos enriquecidos con aceite de girasol en el grupo control. Los participantes consumieron aceite de microalgas enriquecido con DHA (2,1 g de DHA/día) o aceite de girasol (placebo) diariamente durante 10 semanas de forma cruzada

mientras mantenían la medicación habitual para la AR. Contrario al presente estudio, las mediciones incluyeron recuentos de articulaciones, puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) y perfiles de mediadores lipídicos en lípidos y plasma de eritrocitos, sin embargo; la suplementación con DHA provocó una disminución significativa en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas ( $p=0,010$ ) y una reducción del DAS28 total ( $p=0,072$ ). Al realizar el análisis de mediadores lipídicos se encontraron niveles elevados de DHA en los lípidos de los eritrocitos, disminución de las proporciones AA/EPA y AA/DHA, reducción del tromboxano B2 derivado de AA en plasma y precursores elevados de maresina/resolvina derivados de DHA, con lo cual pudieron recomendar considerar la suplementación con DHA como terapia complementaria para el tratamiento de la AR., debido a que favorece un cambio hacia mediadores lipídicos antiinflamatorios pro-resolutivos (59).

Diferentes dosis al presente estudio fueron reportadas por Rees et al. en el 2006 (61), quien observó que 1.35 g/día de EPA durante tres meses, no fue suficiente para modificar la producción de Prostaglandina E2 (PGE2) derivada de AA, comparado con un consumo de 2.7 g/día el cual logró disminuir la producción significativamente, por lo que sugirió una ventana de entre 1.35 y 2.7 g por día de EPA para obtener un efecto antiinflamatorio. Mientras que Park et al. en 2013 (55), utilizaron 2.09 g/día de EPA sin observar cambios en las concentraciones de PGE2 y otros marcadores, sugiriendo que la razón más probable que influyó en la falta de consistencia de los resultados, fue la dosis de AGPI Omega-3 utilizada.

## 11. Conclusión

Los participantes del presente estudio, todos presentaron sobrepeso ( $IMC > 25$ ) al inicio de la intervención. Además, los años de evolución de la AR fueron similares en ambos grupos lo que permitió grupos homogeneizados.

Todos los participantes, presentaron, en la primera evaluación un  $DAS28 > 2.6$ , indicando AR activa; además de presentar rigidez matinal, cuya duración en promedio fue 50.6 y 56.6 min. para el grupo experimental y el grupo control respectivamente, sin diferencias significativas.

La administración diaria de 6 cápsulas de aceite de pescado (EPA/DHA), durante 12 semanas consecutivas, no tuvo impacto en el puntaje de la escala DAS28 ni en el IMC de los participantes con AR, sin embargo, se logró su disminución en ambos grupos con la implementación de la dieta.

La intervención con el suplemento no tuvo efecto en disminuir la actividad de la enfermedad representada mediante las categorías de la escala DAS28, sin embargo, aunque no fue un resultado con significancia estadística, se registró la remisión en la actividad de la enfermedad de dos pacientes del grupo experimental posterior a la intervención, durante la tercera evaluación, lo que se considera como una buena respuesta en pacientes con AR activa.

El efecto de la dieta más el suplemento tuvo su mayor impacto sobre la rigidez matinal de los pacientes con AR; disminuyó su aparición, y en consecuencia, la duración (media: 3.7 min vs. 35 min, grupo experimental y grupo control respectivamente, en la tercera evaluación) de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

## **12. Sugerencias y Recomendaciones**

En base al análisis del presente estudio y comparando con los resultados obtenidos en estudios previos similares en diferentes poblaciones, se sugiere realizar investigación con variables más específicas como la medición directa de EPA/DHA en eritrocitos y la detección sérica de mediadores inflamatorios, así como el incremento en la muestra de pacientes con AR y la intervención nutricia con mayor control y eliminación de sesgos, mediante otorgamiento de alimentos acordes a la condición y contexto de cada paciente.

## **13. Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## 14. Referencias Bibliográficas

1. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, et al. Rheumatoid Arthritis. [Updated 2023 May 25Ma]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
2. Klareskog L, Rönnelid J, Saevarsdottir, Padyukov L, Alfredsson L. The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the causation of rheumatoid arthritis. *J Intern Med*; 2020; 287:514-533.
3. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
4. Mehra NK. Mosaic of autoimmunity: The novel factors of autoimmune diseases. *Indian J Med Res*. 2020 Jun;151(6):615–7.
5. Sakkas LI, Bogdanos DP. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Highlights*. 2016;7(1):13.
6. Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Genetics of rheumatoid arthritis: a new boost is needed in Latin American populations. *Rev Bras Reumatol*. 2016(2):171–7.
7. Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Sanin LH, Pérez-Barbosa L, Trejo-Valdivia B, Santana N et al. Association of regional and cultural factors with the prevalence of rheumatoid arthritis in the Mexican population: a multilevel analysis. *J Clin Rheumatoid*. 2015 Mar;21(2):57-62.
8. Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol*. 2020(6):316-333.
9. Yang X, Chang Y, Wei W. Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: Focus on polarization, metabolism and apoptosis. *Cell Prolif*. 2020;53(7):e12854.
10. Ambarus CA, Noordenbos T, de Hair MJ, Tak PP, Baeten DL. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R74.
11. Soler Palacios B, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, Criado G, Nieto C, Municio C, González-Alvaro I, Sánchez-Mateos P, Pablos JL, Corbí AL, Puig-Kröger A. Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent pro-inflammatory profile. *J Pathol*. 2015;235(3):515-26.
12. Mousavi MJ, Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, Vaziri AS, Jamshidi A, Farhadi E, Mahmoudi M. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe. *Auto Immun Highlights*. 2021;12(1):3.
13. Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):24-33.
14. Binińska M, Fox E, Gao W, Ng CT, Veale DJ, Fearon U, et al. Hypoxia induces mitochondrial mutagenesis and dysfunction in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2172-82.
15. Quiñonez-Flores CM, González-Chávez, SA, Pacheco-Tena C. Hypoxia and its implications in rheumatoid arthritis. *J Biomed Sci*. 2016;23,62.
16. Jahid M, Khan KU, Rehan-UI-Haq, Ahmed RS. Overview of Rheumatoid Arthritis and scientific understanding of the disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2023;34(3):284-291.
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1580-1588.

18. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* Enero de 2014;73(1):114–23.
19. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-959.
20. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82:3-18.
21. Sakellariou G, Scirè CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e56528.
22. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2018 Oct;38(10):1911-1918.
23. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44..
24. Leil TA, Lu Y, Bouillon-Pichault M, Wong R, Nowak M. Model-Based Meta-Analysis Compares DAS28 Rheumatoid Arthritis Treatment Effects and Suggests an Expedited Trial Design for Early Clinical Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:517-527.
25. Hassanzadeh S, Gholamnezhad M. Investigating the importance and causes of rheumatoid arthritis and its effective treatments: review study. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2020;15(1):59-63.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN. 2011;123.
27. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094–9.
28. Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De Bandt M, Fautrel B, et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):45–50.
29. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2009.
30. Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine.* 2018;97(41):e12658.
31. Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, Batta A, Kaur S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and its correlation with disease activity. *J Nat Sci Biol Med.* 2018;9(1):54-58.
32. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(5):1105-1115.

33. Sanhueza C, Julio & Durán A, Samuel & Torres, J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1362-1375.
34. Piper K, Garelnabi M. Eicosanoids: Atherosclerosis and cardiometabolic health. *J Clin Transl Endocrinol.* 2020;19:100216.
35. Sperling RI, Weinblatt M, Robin JL, Iii JR, Hoover RL, House F, et al. Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1987;30(9):988–97
36. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Oct;35(2):77-94.
37. Kremer JM. Fish-oil fatty acid supplementation in active Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine.* 1987;106(4):497.
38. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018;45:114-24.
39. Tański W, Świątoniowska-Lonc N, Tabin M, Jankowska-Polańska B. The relationship between fatty acids and the development, course and treatment of Rheumatoid Arthritis. *Nutrients* 2022;14:1030.
40. Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PR. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids.* 2003;38: 391-398.
41. Innes JK, Calder PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty acids for cardiovascular health: An update for 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1362.
42. Dempsey M, Rockwell MS, Wentz LM. The influence of dietary and supplemental Omega-3 fatty acids on the Omega-3 index: A scoping review. *Front Nutr.* 2023;10:1072653.
43. Howe P, Meyer B, Record S, Baghurst K. Dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids: contribution of meat sources. *Nutrition.* 2006 Jan;22(1):47-53..
44. Scientific Advisory Committee on Nutrition/Committee on Toxicity. Advice on fish consumption: Benefits and risks; TSO: London, UK, 2004.
45. International Society for the Advancement of Kinanthropometry/ISAK. Isak global. 2019; citado [21 de mayo de 2022].
46. Márquez MC, Chacón-Cardona JA. Determinación de VSG: comparación de los métodos de Wintrobe y microhematocrito. *Revista de Salud Pública.* 2016;18(6):946-952.
47. Tapia Jurado, J. (Editor) (2005). Manual de procedimientos médico quirúrgicos para el médico general. México: Editorial Alfil.
48. Sanofi-aventis S.A. [internet], Barcelona; citado [21 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de <https://calc.artritis-il6.es/das28>
49. Food and Agricultural Organization of the United Nations. Fat and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation. Food and Agricultural Organisation of the United Nations: Rome, Italy, 2010.
50. Johnson EC, Adams WM. Water intake, body water regulation and health. *Nutrients.* 2020;12(3):702.
51. Nutrein [internet]. México; citado [21 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de <https://nutrein.in/>
52. Medicine, Institute & Board, Food & Macronutrients, A & Intakes, Subcommittees & Intakes, Standing. (2005). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients).
53. Stubelj M, Teraz K, Poklar Vatovec T. Predicting equations and resting energy expenditure changes in overweight adults. *Zdr Varst.* 2019;59(1):33-41.

54. Aguirre C, Bonilla DA, Almendra-Pegueros R, Pérez-López A, Gamero A, Santos Duarte JMA et al. Evaluación de la ingesta alimentaria: una reflexión que nos acerque al futuro. *Rev Esp Nutr Hum Diet* . 2021;25(3):266-268.
55. Park Y, Lee A, Shim SC et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1367-72.
56. Proudman SM, Cleland LG, Metcalf RG, Sullivan TR, Spargo LD, James MJ. Plasma n-3 fatty acids and clinical outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*. 2015;114(6):885-90.
57. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1-2):210-23.
58. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1316-21.
59. Dawczynski C, Dittrich M, Neumann T et al. Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. *Clinical Nutrition*. 2018;27(2):494-504.
60. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1203-1213.
61. Rees D, Miles EA, Banerjee T et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):331-42.

## 15. Anexos

### Anexo 1: Carta de Consentimiento Informado

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Área Académica de Nutrición

Maestría en Nutrición Clínica

#### Carta de Consentimiento Informado

Fecha: \_\_\_\_\_

El que suscribe, C. \_\_\_\_\_ doy consentimiento, mediante este documento para ser considerado como participante del Ensayo Clínico Aleatorizado acerca de Artritis Reumatoide, realizado por el Médico Cirujano Óscar Fernando Ruiz Vázquez, alumno de la Maestría en Nutrición Clínica, del Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Nutrición.

La participación en el ensayo clínico es completamente voluntaria por lo que podrá retirarse en el momento que lo desee, es gratuita y no condiciona ninguna prestación de servicio dentro o fuera de alguna institución médica. De igual manera, si se requiere la administración de un suplemento durante el estudio. éste NO sustituye de ninguna manera el tratamiento médico farmacológico instaurado por su médico para el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

A continuación, se describen brevemente los procedimientos a realizar.

Evaluación del estado de la Artritis Reumatoide, mediante la escala DAS28 al inicio, durante y al término del estudio (12 semanas). La evaluación clínica tendrá una duración de aproximadamente 20 a 30 minutos. Durante las tres consultas de evaluación se tomará una muestra de sangre venosa periférica para la determinación por laboratorio de la Velocidad de Sedimentación Globular, indispensable para la determinación del valor de la escala DAS28.

Se le proporcionará una dieta balanceada, que se llevará a cabo durante todo el período de la intervención. La cantidad de calorías será establecida de acuerdo a las mediciones corporales y se utilizará una fórmula ya establecida, constará de 55% de carbohidratos y 1g/kg/día de proteína. Además, después de 14 días de iniciada la dieta puede ser necesario proporcionarle cada semana, los días lunes, un frasco con 42 cápsulas de suplemento que deberán ser ingeridas diariamente, y se le darán las indicaciones precisas para su ingestión.

La información proporcionada por usted, así como las valoraciones y determinaciones efectuadas durante el proyecto, serán hechas con total confidencialidad.

Los beneficios de la investigación se enlistan a continuación:

- 1) Posible disminución en la inflamación articular, rigidez matinal, hinchazón o remisión de la Artritis Reumatoide hacia un estado inactivo
- 2) Los datos obtenidos serán usados exclusivamente para establecer la relación que existe entre el consumo del tratamiento con la disminución de la inflamación articular en los pacientes que cursan con esta enfermedad.

Los posibles riesgos que podría presentar en caso de participar en el estudio son:

- 1) Podría presentar alguna reacción adversa por la ingestión del tratamiento, por lo cual deberá reportar de inmediato los síntomas. Se pueden enumerar algunos de ellos, los cuales podrían ser: náusea, vómito, diarrea, evacuaciones con grasa, flatulencias, así como cualquier síntoma que pudiera aparecer a la par de la ingesta del tratamiento. Es necesario que reporte cualquier eventualidad y no sólo abandone el tratamiento. El número de contacto donde podrá

reportar cualquier efecto adverso es 771 199 9922, con el responsable de la investigación, Dr. Óscar Fernando Ruiz Vázquez.

Le agradecemos su participación. Si en cualquier momento usted tiene alguna duda respecto al estudio podrá dirigirse al responsable del estudio o bien al Área de Nutrición de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, de 9:00 a 14:00 horas con los responsables de la Investigación: Dr. José Alberto Ariza Ortega y Dra. Esther Ramírez Moreno, profesores investigadores.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud. Ex-Hacienda La Concepción Tilcuautila, Municipio de San Agustín Tlaxiaca, Hgo. CP. 42160. Tel. (01771) 71 72 000 ext. 4312 y 5116

Responsable del estudio: Médico Cirujano Óscar Fernando Ruíz Vázquez alumno de la Maestría en Nutrición Clínica.

Dr. José Alberto Ariza Ortega

M.C. Óscar Fernando Ruiz Vázquez

Nombre y firma de los responsables.

Se me ha dado una explicación clara y mis dudas han sido resueltas.

Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación en cualquier momento que así lo decida, bajo la solicitud de informar al responsable acerca del abandono del estudio.

Nombre y firma del participante:

\_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono:

\_\_\_\_\_



### **Anexo 3. Manual de procedimientos médico-quirúrgicos: técnica de flebotomía para la obtención de sangre venosa periférica y medición de la Velocidad de Sedimentación Globular.**

1. Preparar el material necesario.
2. Lavado de manos clínico.
3. Informar al paciente del procedimiento.
4. Acomodar al paciente en una posición cómoda tanto para el propio paciente como para el médico, con el brazo apoyado en una superficie plana y firme, y asegurarse de que la iluminación sea adecuada.
5. Colocar torniquete 5-10 cm por encima del sitio a puncionar (no mantenerlo por más de 3 minutos, para evitar la hemoconcentración).
6. Seleccionar la vena a puncionar mediante palpación.
7. Realizar asepsia con alcohol etílico o isopropílico a 70%.
8. Realizar el enguantado con técnica estéril.
9. Fijar la vena sin entrar en contacto con la zona preparada (poner el dedo pulgar junto a la vena y tirar hacia abajo, luego con el dedo índice sobre el área tire hacia arriba, con cuidado de no contaminar)
10. Antes de puncionar observar que el bisel del dispositivo este hacia arriba; en ángulo de 10° y 30° para atravesar la piel y luego disminuir el ángulo para no atravesar la vena.
11. Cuando llega el retorno venoso, soltar la fijación, aflojar el torniquete y conectar al dispositivo el tubo de recolección de sangre adecuado. Al obtener la cantidad de sangre necesaria, deberá retirarse.
12. Remover la aguja del brazo con movimiento suave al terminar de coleccionar sin apretar el área de la punción con el algodón.
13. Presionar el algodón sobre el sitio de la punción aplicando una presión adecuada y no excesiva para evitar la formación de hematoma.
14. Descartar la aguja en el contenedor adecuado
15. Etiquetar la muestra del paciente con su nombre completo y folio.

## Anexo 4: Dictamen del Comité de Ética



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
Instituto de Ciencias de la Salud  
*School of Medical Sciences*  
**Coordinación de Investigación**  
*Area of Research*

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a 18 de marzo de 2022  
Oficio Comiteei.icsa 029/2022 /2022  
Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

**RUIZ VAZQUEZ FERNANDO**

**Investigador Principal**

Correo electrónico ru183679@uaeh.edu.mx

ru183679@uaeh.edu.mx

**PRESENTE**

**Título del Proyecto: DETERMINACIÓN DEL EFECTO EN LA ESCALA DAS28, ANTE LA ADMINISTRACIÓN DE EPA Y DHA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA DE PACHUCA, HIDALGO**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

Decisión
<b>APROBADO CON MODIFICACIONES</b>

Este protocolo tiene vigencia del 18 de marzo del 2022 al 17 de marzo del 2023.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso de avance de su proyecto al menos 60 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Le rogamos atender las indicaciones realizadas por el revisor, y enviar nuevamente una versión corregida de su protocolo para una nueva evaluación.

Atentamente

Dra. María del Refugio Acuña Gurrola  
**Presidenta del Comité**

Para la validación de este documento, informe el siguiente código en la sección Validador de documentos del sitio web del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud: ezQhnNJH5h  
<https://sites.google.com/view/comiteei-icsa/validador-de-documentos>



## **Efecto del Consumo de Ácidos Grasos EPA y DHA sobre la Rigidez Matinal en Pacientes con Artritis Reumatoide Activa, de Pachuca, Hidalgo**

Ruiz-Vázquez OF<sup>1</sup>, Ariza-Ortega JA<sup>2</sup>, Ramírez-Moreno E<sup>2</sup>, Calderón-Ramos ZG<sup>2</sup>, Cuevas-Suárez CE<sup>3</sup>, Rodríguez-Peña JR<sup>4</sup>

### **Introducción**

Los eicosanoides son un grupo de compuestos originados a partir de ácido araquidónico (AA) o EPA. Su producción se ve aumentada en los episodios de inflamación y la síntesis depende de la disponibilidad de ácidos grasos en los fosfolípidos de membrana (Harris y cols. 2002) (Wada y cols., 2007). En procesos inflamatorios crónicos, como la AR, causan inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones (Mody y Cardiel, 2008), provocando que, desde las fases iniciales, tenga impacto significativo en las actividades cotidianas de las personas que la padecen, no solo mecánicamente, sino también en los aspectos socioeconómico y psicológico (GUIPCAR, Sociedad Española de Reumatología, 2011).

La prevalencia de la AR es variable según la región geográfica; en México, por ejemplo, en el año 2011, se estimó en 1.6% y la edad promedio en 45 años; aunque en la región sur del país, la prevalencia alcanzó el 2.81% (Pérez-Ballestas y cols, 2011).

A nivel celular, la capa que reviste la membrana sinovial es el blanco principal de inflamación, donde podemos encontrar sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) y macrófagos de tejido, que producen enzimas de degradación y citocinas que favorecen la infiltración de células inmunes y fomentan la cronicidad de la enfermedad al crear un círculo vicioso (Bottini y Firestein, 2013) (Misharin y cols. 2014) (Udalova y cols. 2016). El microambiente articular se caracteriza por hipoxia severa y baja disponibilidad de nutrientes, pues la tasa de consumo excede el aporte (Biniecka y cols. 2011). El comienzo de la enfermedad es insidioso; deberá sospecharse en personas que cursen con dolor articular persistente e inflamación que afecta al menos tres articulaciones y/o presenten RMA que dure más de 30 minutos (Luqmani y cols. 2006) (Combe y cols. 2007). La RMA es un predictor muy antiguo de la actividad de la enfermedad que ha sido parte de criterios de clasificación y de remisión de la enfermedad. No obstante, se ha observado que tiene mayor asociación con otros parámetros de autopercepción que con exámenes de laboratorio como velocidad de sedimentación globular (VSG) y otras mediciones físicas (David y cols. 2009) (Yusuf Yazici y cols. 2004). Para tal efecto, existen otras escalas útiles como el DAS28, que fue diseñado para evaluar la actividad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento; involucra dolor e inflamación en 28 articulaciones específicas, VSG y valoración global subjetiva hecha por el propio paciente (Smolen y cols. 2013).

Respecto al tratamiento de la AR, el objetivo principal debe ser la remisión de la enfermedad y si ésta no se alcanza, intentar el menor grado de inflamación posible (American College of Rheumatology, 2021). Para ello, además del tratamiento farmacológico, se han establecido medidas no farmacológicas. Una de ellas se ha estudiado desde la década de los 80's, y en los últimos años diversas investigaciones se han centrado en ella; consiste en la ingesta de aceite de pescado que puede reducir significativamente los niveles séricos de moléculas proinflamatorias (Park y cols. 2013) (Proudman y cols. 2013) (Rajaei y cols. 2016) (Dawczynski y cols. 2017) (Veselinovic y cols.

<sup>1</sup> M.C. Oscar Fernando Ruiz Vázquez. Estudiante de la Maestría en Nutrición Clínica del Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. E-mail: ru183679@uaeh.edu.mx

<sup>2</sup> Dr. José Alberto Ariza Ortega. Profesor Investigador del Centro de Investigación Interdisciplinario del Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. E-mail: jose\_ariza@uaeh.edu.mx

<sup>3</sup> Dra. Esther Ramírez Moreno. Profesor Investigador, Centro de Investigación Interdisciplinario, Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. E-mail: esther\_ramirez@uaeh.edu.mx

<sup>4</sup> Mtra. Zuli Guadalupe Calderón Ramos. Profesor Investigador, Centro de Investigación Interdisciplinario, Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. E-mail: zramos@uaeh.edu.mx

<sup>5</sup> Dr. Carlos Enrique Cuevas Suárez. Profesor Investigador. Laboratorio de Materiales Dentales, Área Académica de Odontología, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. E-mail: cecuevas@uaeh.edu.mx

<sup>6</sup> M.I.P. José Rodolfo Rodríguez Peña. Estudiante de Medicina. Licenciatura de Médico Cirujano. Universidad Politécnica de Pachuca. E-mail: pepe@micorreo.upp.edu.mx

Autor para la correspondencia: M.C. Oscar Fernando Ruiz Vázquez, e-mail: ru183679@uaeh.edu.mx



Universidad Nova Spania



Congreso Internacional de Investigación de  
Academia Journals Morelia 2022

# CERTIFICADO

otorgado a

MC. Óscar Fernando Ruiz Vázquez  
Dr. José Alberto Ariza Ortega  
Dra. Esther Ramírez Moreno  
MNH. Zuli Guadalupe Calderón Ramos  
Dr. Carlos Enrique Cuevas Suárez  
MIP. José Rodolfo Rodríguez Peña

por su artículo titulado

## Efecto del Consumo de Ácidos Grasos EPA y DHA sobre la Rigidez Matinal en Pacientes con Artritis Reumatoide Activa, de Pachuca, Hidalgo

(Artículo No. MOR108)

La ponencia de este artículo fue presentada en el congreso que tuvo como sede la Universidad Nova Spania de Morelia, Michoacán, México los días 16 y 17 de mayo de 2022. El artículo en extenso ha sido publicado en las siguientes modalidades: (1) en el portal de Internet *AcademiaJournals.com*, con ISSN 1946-5351, Vol. 14, No. 2, 2022 online e indización en la base de datos Fuente Académica Plus de EBSCOHost de Ipswich, Massachusetts y (2) en el libro electrónico intitulado *Pasión por el Aprendizaje - Morelia 2022*, mismo que tiene asignado el ISBN 978-1-939982-72-8 online.

**RECTOR GILBERTO AGATÓN CUEVAS**  
Universidad Nova Spania

**DR. RAFAEL MORAS, P.E.**  
Director, Academia Journals

**DR. PEDRO LÓPEZ EIROÁ**  
Director General, PYSEIP

MOR108



Congreso Academia Journals Morelia 2022  
<https://www.academiajournals.com/morelia>



**Evaluación del consumo de ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), sobre la rigidez matinal articular, en pacientes con artritis reumatoide activa**

**Evaluation of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) fatty acid intake on morning joint stiffness in patients with active rheumatoid arthritis**

DOI: 10.46932/sfjdv5n4-001

Received on: March 01<sup>st</sup>, 2024

Accepted on: March 25<sup>th</sup>, 2024

**Oscar Fernando Ruiz Vázquez**

Graduado de la Licenciatura de Médico Cirujano

Institución: Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Dirección: San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

Correo electrónico: ru183679@uaeh.edu.mx

**José Alberto Ariza Ortega**

Doctor en Tecnología Avanzada

Institución: Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Dirección: San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

Correo electrónico: alberto190375@hotmail.com

**Esther Ramírez Moreno**

Doctora en Ciencia de los Alimentos

Institución: Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Dirección: San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

Correo electrónico: esther\_ramirez@uaeh.edu.mx

**Zuli Guadalupe Calderón Ramos**

Maestra en Nutrición Clínica

Institución: Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Dirección: San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

Correo electrónico: zramos@uaeh.edu.mx

**Carlos Enrique Cuevas Suárez**

Doctor en Cirugía Odontológica

Institución: Área Académica de Odontología, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Dirección: San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

Correo electrónico: cecuevas@uaeh.edu.mx