

PROCESOS INFLAMATORIOS Y TRATAMIENTO NUTRICIONAL ESPECÍFICO

Inflammatory process and specific nutritional treatment

Systematic review



AUTORA: ANDREA LÓPEZ PARRA

Director: Juan Carlos Llamas García

Titulación: Fisioterapia

Centro universitario: Escuela Universitaria Gimbernat

9 DE JUNIO DE 2014

Índice

~	Título	1
~	Índice	2
~	Resumen	3
~	Abstract	4
~	Introducción	5
~	Metodología	8
~	Resultados	9
~	Discusión	21
~	Bibliografía	25
~	Anexos	

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La inflamación es una respuesta normal del organismo ante ciertos estímulos. Sin embargo, si esta es excesiva o inadecuada, puede dar lugar a distintas patologías. Para el tratamiento y prevención de estas, tanto desde el punto de vista médico como fisioterapéutico, es importante tener una visión holística del problema. En este punto el soporte nutricional es de gran importancia

OBJETIVOS: Relacionar la nutrición con los procesos inflamatorios que se llevan a cabo en patologías como la artritis reumatoide. Para poder emplearla en el tratamiento y prevención de las mismas.

METODOLOGÍA: Tras analizar metodológicamente varios estudios limitando la búsqueda a los criterios posteriormente explicados, y utilizando las bases de datos Medline, Scopus y Cochrane. Se introdujeron los términos “inflamación”, “artritis reumatoide” y “nutrición” además de diversos nutrientes “ácidos grasos”, “bromelina”, “gluten”, “curcumina”. Se llevó a cabo un estudio de los artículos para su posterior selección.

DISCUSIÓN: se puede afirmar que muchos alimentos contienen nutrientes con carácter antiinflamatorio, como el omega 3, la bromelina, la curcumina o algunos bioactivos marinos, que como se observa en los resultados de diversos estudios, pueden ser de gran ayuda en el tratamiento de lesiones de carácter inflamatorio. Otros por el contrario, como el omega 6, que conviene evitar en exceso por su comportamiento pro inflamatorio, sobre todo en las fases agudas de la patología.

PALABRAS CLAVE: inflamación, artritis reumatoide, nutrición, ácidos grasos, bromelina, curcumina y vitaminas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inflammation is a normal body response to some stimuli. However, if this is excessive or inadequate, it can lead to various diseases. For the treatment and prevention of these both, from a medical point of view as physiotherapy, is important to have a holistic view of the problem. At this point enters the nutrition.

OBJETIVES: Relate nutrition with the inflammatory processes that are carried out in conditions such as rheumatoid arthritis. To use it in the treatment and prevention of them.

METHODOLOGY: After methodically analyzing several studies on the basis of PubMed, Scopus and Cochrane databases using the terms "inflammation ", " rheumatoid arthritis " and " nutrition " in addition to various nutrients, “fatty acids”, “bromelian”, “gut”, “curcumin” and “vitamins”. A study of the articles for further selection was performed.

CONCLUSION: it can be said that many foods contain nutrients with anti-inflammatory character, as omega 3, bromelain, curcumin or some marine bioactive, which as it can be seen in the results of various studies, may be helpful in the treatment of pathologies with inflammatory character. On the opposite side, others like the omega 6, which should be avoided for its pro -inflammatory behavior, especially in the acute stages of the disease.

KEY WORDS: inflammation, rheumatoid arthritis, nutrition, fatty acids, bromelian, curcumin y vitamins.

INTRODUCCIÓN

Conocer cómo afecta la nutrición en los distintos procesos que se llevan a cabo en el organismo es muy importante, puesto que influye en distinta medida en todos ellos. Nos vamos a centrar en los procesos inflamatorios, en su relación con algunas patologías que los sufren y la alimentación más adecuada.⁽¹⁾⁽²⁾

En fisioterapia se tratan multitud de lesiones, y todas ellas guardan relación en mayor o menor medida con la inflamación, por ello intentaremos conseguir que distintos tratamientos se vean complementados para lograr el mejor estado de salud posible.

La inflamación forma parte de la respuesta normal de defensa ante una infección o lesión. Sin embargo, cuando ésta es excesiva, o en su defecto, se produce cuando no debe, genera una serie de patologías que pueden ser agudas, crónicas, y de adhesión. Se caracteriza por la producción de citoquinas inflamatorias, que se pueden separar en distintos grupos. Los eicosanoides, derivados del ácido araquidónico, que están involucrados tanto en la modulación de la intensidad como en la duración de las respuestas inflamatorias.⁽³⁾ Estos incluyen las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y otros derivados oxidados. Además de otros agentes inflamatorios como como especies reactivas de oxígeno, y otras moléculas.⁽⁴⁾

Para centrar la revisión, vamos a poner el foco en la artritis reumatoide (AR). Se trata de una patología que engloba tanto procesos inflamatorios de tipo agudo, como crónico, y que requiere de tratamiento multidisciplinar.⁽⁵⁾ Se trata de una enfermedad crónica, de tipo idiopático, que conlleva una inflamación de las articulaciones de ambos lados del cuerpo y sus tejidos circundantes, pudiendo afectar también a otros órganos.⁽⁶⁾ Las

lesiones articulares se caracterizan por la infiltración de macrófagos activados, linfocitos T, y células plasmáticas en la membrana sinovial; y por la proliferación de células sinoviales.⁽⁷⁾

Para comprender la influencia de la dieta, habrá que entender los diferentes mecanismos que intervienen con cada uno de los compuestos de los que vamos a hablar.

Dentro del grupo de ácidos grasos poliinsaturados destacaremos dos por su importancia en los procesos inflamatorios, el omega 3 (n-3) antiinflamatorio, derivado del ácido α -linolénico, y el omega 6 (n-6), pro inflamatorio, derivado del ácido araquidónico.

La acción antiinflamatoria del n-3 podría deberse a dos factores: por un lado al antagonismo que tiene con los derivados del ácido araquidónico (n-6), y por otro, que genera una señal intracelular que se encargara de activar a un factor nuclear ⁽⁸⁾

Puede actuar de dos formas distintas, directa o indirectamente. Directamente provocando la sustitución de ácido araquidónico por un sustrato de eicosanoides e inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico, e indirectamente mediante distintos procesos como la alteración de la expresión de genes inflamatorios a través de efectos sobre la activación del factor de transcripción, o mediante la formación de una familia de mediadores antiinflamatorios denomina resolvinas.

Por tanto, los n-3 son agentes antiinflamatorios potencialmente potentes. Su suplementación suele ser en forma de aceite de pescado, y tienen una evidencia científica alta, sobre todo en el tratamiento de patologías inflamatorias y autoinmunes como la AR.⁽⁹⁾

Hay otra sustancia con propiedades similares al aceite de pescado, el aceite de Krill. Este tiene una composición similar de omega 3,⁽¹⁰⁾ pero además tiene fosfolípidos derivados de ácidos grasos.⁽¹¹⁾

Existe también una gran relación entre el estrés oxidativo y la inflamación que se produce en pacientes con patología inflamatoria.⁽¹²⁾ Con la ingesta de antioxidantes como vitamina E, C, carotenoides y fenoles en la dieta, se puede prevenir el desarrollo de la AR, puesto que estos elementos acaban con los radicales libres, y pueden así inhibir el daño oxidativo provocando una supresión del proceso inflamatorio.^[(13)(14)] Por tanto una dieta antioxidante puede prevenir la inflamación.⁽¹⁵⁾

Entre los alimentos que de este tipo encontramos el aceite de oliva, que se describe como antiinflamatorio y antioxidante. Aunque no hay una evidencia significativa, destaca en los resultados una reducción de los marcadores inflamatorios en sangre y la inhibición del estrés oxidativo,⁽¹⁶⁾ que puede ser debido a sus componentes fenólicos, como el oleocantal, que provoca la inhibición de la COX. Su ingesta a largo plazo parece atenuar la inflamación crónica disminuyendo la incidencia de AR.⁽¹⁷⁾

La bromelina de la piña es una enzima con efectos antiinflamatorios⁽¹⁸⁾ y actualmente está siendo utilizada para el tratamiento en post operatorios, en lesiones deportivas y en lesiones agudas.⁽¹⁹⁾ Se sugiere que la eficacia viene dada por su acción tanto en proteínas solubles, como en las de nivel superficial celular, y por su acción en el sistema inmune.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

La curcumina es el componente más activo del cúrcuma (integrante del curry, especie de origen indio), se ha observado que interactúa de múltiples formas disminuyendo

enfermedades. Ejerce un amplio espectro de actividades biológicas mediante la modulación de varios factores de transcripción y vías de señalización[(22),(23)].

Posee varios grupos funcionales que presentan actividad antioxidante(24), lo que le permite modular reacciones redox y vías de señalización en las células.

Se ha estudiado que logra inhibir los procesos tumorales y de metástasis, la agregación plaquetaria, las citoquinas inflamatorias, formación de cataratas y las enfermedades inflamatorias del intestino, infarto de miocardio, y además, disminuir niveles de colesterol, ayudar en la diabetes, mejorar la cicatrización y ayudar a la modulación de enfermedades como esclerosis múltiple o Alzheimer. Su gran limitación tanto en los estudios como en los tratamientos es su insolubilidad en agua, lo que le aporta una pobre biodisponibilidad.[(25)(26)(27)(28)(29)].

También el hecho de que el tejido adiposo sea una fuente de reserva de citoquinas inflamatorias, permite relacionar algunas patologías como la obesidad con el componente inflamatorio, por lo tanto debe tenerse en cuenta en nuestro tratamiento.(9)

METODOLOGÍA

BUSQUEDA INICIAL

Esta revisión se realizó siguiendo una metodología definida previamente para disminuir o evitar en la medida de lo posible la aparición de sesgos.

En primer lugar se determinaron las bases de datos en las cuales se iba a llevar a cabo la búsqueda: Medline (Pubmed), Cochrane, y Scopus. El periodo de recopilación de bibliografía ha sido entre los meses de diciembre y marzo de 2013/2014.

Se establecieron unos límites para poder restringir la extensa bibliografía y así aproximarnos al volumen de publicaciones existentes relacionadas con el tema a estudio.

Las palabras utilizadas en la búsqueda bibliográfica han sido: inflamación (inflammation), nutrición (nutrition), artritis reumatoide (rheumatoid arthrosis), ácidos grasos (fatty acids), cúrcuma (curcumin), bromelina (bromelin), vitaminas (vitamins), y gluten (gut).

-Palabras clave: como término *Medical Subject Headings* (MeSH) se han aplicado inflammation, reumatoid arthritis fatty acids, vitamins. Los términos mesh curcumine, gut and bromeline no aparecían.

Fue revisado el *Descriptor en Ciencias de la Salud* (Descs) aparece el término inflamación, nutrition, artritis reumatoide, ácidos grasos, curcumina, vitaminas y gluten.

-Idioma: inglés, francés, español o portugués.

-Especie, edad y sexo: sin restricciones.

-Fechas: Fueron aplicadas restricciones por año excluyéndose todos aquellos artículos publicados con mayor antigüedad a 5 años, o en su defecto con una publicación anterior al año 2008.

-Búsqueda limitada: al Título y Resumen.

Se excluyeron, asimismo, los artículos en los que se hacía referencia a patología reumática diferente a la AR, o a otras patologías de carácter inflamatorio, y aquellos artículos que una vez leídos no respondían a los objetivos de esta revisión. También se descartaron los artículos de opinión.

BUSQUEDA SISTEMÁTICA

Una vez establecidos los criterios de búsqueda y tras una primera aproximación al volumen de producción científica relacionada con el tema a estudio se seleccionaron los artículos teniendo en cuenta los siguientes criterios. Se especificará el proceso realizado en el buscador de pubmed de la base de datos Medline.

-Palabras clave: las palabras introducidas en el buscador fueron (inflammation) AND (nutrition) AND (“rheumatoid arthritis”) AND (“fatty acids” OR bromelian OR curcumin OR gut OR vitamins)

-Idioma: inglés, francés, español o portugués.

-Edad y sexo: Fueron incluidos todos aquellos artículos en los que las personas a estudio fuesen tanto hombres o mujeres, en edad adulta que tuvieran artritis reumatoide. También se incluyeron estudios de animales con esta patología. No se incluyeron aquellos artículos en los que la evidencia era obtenida del tratamiento a un solo paciente.

-Fechas: Fueron aplicadas restricciones por año excluyéndose todos aquellos artículos publicados con mayor antigüedad a 10 años, o en su defecto con una publicación anterior al año 2002.

-Búsqueda limitada al Título, Resumen y Palabras clave.

-Tipo de artículo: ensayos clínicos, ensayos controlados y aleatorizados, estudios de cohortes y casos-controles

-Intervención: Los estudios incluidos fueron aquellos que se realizaban en sujetos con artritis reumatoide, o en su defecto esa tenía que ser una de las patologías a examinar aunque no fuera la única a la que se hiciera referencia.

Al término de realizar la búsqueda con estos criterios se obtuvieron 4 artículos que cumplían los criterios. A partir de ahí, comenzó el periodo de revisión de los mismos para eliminar duplicados y confirmar que se cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Tras leer el título y el resumen se excluyeron aquellos que no aportaban información relevante para la revisión, y posteriormente se realizó una lectura profunda de los restantes con el programa de lectura crítica de CASPe (Critical Appraisal Skills Programme). Se descartaron aquellos en los que no había posibilidad de acceso.

Se incluyeron sólo aquellos artículos que tuviesen una valoración mayor a 7 ítems positivos sobre los 11 puntos posibles en esta escala. (Flujograma y tabla en Anexos)

Por tanto, tras finalizar la estrategia de búsqueda y selección de los artículos, fue incluido en esta revisión sistemática solo uno: *Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis.*⁽³⁰⁾

BÚSQUEDA MANUAL

Tras realizar la búsqueda sistemática, realicé la búsqueda manual a través de la bibliografía incluida en los artículos seleccionados, y también en las revisiones sistemáticas que habían aparecido con la búsqueda inicial, con la finalidad de poder añadir estudios adicionales.

Los criterios de inclusión de artículos fueron los mismos tanto en idioma, como especie, edad y sexo, fechas y tipo de artículo.

-Medidas de resultado: Se incluyeron todos los artículos que relacionaran algún nutriente con un proceso pro o antiinflamatorio en la artritis reumatoide, tanto en fases agudas como en crónicas.

Tras realizar la búsqueda con estos criterios obtuvimos 15 resultados. De los cuales se descartaron los que se salían del tema, o bien los que el acceso no fue posible.

Quedando finalmente 5:

“Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis”⁽³¹⁾

“Placebo-controlled Randomized Clinical Trial on the Immunomodulating Activities of Low- and High-Dose Bromelain after Oral Administration New Evidence on the Antiinflammatory Mode of Action of Bromelain.”⁽³²⁾

“A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis”⁽³³⁾

“Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis”⁽³⁴⁾

“Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis⁽³⁵⁾.”

RESULTADOS

En primer lugar se ha expuesto la evidencia existente sobre el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y omega 6) en los mediadores químicos de la inflamación. De esta manera se fundamentan los efectos terapéuticos que estos tienen en la AR (en todos los artículos definida por el American Collage of Rheumatology ACR)⁽³⁶⁾. A continuación se ha analizado un segundo grupo de artículos relacionados con otras sustancias relevantes, pero hasta el momento, con menos estudios de investigación.

Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado dual-centre, iniciado por el investigador de tipo doble ciego controlado, y con placebo. Fue realizado entre agosto de 1997 y diciembre de 2002. La muestra fue de noventa y siete pacientes entre 37 y 78 años, con características similares.

Los criterios de inclusión fueron: que la actividad de la enfermedad fuera estable y llevaran con la medicación desde al menos 3 meses antes de entrar en el estudio, que la terapia fuera la habitual de AINEs y que la clase funcional fuera Steinbrocker I, II o III.⁽³⁷⁾ Los criterios de exclusión incluyeron la actividad en curso que requiere el cambio de la terapia, la prednisolona a una dosis diaria > 7,5 mg / día, las enfermedades intercurrentes graves o pacientes de forma rutinaria tomar suplementos que contienen EPA o algún otro n-3.

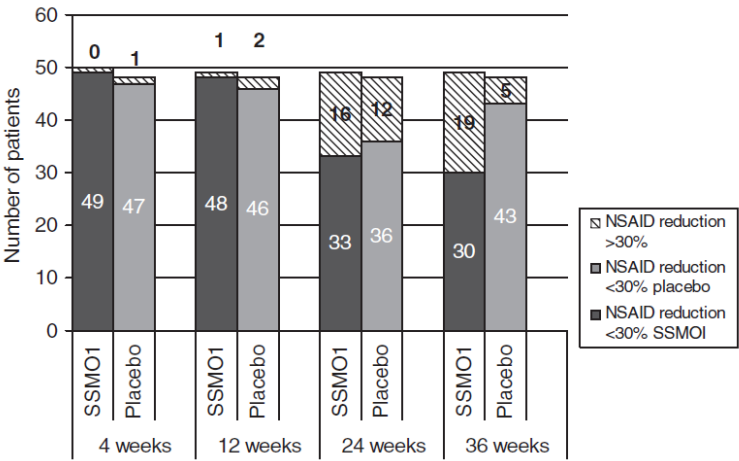
Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos para recibir: o 10 g al día de SSMO1 (n=49) (mezcla de aceite de hígado de bacalao y aceite de pescado que contiene 150 mg EPA, 70 mg de DHA, 80 mg de vitamina A, 0,5 g de vitamina D y 2,0 g de vitamina E), o cápsulas de placebo idénticas (n=48), llenas de aire. Ambas serían administradas durante los 9 meses.

Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, y a las 4, 12, 24 y 36 semanas.

La evaluación clínica consistía en la cuenta de las 28 articulaciones inflamadas, la fuerza de agarre, la duración de la rigidez matutina, la escala visual analógica (EVA) del

dolor, Stanford HAQ⁽³⁸⁾ y la respuesta subjetiva (se les preguntó a los pacientes si estaban mejor, igual o peor en cada visita).

El estudio lo finalizaron 32 del grupo control y 26 del grupo placebo, y los resultados fueron que los niveles medios de EPA en plasma (expresados como porcentaje del total ácidos grasos) a los 3 y 9 meses fueron significativamente mayores en el grupo control ($8,67\pm5\%$ y $8,13\pm5\%$, respectivamente) que en el grupo de placebo ($2,96\pm2\%$ y $3,04\pm2\%$ respectivamente con $P < 0,0001$).



Esquema 1. Se observa la reducción de 30% en la dosis media diaria de AINEs con el tratamiento. (34)

Hubo una diferencia significativa. El 39% de los pacientes del grupo control frente al 10% pacientes en el grupo de placebo fueron capaces de reducir su requisito diario de AINEs en más de un 30% a los 9 meses ($p = 0,002$, prueba de chi-cuadrado; IC del 95%). No hubo diferencia significativa entre el número de pacientes que se retiraron del estudio y del motivo de retirada.

Placebo-controlled Randomized Clinical Trial on the Immunomodulating Activities of Low- and High-Dose Bromelain after Oral Administration New Evidence on the Antiinflammatory Mode of Action of Bromelain.

Se trata de un estudio mono céntrico, placebo control, de doble ciego randomizado, cruzado. Se trata de 15 varones sanos. Se hizo el estudio con 1000 FIP unidades, 3000 FIP unidades de bromelina y con placebo. El periodo de estudio fueron una semana con cada uno con una semana de descanso. Los resultados de variabilidad de la citoquina fueron muy diferentes entre individuos. La única diferencia estadísticamente significativa se produce con la ingesta de 3000 FIP unidades.

Los obstáculos son la variabilidad interindividual de las actividades leucocitarias y los cambios circadianos. La bromelina en la dosis más alta provoca cambios en las células inmunitarias especialmente a linfocitos T e interleucinas (IL-10), mediadora de la síntesis de citoquinas. La media con un intervalo de confianza del 95% muestra que con la dosis de 3000 FIP los niveles de IL-10 son significativamente más altos que con la dosis de 1000 FIP ($p = 0,028$). La diferencia entre la alta dosis y el placebo en otras interleucinas como la IL-5 no fue significativa ($p = 0,146$). También se reveló una modulación significativa en la liberación de interferón alfa, visto como un aumento en horas de la tarde ($p < 0.043$ frente a placebo) después de la bromelina 3.000 unidades FIP.

Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis

El estudio es de tipo aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado, con placebo. Consistió en dos períodos de investigación de 12 semanas y una fase de lavado de 8 semanas entre los dos períodos. Contó con cuarenta y cinco pacientes con AR. Los que habían recibido AINEs, corticoides o ambos, eran elegidos si la dosis había sido estable durante al menos 4 semanas antes del día 1 del estudio. Los que tomaban fármacos antirreumáticos, tenían que tener una dosis constante durante al menos 8 semanas antes y durante el estudio. Los criterios de exclusión fueron sujetos diagnosticados con patología gastrointestinal o enfermedades metabólicas, abuso de alcohol, los que tomaban suplementos dietéticos (por ejemplo, cápsulas de aceite de pescado), y contaran con alguna alergia o intolerancia alimentaria conocida. Los pacientes podían ser retirados del estudio en cualquier momento si se daban ciertas situaciones.

Los pacientes recibieron aproximadamente 40 g de grasa en forma de 200 g yogur, 30 g de queso y 20-30 g de mantequilla, todos los días. La grasa de la leche fue parcialmente intercambiada por los aceites especiales como el pescado.

Productos con contenidos de grasa comparables fueron utilizados como un placebo. La ingesta de ácido araquidónico era aproximadamente 50 mg / día a través de la dieta modificada y aproximadamente 70 mg / día la otros productos. Los pacientes tenían que rellenar un diario de la nutrición en los dos períodos de estudio.

Se les realizó analítica de sangre y orina de forma metodológica.

En los lípidos plasmáticos, el ácido α -linolénico, EPA, DPA, DHA y n-3 se ve aumentado significativamente. Además, hubo una disminución significativa de los ratios entre AA: EPA, AA: n-3 LC- AGPI, así como n-6: n-3. En el grupo control, las concentraciones de estos no se vieron afectadas. Sin embargo, hubo un pequeño aumento en los niveles de AA en este grupo. Los valores finales difirieron significativamente entre los períodos de tratamiento y control ($p < 0,05$) indica cambios significativos intra e intergrupales.

Durante todo el período de estudio diferencia entre la Pyr (Piridinolina) / Cr (creatinina) se redujo significativamente de 50,5 (*SD* 25,8) a 40,2 (*SD* 13,9) nmol Pyr / mmol Cr.

El de Dpyr (Deoxipiridinolina) / Cr disminuyó significativamente de 11, 8 (*SD* 5,2) a 9,1 (*SD* 3,7) nmol Dpyr / mmol Cr ($P \leq 0.05$).

Las correlaciones entre los marcadores de inflamación y actividad de la enfermedad en el presente estudio fundamentan una relación entre los procesos de inflamación reumática y la degradación del colágeno. Por lo tanto, el consumo a largo plazo estos productos dará menor degradación del cartílago y de la resorción ósea en los pacientes con AR, [(39),(40),(41)] que se indica por una disminución en la excreción Pyr / Cr y de Dpyr / Cr designada por los valores finales normales registradas en el estudio.

Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis

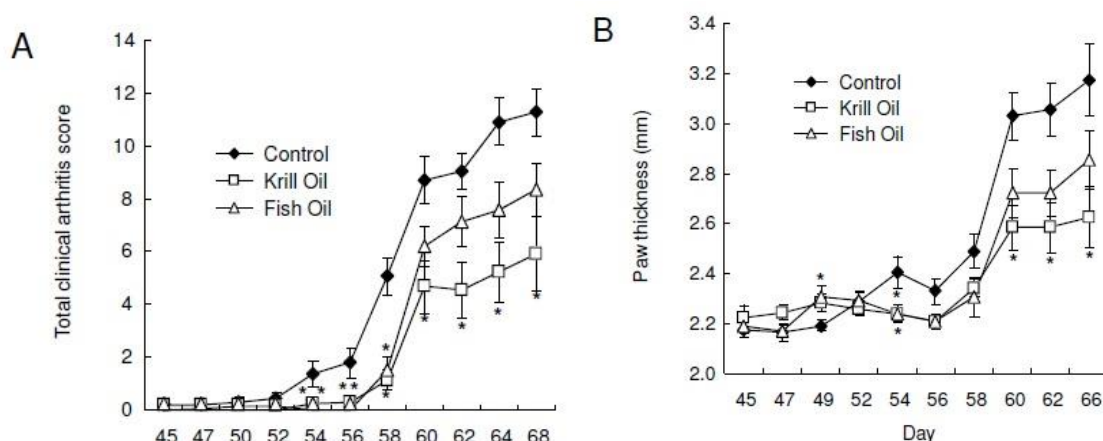
En el estudio se realizaron 3 grupos de 14 ratas cada uno. Un grupo control, uno con suplementación de aceite de pescado y otro con suplementación de aceite de krill. La diferencia entre ambos radica en que además de omega 3, el aceite de krill cuenta con la presencia de fosfolípidos y de astaxantín (antioxidante). A los 25 días de empezar la

suplementación, se las indujo la artritis reumatoide, la cual se controlaba 3 veces por semana con una escala de 16 puntos. La aparición de síntomas varió entre un grupo y otro, siendo prematuro y con una puntuación mayor en el grupo control, seguido del de aceite de pescado y por último el de aceite de krill. Además en los dos grupos con suplementación se observó una reducción de los valores histopatológicos sobre todo a nivel articular y de hiperplasia.

En las rodillas artríticas de los ratones alimentados con la dieta control, el infiltrado inflamatorio, hiperplasia sinovial y erosión del cartílago del hueso tuvieron las siguientes puntuaciones medias: 2.57 ± 0.22 , 2.39 ± 0.19 y 1.21 ± 0.21 , respectivamente. Los ratones alimentados con las dietas suplementadas mostraron menor puntuación para todas las variables medidas, en particular, los alimentados con la dieta de aceite de krill, que tenía una puntuación significativamente menor en el infiltrado inflamatorio (1 ± 0.39) y las puntuaciones de la hiperplasia (± 0.70 0.32).

La suplementación con aceite de pescado también obtiene puntuación significativamente mejor en la disminución de la hiperplasia sinovial (1.36 ± 0.3).

La puntuación total muestra una reducción significativa en los ratones alimentados con aceite de krill (2.29 ± 0.94) y dietas de aceite de pescado (3.64 ± 0.77) en comparación con ratones alimentados con la dieta control (6.18 ± 0.54).



Esquema 2. El aceite de krill y de pescado reduce los síntomas clínicos de la artritis reumatoide.⁽³¹⁾

A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis

El estudio se realizó entre cuarenta y cinco pacientes de entre 18 y 65 años con AR activa. Se trata de un estudio aleatorizado, de simple ciego, piloto y diseñado para determinar la seguridad y eficacia de la terapia oral de dos tomas al día de curcumina (en cápsulas de 500 mg) y tabletas de diclofenaco sódico (de 50 mg). Se prueban por separado y en combinación. Se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos de 15 pacientes, para recibir la curcumina (Grupo I) o la curcumina + el diclofenaco de sodio (Grupo II), o solo el diclofenaco de sodio (Grupo III) durante un período de 8 semanas. En los criterios de exclusión se encontraban los pacientes que tomaran cualquier antiinflamatorio, antirreumático, analgésico, esteroideo o cualquier otra medicación que pudiera interferir.

Los tres grupos mostraron mejoras significativas, pero el de mayor variación fue el grupo I, que mostró el mayor porcentaje de mejora en los parámetros químicos, una reducción de la proteína reactiva C (CPR) del 52%, una mejora del 44,5 % en puntuación de la actividad de la enfermedad (DAS) y un 59,9 % en la escala visual analógica, ambas con una $p < 0,05$.

Además, hubo mejora en el dolor e inflamación total de las articulaciones, en la valoración global (escala de 0 a 100), y en el HAQ (health assessment questionnaire).

Parameter	Curcumin (n = 14)		
	Baseline	EOT	p value ^b
Total painful joints	18.64	3.14	< 0.05
Total swollen joints	12.15	0.36	< 0.05
Patient's GA ^c	83.93	30.7	< 0.05
Physician's GA ^c	79.64	28.21	< 0.05
Disability index, HAQ ^d	4.41	1.06	< 0.05

Esquema 3. Resultados al final del tratamiento (EOT End of treatment)(33)

Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis

Se trata de un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego, en el que fueron incluidos sesenta y ocho pacientes con AR activa. El grado necesario de actividad de la enfermedad al inicio del estudio fue confirmado por seis o más articulaciones sensibles, tres o más articulaciones inflamadas, además de otros criterios⁽⁴²⁾. Los criterios de inclusión fueron que los que tomaran AINEs o corticoesteroides, la dosis debía ser estable al menos 4 semanas antes de empezar, mientras que los que consumían antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tenían que estar durante al menos 8 semanas antes y mantenerlo durante el estudio. Se excluyeron los sujetos con enfermedades gastrointestinales o metabólicas, abuso de alcohol o las alergias conocidas⁽⁴³⁾.

Se realizaron dos grupos comparables de 34 sujetos cada uno. Al grupo 1 con dieta antiinflamatoria (AID) en la que las grasas y aceites que se consumen representan el 35% y son de tipo vegetal, no toman yema de huevo y los productos lácteos son con poca grasa. Todo esto para reducir la ingesta de AA a < 90 mg por día. Al grupo 2 con dieta occidental (WD) y una ingesta de grasa del 45%. Ambos con 3 meses de tratamiento con 30 mg de aceite de pescado por kg de peso en capsulas de 1g de aceite de arenque, dos meses de limpieza y otros 3 de placebo con aceite de maíz o viceversa. Se calculó que era necesario un tamaño de muestra de 21 pacientes por grupo de tratamiento para dar resultados significativos, utilizando la definición de la mejora propuesta por el ACR (80% de potencia, alfa = 0,05, beta = 0,20, dos cola).

El grupo AID muestra valor significativamente menor de la CPR frente al grupo WD ($1,6 \pm 1,5$ vs $2,2 \pm 2,5$). Los niveles de EPA y DPA durante el tratamiento aumentaron

un 244% y 35% en la AID frente a un 217% y 31% respectivamente. Los de DHA fue en ambos 25% más. En el grupo AID con el aceite de pescado la mejora fue de un 37% ($P < 0,001$) para la inflamación articular.

	AID (range)	WD (range)	P value*
Energy (kcal/day)	1634 ± 249 (1148–2118)	1872 ± 278 (1429–2386)	< 0.01
Energy (kJ/day)	6836 ± 1043 (4803–8862)	7832 ± 1163 (5979–9983)	
Protein (g/day)	66.5 ± 11.9 (47–91)	75.6 ± 15.7 (45–112)	< 0.05
Fat (g/day)	61.0 ± 13.4 (40–90)	82.2 ± 14.8 (53–109)	< 0.001
Carbohydrates (g/day)	188.5 ± 36.8 (124–267)	177.2 ± 46.6 (113–309)	N.s.
Linoleic acid (g/day)	12.7 ± 4.7	7.9 ± 2.2	< 0.001
Arachidonic acid (mg/day)	49.0 ± 12.6 (27–89)	171.7 ± 42.2 (104–251)	< 0.001
Eicosapentaenoic acid (mg/day)	36.6 ± 33.3 (0–155)	66.2 ± 62.0 (0–225)	N.s.
Cholesterol (mg/day)	121.4 ± 57.6 (42–323)	285.2 ± 87.6 (115–524)	< 0.001
Vitamin E (mg/day)	14.1 ± 6.9	7.5 ± 2.5	< 0.001
Calcium (mg/day)	1375 ± 232	1314 ± 272	N.s.
Change in body weight (kg)	–0.1 ± 2.9	0.9 ± 1.7	N.s.

Esquema 4. Valores de energía y nutrientes durante el periodo de observación.⁽³⁵⁾

Acorde con el criterio ACR, tras 3 meses de administración de aceite de pescado, el 38% de los pacientes del grupo AID tuvo al menos un 20% de mejora respecto a los valores iniciales ($P < 0,01$), frente a un 24% del grupo WD. Hubo reducción de las citoquinas inflamatorias TNF- α , IL-1B en ambos grupos tras la administración del aceite de pescado, pero era significativamente más alto el número de estas en los pacientes de la dieta WD.

También se produjo una disminución significativa en el grupo AID con la suplementación de la cantidad de AINEs (de 60,3 mg a 52,2 mg/día) ($P < 0,007$).

Discusión y conclusión

La alimentación es un elemento imprescindible a tener en cuenta en los procesos inflamatorios del organismo, como hemos podido observar en diversos artículos. Además, juega un papel importante en enfermedades de carácter inflamatorio y

autoinmune como es el caso de la artritis reumatoide [(16)(44)(45)(32)]. Una reacción inflamatoria incontrolada se caracteriza por hiperexpresión de las moléculas de adhesión endotelial y leucocitaria. Altas concentraciones de citoquinas inflamatorias como la TNF- α , IL-1B y IL-6 están implicadas en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide.(9)

En cuanto a los estudios encontrados, no todos los nutrientes tienen en la actualidad el mismo peso. Los que cuentan con más estudios, y por tanto, adquieren mayor relevancia, son relacionados con ácidos grasos poliinsaturados; especialmente omega 3(9). Se puede decir que hay una relación directa entre la ingesta de aceites con EPA y DHA, y la disminución de moléculas de carácter inflamatorio (prostaglandinas, tromboxanos e interleucinas), del número de migración celular y de células migratorias[(34),(46),(47),(41),(48),(49),(50),(51),(52),(53)], disminución en la producción de TNF- α , IL-1B y IL-6[(28),(54),(49),(52)]. Caughey et al (54) encuentran que se produce una reacción inversamente proporcional entre la cantidad de EPA y la de TNF- α y IL-1B, y Kelley et al (53) que con la DHA disminuye la producción de TNF- α y IL-1B.

Con esto se logra la mejoría de la artritis reumatoide en los siguientes síntomas: tensión matutina, número de articulaciones inflamadas, dolor articular y fatiga, y disminución de la medicación. Como se observa en el estudio en el que administran aceite de hígado de bacalao, se produce una reducción de más de un tercio en la toma de estos en el 40% de los sujetos. La disminución de la toma de AINEs supondría un gran avance en el tratamiento de esta patología(55)(34), puesto que producen serios efectos secundarios de tipo gastrointestinal y cardiaco cuando se administran para periodos largos de tiempo, mientras que este aceite no provocó ningún efecto secundario, ni empeoramiento de la patología. La limitación que podría tener el estudio es el alto número de retiradas, y que

las cápsulas placebo no contaban las características organolépticas de las que contenían el aceite de bacalao.⁽³⁴⁾

Como se observa, una intervención moderada a largo plazo con cadena larga n-3 tiene efectos fisiopatológicos en los biomarcadores de pacientes con AR por un aumento significativo en EPA y DHA, que conduce a una disminución de la AA. El cambio en la relación de los eicosanoides precursores indica una reducción de PG y de leucotrienos.⁽⁵⁶⁾ Se puede concluir que suprime las respuestas inmunes específicas y no específicas, lo que contribuye a una reducción del proceso inflamatorio^[(57),(58)]. Además, un consumo a largo plazo de estos productos disminuye el daño del cartílago y la resorción ósea en la AR. A esto se le suma el hecho de que no induce daño oxidativo, peroxidación de lípidos o daño en el ADN.^[(59),(60)]

Hay suficiente evidencia científica para afirmar que los ácidos grasos polinsaturados influyen en los procesos inflamatorios del organismo, y que deberían incluirse como una ayuda más en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, hacen falta más estudios para poder conocer en qué dosis se consiguen los mejores resultados, qué cantidad de EPA o DHA es la más adecuada y si su suplementación debería combinarse con alguna otra modificación o restricción en la dieta.

Otro elemento importante a tener en cuenta es el aceite de Krill, que contiene ácidos grasos poliinsaturados, omega 3 esencialmente, y fosfolípidos. Tiene propiedades y efectos similares al aceite de pescado, pero su potencia es mayor. Da como resultado un aumento de los niveles de EPA y DHA en sangre, consiguiendo el mismo papel antiinflamatorio con dosis más pequeñas.⁽⁶¹⁾ En el estudio analizado es capaz de reducir la severidad de la artritis reumatoide en un 50% en animales.⁽³¹⁾ Además se observa una

reducción significativa de la cantidad de células inflamatorias, el grosor de la membrana sinovial y hay una reducción de la erosión del cartílago.

Un estudio reciente demuestra que la fosfatidilclorina administrada previa al tratamiento tiene efectos morfológicos, funcionales y microcirculatorios en la artritis crónica.⁽⁶²⁾ Pero hace falta ampliar el campo de investigación con la especie humana para poder verificar si estos potentes efectos se mantienen, y estudiar si la diferencia entre la mayor potencia de este versus el aceite de pescado, se debe a la presencia de fosfolípidos de membrana o el antioxidante (astaxantina) que contiene.⁽⁶³⁾

Por el contrario, el omega 6 o ácido araquidónico, tiene un papel pro inflamatorio. Es el sustrato mayoritario en la producción de eicosanoides como tromboxanos, leucotrienos, prostaglandinas y otros derivados oxidativos, se involucran en la intensidad y duración de los procesos inflamatorios,^[(64)(3)] por lo que habría que controlar la ingesta de alimentos con alto contenido de este, como son las carnes rojas o la leche, sustituyéndolo por otros que sean fuente de omega 3, como el aceite de pescado o pescados azules, o algunos frutos secos como las nueces. Su aumento en la dieta, da como resultado una mayor producción de eicosanoides, y con ello de moléculas de tipo inflamatorio: prostaglandinas y leucotrienos.⁽⁶⁵⁾ Su suplementación también aumenta la producción de PGE2 y LTB4⁽⁶⁶⁾ y la producción de eicosanoides.⁽⁶⁵⁾

El ratio entre AGPI n-6/n-3 debería estar controlado mediante estrategias nutricionales, debido a que una diferencia muy grande a favor del primero, da lugar a un estado pro inflamatorio del organismo ⁽¹⁶⁾.

Los principales beneficios que nos podría ofrecer el ácido oleico y la dieta mediterránea caracterizada por un alto contenido de frutas, vegetales, legumbres y grasas insaturadas, un contenido moderado de pescado, y un bajo contenido de productos lácteos y carne

roja, viene dado por sus propiedades antioxidantes. En la AR, se relaciona su consumo con la mejora de los siguientes síntomas: el dolor, la rigidez matutina, número de articulaciones inflamadas, mejora en la percepción de salud y disminución de la actividad de la enfermedad.^[(67),(68),(46),(34)]. Con la dieta mediterránea hacen falta más investigaciones al respecto, ya que está muy generalizado al haber una gran variabilidad de alimentos incluidos en ella.

Otro elemento de interés es la bromelina, sustancia que se encuentra en la piña, y ha sido utilizada como elemento antiinflamatorio. El estudio seleccionado sólo da valores significativos con altas dosis de bromelina. Además recoge pocos participantes como para sacar conclusiones, aunque estas son de bastante interés, por lo que harían falta más investigaciones. También hay que tener en cuenta que el periodo de tiempo del estudio no es muy amplio, y puede que este sea uno de los motivos por el que sólo se observan resultados con altas dosis de esta sustancia.^[(32)(20)(18)] Los resultados más relevantes hallados fueron: el importante efecto del ritmo circadiano, y que tras una única dosis hay cambios significativos en la respuesta de la células inmunitarias.⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾

La curcumina es un componente antiinflamatorio potente y establecido que inhibe los mediadores de la respuesta inflamatoria, tales como: citoquinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento, así como la ciclooxigenasa-2, óxido nítrico inducible, el factor tisular y alteraciones epigenéticas ^[(71),(72),(73)]. Estos efectos de la curcumina se deben a su capacidad de inhibir la ruta de NF-kB y otras vías de señalización proinflamatorias (COX-2, AP-1, de Egr-1, STAT). Como se observa, tiene buenos resultados, similares o mejores incluso que el diclofenaco, y a diferencia de este, no produce efectos adversos. La limitación de este estudio es que es piloto y abierto, y

de tan solo 8 semanas, por tanto, hace falta más investigación a largo plazo. Pero queda claro que existen mejoras significativas.

Aunque todavía falta mucho por investigar, se sabe que el medio marino es muy rico en distintos bioelementos, en su mayoría componentes de algas y esponjas. Estos tienen función inmunológica, antibacteriana, antiviral, y antiinflamatoria. Ésta última influye en procesos analgésicos y tumorales.⁽⁷⁴⁾ Algunos bioactivos actúan como inhibidores de la COX: *Pacifenol* ⁽⁷⁵⁾, *Stypotriol triacetato*, *Epitaondiol* ^{(76),(77)}. Otros elementos actúan como esteroides, disminuyendo la inflamación y reduciendo la actividad del sistema inmune: *Xestobergesterol*⁽⁷⁸⁾, *Clathrioles*, *Contignasterol*^{(79),(15)} Otros interfieren en la NF-kB: *Cicloprodigiosin*⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾, *Hymenialdisina*⁽⁷⁴⁾ y *Loboforinas* más potentes incluso que la indometacina.⁽⁷⁵⁾; y algunos presentan agentes antioxidantes: *Astaxantina* ⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾ y *Flucoxantín* con papel preventivo y estabilizador en pacientes con AR⁽⁸¹⁾. Todos ellos deberían incluirse en alimentación funcional, ya que sus actividades biológicas parecen influir de forma muy útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y con carácter degenerativo⁽⁸⁰⁾. Es un foco importante a tener en cuenta, para en el futuro poder incluir estos elementos en la dieta, porque esto ayudaría a disminuir la incidencia y la gravedad de muchos trastornos de salud como la artritis reumatoide.⁽⁸¹⁾

Bibliografía

1. Calder PC, Albers R, Antoine J-, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA y cols. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. Br J Nutr 2009; 101 (Suppl. S1): S1-S45.
2. Mesa MD, Aguilera CM, Gil A. Importance of lipids in the nutritional treatment of inflammatory diseases. Nutr Hosp 2006; 21 (Suppl. 2): 28-41, 30-43.
3. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. J Clin Invest 2001;108:15–23.

4. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation... [Am J Clin Nutr. 2006] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2014 Mar 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16841861>
5. Fauci, AS., Langford, CA. Harrison Reumatología. 16a ed. Mc- Graw-Hill - Interamericana; 2007.
6. Huizinga TW, Pincus T. In the clinic. Rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2010 Jul 6;153(1).
7. Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 1999;38(suppl):3–7.
8. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. Proc Nutr Soc 2002;61(3):345-58.
9. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. Lipids 2001;36:1007–24.
10. Kassis, NM; Gigliotti, JC; Beamer, SK; Tou, JC; Jaczynski, J (Jan 2012). “Characterization of lipids and antioxidant capacity of novel nutraceutical egg products developed with omega-3-rich oils.”. J Sci Food Agric. 92(1) (1): 66–73. doi:10.1002/jsfa.4542. PMID 21769882.
11. Grandois LG, Marchioni E, Zhao M, Giuffrida F, Ennahar S, Bindler F (June 2009). “Investigation of natural phosphatidylcholine sources: separation and identification by liquid chromatography - electrospray ionization - tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS2) of molecular species”. Journal of Agricultural and Food Chemistry 57 (14): 6014–6020. doi:10.1021/jf900903e. PMID 19545117.
12. Yeramian, A.; Santacana, M.; Sorolla, A.; Llobet, D.; Encinas, M.; Velasco, A.; Bahi, N.; Eritja, N.; Domingo, M.; Oliva, E.; Dolcet, X.; Matias-Guiu, X. Nuclear factor- κ B2/p100 promotes endometrial carcinoma cell survival under hypoxia in a HIF-1 α independent manner. Lab. Invest. 2011, 91, 859–871.
13. Ford, E.S.; Liu, S.; Mannino, D.M.; Giles, W.H.; Smith, S.J. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. Eur. J. Clin. Nutr. 2003, 57, 1157–1163.
14. Kritchevsky, S.B.; Bush, A.J.; Pahor, M.; Gross, M.D. Serum carotenoids and markers of inflammation in non smokers. Am. J. Epidemiol. 2000, 152, 1065–1071.
15. Terracciano, S.; Aquino, M.; Rodriguez, M.; Monti, M.C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. Chemistry and biology of anti-inflammatory marine natural products: molecule interfering with cyclooxygenase, NF- κ B and other unidentified targets. Curr. Med. Chem. 2006, 13, 1947–1969.
16. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. Ann Nutr Metab 2009; 55 (1-3): 123-39.
17. Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. Curr Pharm Des 2011; 17 (8): 754-68.
18. Secor ER, Carson WF, Cloutier MM, et al. 2005. Bromelain exerts anti-inflammatory effects in an ovalbumin-induced murine model of allergic airway disease. Cell Immunol 237: 68–75.
19. Yuan G, Wahlqvist ML, He G, Yang M, Li D. 2006. Natural products and anti-inflammatory activity. Asia Pac J Clin Nutr 15: 143–152.
20. Mynott TL, Ladham A, Scarmato P, Engwerda CR. 1999. Bromelain, from pineapple stems, proteolytically blocks activation of extracellular regulated kinase-2 in Tcells. J Immunol 163: 2568–2575.

21. Lauer D, Muller R, Cott C, Otto A, Naumann M, Birkenmeier G. 2001. Modulation of growth factor binding properties of alpha2-macroglobulin by enzyme therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 47(Suppl.): S4–S9.
22. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. 2007. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 595: 1–75.
23. Goel A, Jhurani S, Aggarwal BB. 2008a. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *Mol Nutr Food Res* 52: 1010–1030.
24. Goel A, Aggarwal BB. 2010. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector.
25. Sharma, R. A., McLelland, H. R., Hill, K. A., Ireson, C. R. et al., Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 1894–1900.
26. Cheng, A. L., Hsu, C. H., Lin, J. K., Hsu, M. M. et al., Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001, 21, 2895–2900.
27. Bright, J. J., Curcumin and autoimmune disease. *Adv. Exp. Med. Biology* 2007, 595, 425–451, review.
28. Villegas, I., Sánchez-Fidalgo, S., Alarcón de la Lastra, C., New mechanisms and therapeutic potential of curcumin for colorectal cancer. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 1040–1061.
29. Dhillon, N., Aggarwal, B. B., Newman, R. A., Wolff, R. A. et al., Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 4491–4499.
30. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Müller A, Eidner T, Vogelsang H, Basu S, Jahreis G. *Br J Nutr.* 2009 May;101(10):1517-26. doi: 10.1017/S0007114508076216. Epub 2009 Feb 27. PMID:19245735.
31. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis Michelle Ierna¹, Alison Kerr¹, Hannah Scales¹, Kjetil Berge^{*2} and Mikko Griinari³.
32. Placebo-controlled Randomized Clinical Trial on the Immunomodulating Activities of Low- and High-Dose Bromelain after Oral Administration – New Evidence on the Antiinflammatory Mode of Action of Bromelain Silke Müller,^{1*†} Reinhard März,^{2†} Manfred Schmolz,^{4†} Bernd Drewelow,^{1†} Klaus Eschmann³ and Peter Meiser^{3*}.
33. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C y cols. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (5): 665-9.
34. Adam O, Beringer C, Kless T, et al: Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 27–36.
35. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Hely LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315–324.
36. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria for rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949;140:659–66.

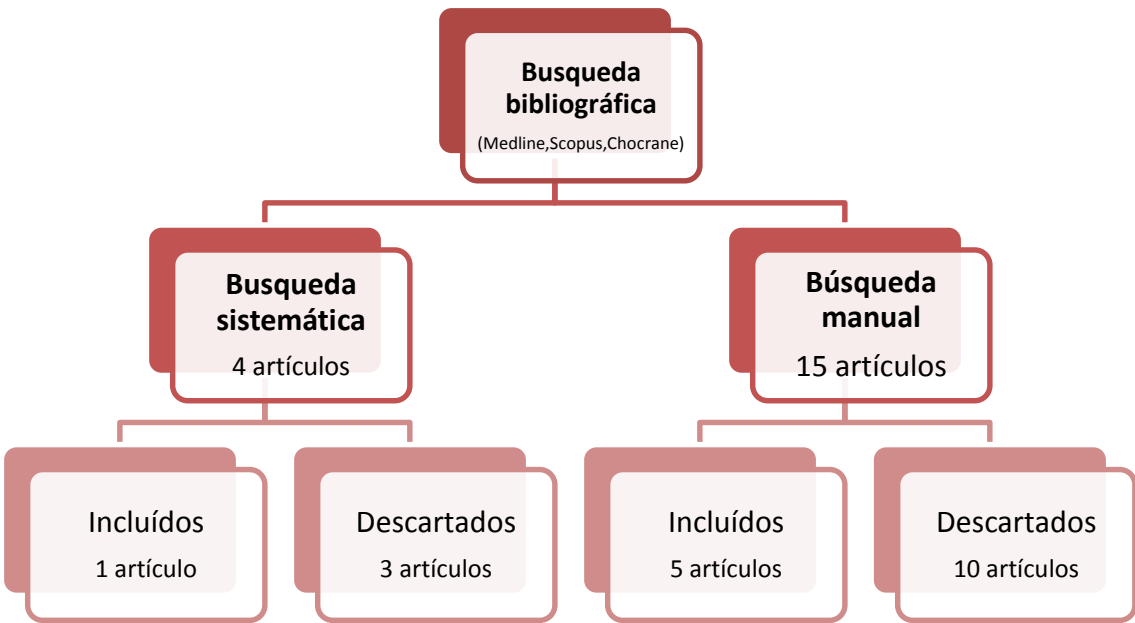
37. Hagglund KJ, Roth DL, Haley WE, Alarcon GS. Discriminant and convergent validity of self-report measures of affective distress in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:1428–32.
38. Börlzer C, Müller A, Bräunig E, et al. (2003) Kollagenabbauaktivität bei Spondylitis ankylosans in Beziehung zu krankheitsrelevanten Daten. *Z Rheumatol* 62, 459–467.
39. Kaufmann J, Mueller A, Voigt A, et al. (2003) Hydroxypyridinium collagen crosslinks in serum, urine, synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. *Rheumatology* 42, 314–320.
40. Kollerup G, Hansen M & Horslev-Petersen K (1994) Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in rheumatoid arthritis. Relation to disease activity and effects of methylprednisolone. *Br J Rheumatol* 33, 816–820.
41. A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Binu Chandran¹ and Ajay Goel^{2*}.
42. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylic GL, Kirkpatrick J (1995) Validity and reliability of the twentyeight- joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 38:38–43.
43. Darlington LG (1991) Dietary therapy for arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 17:273–285.
44. Marine Bioactives: Pharmacological Properties and Potential Applications against Inflammatory Diseases Nicolantonio D’Orazio ^{1,*}, Maria Alessandra Gammone ¹, Eugenio Gemello ¹, Massimo De Girolamo ¹, Salvatore Cusenza ¹ and Graziano Riccioni ^{1,2}.
45. Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión Leticia González Cernadas¹, Beatriz Rodríguez-Romero^{1,2} y Lidia Carballo-Costa^{1,2}.
46. Sködstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (3): 208-14.
47. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n₃ polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265–71.
48. Trebble TM, Wootton SA, Miles EA, et al. ProstaglandinE₂ production and T-cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant co-supplementation. *Am J Clin Nutr* 2003;78:376–82.
49. Meydani SN, Endres S, Woods MM, et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr* 1991; 121:547–55.
50. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993;91: 651–60.
51. Von Schacky C, Kiefl R, Jendraschak E, Kaminski WE. N-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans in vitro, ex vivo and in vivo. *J Lab Clin Med* 1993;121:302–9.
52. Gallai V, Sarchielli P, Trequattrini A, et al. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n₃ polyunsaturated fatty acids. *J Neuroimmunol* 1993;56:143–53.

53. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids* 1999;34:317–24.
54. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 α production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116–22.
55. Cleland LG, James MJ: Fish oil and rheumatoid arthritis: anti-inflammatory and collateral health benefits. *J Rheumatol* 2000; 4: 115– 121.
56. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, et al. (2000) Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 72, 42–48.
57. Tapiero H, Nguyen BG, Couvreur P, et al. (2002) Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother* 56, 215–222.
58. Smith WL, Garavito RM & DeWitt DL (1996) Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 271, 33157–33160.
59. Basu S (1998) Radioimmunoassay of 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin F2 α : an index for inflammation via cyclooxygenase catalysed lipid peroxidation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 58, 347–352.
60. Basu S, Whiteman M, Matthey DL, et al. (2001) Raised levels of F2-isoprostanes and prostaglandin F2 α in different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 60, 627–631.
61. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, Hubacher R, Rains TM (2009). “Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women”. *Nutr Res* 29: 609–615.
62. Eros G, Ibrahim S, Siebert N, Boros M, Vollmar B: Oral phosphatidylcholine pretreatment alleviates the signs of experimental rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009, 11(2):R43.
63. Tou JC, Jaczynski J, Chen YC: Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutr Rev* 2007, 65(2):63-77.
64. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990;323:645–55.
65. Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, et al. Influence of dietary supplementation with long chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. *Lipids* 2001;36: 1183–93.
66. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Mackey BE. Arachidonic acid supplementation enhances synthesis of eicosanoids without suppressing immune functions in young healthy men. *Lipids* 1998;33:125–30.
67. James M, Proudman S, Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (3): 316-23.
68. Abendroth A, Michalsen A, Ludtke R, Ruffer A, Musial F, Dobos GJ y cols. Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forsch Komplementmed* 2010; 17 (6): 307-13.
69. Castell JV. 1996. Intestinal absorption of undegraded bromelain in humans. In *Absorption of Orally Administered Enzymes*, Gardner MLG, Steffens KJ (eds). Springer-Verlag: Berlin/ Heidelberg; 47–60.
70. Desser L, Holomanova D, Zavadova E, Pavelka K, Mohr T, Herbacek I. 2001. Oral therapy with proteolytic enzymes decreases excessive TGF- β levels in human blood. *Cancer Chemother Pharmacol* 47(Suppl.): S10–S15.

71. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. 2001. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett* 172: 111–118.
72. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. 2008b. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 75: 787–809.
73. Reuter S, Gupta SC, Park B, Goel A, Aggarwal BB. 2011. Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. *Genes Nutr* 6: 93–108.
74. Newman, D.; Cragg, G. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 1216–1238.
75. San Martín, A.; Roviroso, J.; Astudillo, L.; Sepúlveda, B.; Ruiz, D.; San Martín, C. Biotransformation of the marine sesquiterpene pacifenol by a facultative marine fungus. *Nat. Prod. Res.* 2008, 22, 1627–1632.
76. Gil, B.; Ferrandiz, M.L.; Sanz, M.J.; Terencio, M.C.; Ubeda, A.; Roviroso, J.; San Martín, A.; Alcaraz, M.J.; Payá, M. Inhibition of inflammatory responses by epitaondiol and other marine natural products. *Life Sci.* 1995, 57, 25–30.
77. Llanio, M.; Fernández, M.D.; Cabrera, B.; Bermejo, P.; Abad, M.J.; Payá, M.; Alcaraz, M.J. The marine plant *thalassia testudinum* possesses anti-inflammatory and analgesic properties. *Pharmacologyonline* 2006, 3, 594–600.
78. Nakamura, A.; Kaji, Y.; Saida, K.; Ito, M.; Nagatoshi, Y.; Hara, N.; Fujimoto, Y. Synthesis of xestobergsterol A from dehydroepiandrosterone. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6373–6376.
79. Takei, M.; Burgoyne, D.L.; Andersen, R.J. Effect of contignasterol on histamine release induced by anti-immunoglobulin E from rat peritoneal mast cells. *J. Pharm. Sci.* 1994, 83, 1234–1235.
80. Kadam, S.; Prabhasankar, P. Marine foods as functional ingredients in bakery and pasta products. *Food Res. Int.* 2010, 43, 1975–1980.
81. Lordan, S.; Ross, R.P.; Stanton, C. Marine Bioactives as Functional Food Ingredients: Potential to Reduce the Incidence of Chronic Diseases. *Mar. Drugs* 2011, 9, 1056–1100.

Anexos

1. ANEXO 1: Flujograma



ANEXO 2: (TABLAS ADJUNTAS)