

Influencia de la ingesta de ácidos grasos omega-3, en la evolución de la inflamación presente en la artritis reumatoide

Influence of the intake of omega-3 fatty acids, in the evolution of the inflammation present in rheumatoid arthritis

Susana VIÑAS DIZ¹, M^a José LÓPEZ ARMADA²

1 Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas. Universidad de A Coruña.

2 Grupo de Investigación en Envejecimiento e Inflamación, Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

Recibido: 2/junio/2021. Aceptado: 30/julio/2021.

RESUMEN

Introducción: Debido a un mayor conocimiento de los mecanismos implicados en los procesos inflamatorios, en la actualidad en el ámbito de la artritis reumatoide hay un gran interés por conocer si el estilo de vida (dieta, y/o ejercicio físico) influye en el desarrollo de la enfermedad, ya que hay indicios de que la nutrición puede jugar un papel importante en la predisposición y/o resolución del proceso inflamatorio en dicha patología.

Objetivos:

- Describir los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre la sintomatología presente en los pacientes con artritis reumatoide. Analizaremos si es posible influir sobre la inflamación, sólo suplementando con omega-3, o es necesario llevar a cabo otras acciones dietéticas.
- Identificar cuáles son las variables de estudio más estudiadas/registradas cuando se suplementa con omega-3.
- Identificar cuáles son las dosis de omega-3 más utilizadas, así como de dónde proceden los ácidos grasos que se suplementan.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en 6 bases de datos (Cochrane Library, Pubmed, Scopus, Web of Science (Wos), CINAHL, y SPORTDiscus), en diciembre-enero de 2021. Los términos de búsqueda han sido: "arthritis rheumatoid o rheumatoid arthritis" y "fatty acids omega 3 o omega 3 fatty acids". Se ha restringido la búsqueda a meta-análisis, revisión sistemática, revisiones, ensayo clínico, ensayo clínico controlado y/o aleatorizado. Estudios publicados en los últimos 5 años (2015-2020) realizados en humanos, y publicados en inglés o español.

Resultados: Fueron obtenidos inicialmente 240 resultados. Se eliminaron 70 artículos por estar duplicados, y 120 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión. Fueron leídos 50 artículos a texto completo, de los cuales finalmente fueron seleccionados 30 artículos.

Discusión/conclusiones: En la artritis reumatoide, los ácidos grasos omega-3 suplementados han demostrado tener efectos beneficiosos sobre parámetros clínicos de la enfermedad: disminución del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, mejoras en la rigidez matinal, en la fuerza de prensión, en la evaluación global de la enfermedad valorada por el médico, y reducción del uso de AINEs y otros fármacos.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide, inflamación, ácidos grasos poliinsaturados, ácido graso omega-3, ácido graso omega-6.

Correspondencia:

Susana Viñas Diz
suvidiz@udc.es

ABSTRACT

Introduction: Due to a greater knowledge of the mechanisms involved in inflammatory processes, currently in the field of rheumatoid arthritis (RA) there is a great interest in knowing if the lifestyle (diet, and / or physical exercise) influences the development of the disease, since there are indications that nutrition may play an important role in the predisposition and / or resolution of the inflammatory process in said pathology.

Objectives:

- Explain the effects of omega-3 fatty acids on the symptoms present in patients with RA. We will analyze whether it is possible to influence inflammation, only by supplementing with omega-3, or it is necessary to carry out other dietary actions
- Identify which are the most studied study variables when supplementing with omega-3.
- Identify which are the most used omega-3 doses, as well as where the fatty acids that are supplemented come from.

Methods: A bibliographic search was carried out in 6 databases (Cochrane Library, Pubmed, Scopus, Web of Science (Wos), CINAHL, and SPORTDiscus), in December-January 2021. The search terms were: "arthritis rheumatoid or rheumatoid arthritis "and" fatty acids omega 3 or omega 3 fatty acids ". The search has been restricted to meta-analysis, systematic review, reviews, clinical trial, controlled and / or randomized clinical trial. Studies published in the last 5 years (2015-2020) carried out in humans, and published in English or Spanish.

Results: 240 results were initially obtained. 70 articles were eliminated for being duplicates, and 120 articles for not meeting the inclusion criteria. 50 full-text articles were read, of which 30 articles were finally selected.

Discussion / conclusions: In RA, supplemented omega-3 have been shown to have beneficial effects on clinical parameters of the disease: decrease in the number of painful and swollen joints, improvements in morning stiffness, in grip strength, in the evaluation overall of the disease assessed by the doctor, and reduction of the use of AINEs and other drugs.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis, inflammation, polyunsaturated fatty acids, omega-3 fatty acid, omega-6 fatty acid.

ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

AL: ácido linoleico.

ALA: ácido linolénico.

AR: Artritis reumatoide.

AGP: Ácidos grasos poliinsaturados.

DAS-28: Índice de la actividad de la enfermedad.

DHA: ácido docosahexaenoico.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ECC: Ensayo clínico controlado.

EPA: ácido eicosapentaenoico.

EVA: Escala visual analógica.

FAO: Organización de naciones unidas para la alimentación y agricultura.

FARMES: Fármacos modificadores de la enfermedad.

IL-1: Interleuquina 1.

IL-6: Interleuquina 6.

IL-8: Interleuquina 8.

OMS: Organización mundial de la salud.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, sistémica, cuya prevalencia a nivel mundial es de un 1%, y una incidencia estimada entre 20-25 casos/100.000 habitantes en el Norte de América y en Europa¹. Es más frecuente en mujeres, manifestándose entre los 30-50 años². Se caracteriza por presencia de inflamación en la membrana sinovial de las articulaciones, en la cual el tejido conjuntivo prolifera (pannus), invadiendo y erosionando el cartílago y el hueso de las articulaciones. Su evolución es crónica, pudiendo llegar a provocar destrucción, deformidad, e incapacidad de las articulaciones afectadas, así como generar la aparición de enfermedad cardiovascular prematura, la cual es un factor importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes². La etiología de la AR es desconocida, y en ella influyen tanto factores genéticos (representan el 40% del riesgo de desarrollar la enfermedad) como factores ambientales (representan el 60% del riesgo de desarrollar la enfermedad)³. La incidencia y prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas, y entre ellas las enfermedades reumáticas, ha aumentado en estos últimos años. En el desarrollo de estas enfermedades casi siempre podemos encontrar de base un componente inflamatorio, siendo la "inflamación" un mecanismo fisiológico que en la AR está exacerbado y forma parte de la fisiopatología de la enfermedad^{4,5,6}. Debido al incremento de las enfermedades reumáticas y a un mayor co-

nocimiento de los mecanismos implicados en los procesos inflamatorios, en la actualidad en el ámbito de la AR hay un gran interés por conocer si el estilo de vida (dieta, y/o ejercicio físico) influye en el desarrollo de la enfermedad. Son varias las publicaciones que han demostrado que hay determinados componentes dietéticos (nutrientes) que pueden influir en la inflamación presente en la AR, e incluso prevenir el desarrollo de la enfermedad. Este hallazgo sienta las bases para pensar que la nutrición puede jugar un papel importante en la predisposición y/o resolución del proceso inflamatorio en dicha enfermedad⁷⁻¹⁰, así como también puede ser utilizada para mejorar el cuadro clínico y la calidad de vida de los pacientes que la padecen¹¹⁻¹⁷. En esta revisión nos planteamos como objetivos:

- Analizar y sintetizar la información publicada sobre cómo la nutrición y especialmente los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) omega-3 influyen en el proceso inflamatorio presente en la AR, así como describir los efectos de los AGP omega-3 sobre la sintomatología presente en estos pacientes. Analizaremos si es posible influir sobre la inflamación, sólo suplementando con AGP omega-3, o es necesario llevar a cabo otras acciones dietéticas.
- Identificar cuáles son las variables de estudio más analizadas/registradas en pacientes con AR cuando se suplementa con omega-3, así como identificar cuáles son los instrumentos de medida utilizados para cuantificar las mejoras.
- Describir cuáles son las dosis de suplementación de omega-3 más utilizadas, necesarias para conseguir mejoras en la sintomatología presente en la AR.
- Identificar de dónde proceden los ácidos grasos omega-3 que se suplementan en la AR, así como estos son suministrados.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en 6 bases de datos (Cochrane Library, Pubmed, Scopus, Web of Science (Wos), CINAHL, y SPORTDiscus), en los meses de diciembre-enero de 2021. Los términos de búsqueda utilizados se han ido adaptando al lenguaje documental de cada base de datos, de forma general los términos utilizados han sido: "arthritis rheumatoid o rheumatoid arthritis" y "fatty acids omega 3 o omega 3 fatty acids". Se han definido como criterios de inclusión de esta búsqueda: que el tipo de publicación sea meta-análisis, revisión sistemática, revisiones, ensayo clínico, ensayo clínico controlado y/o aleatorizado (ECC y/o ECA). Estudios publicados en los últimos 5 años (2015-2020), realizados en humanos, y publicados en inglés o español. Estudios en los que se utilicen AGP omega-3 suplementados en pacientes con AR, como única terapia y/o en combinación con otras terapias, con el objetivo de analizar el efecto de los mismos sobre la sintomatología presente en dichos pacientes,

sea el efecto de los AGP omega-3 beneficioso o no en dicha sintomatología.

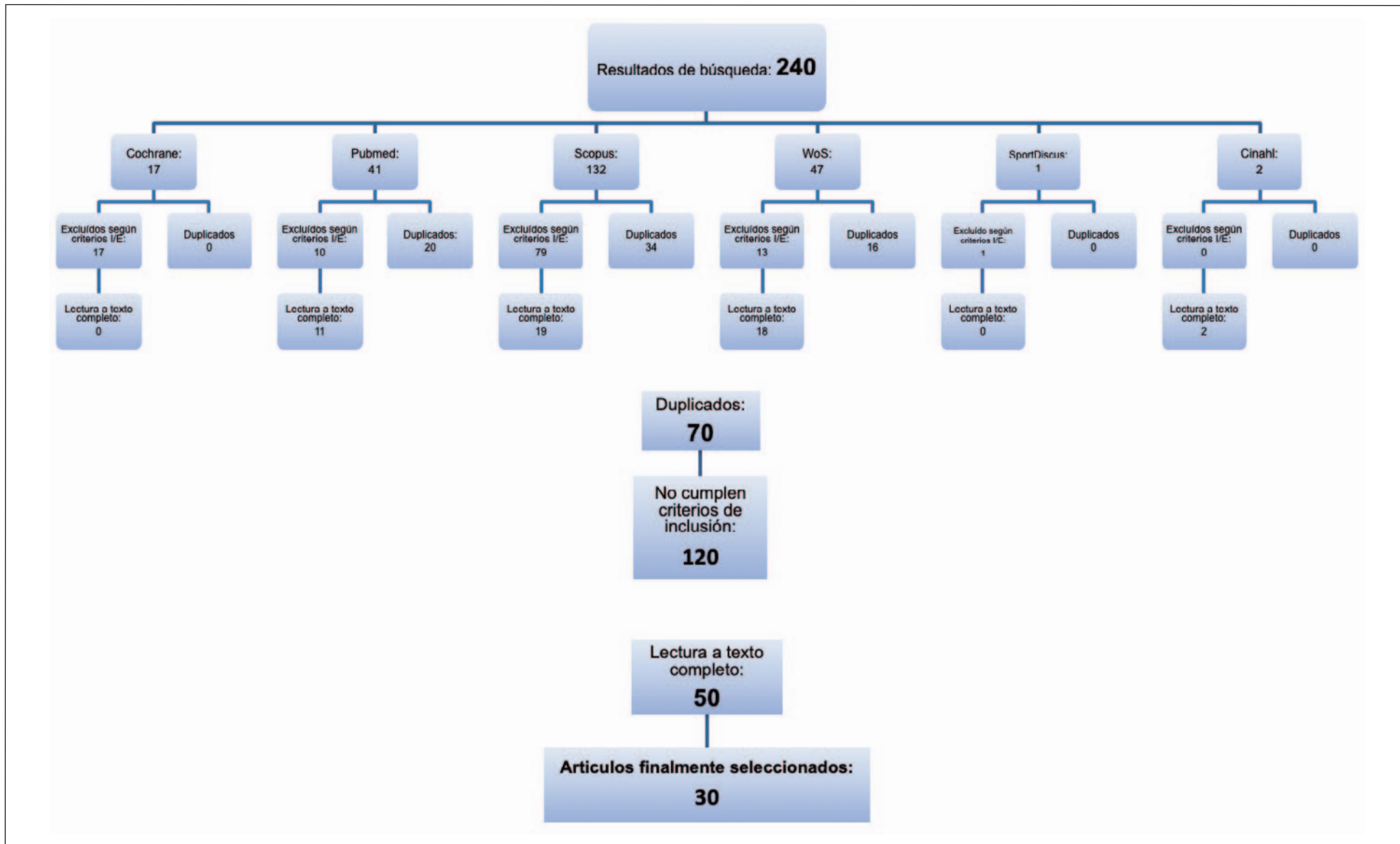
RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica fueron obtenidas 240 referencias bibliográficas, de las cuales 70 fueron eliminadas por estar duplicadas. Tras la lectura de los títulos y de los resúmenes, se eliminaron 120 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión. 50 artículos fueron seleccionados para su posterior lectura a texto completo, de los cuales finalmente fueron seleccionados **30 artículos**. Se puede consultar el diagrama de flujo en la figura 1.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica los vamos a estructurar en función de los objetivos planteados.

- La información publicada sobre cómo la nutrición y especialmente los AGP omega-3 influyen en el proceso inflamatorio presente en la AR, es muy variada y poco concisa. Tenemos que entender que la inflamación presente en la AR es el resultado de una sobreproducción de eicosanoides, óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, y algunas citoquinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral (TNF- α), la interleuquina-1 (IL -1), interleuquina-6 (IL -6)). Estas moléculas son las responsables del daño local articular y de las alteraciones sistémicas presentes en estos pacientes (fiebre, pérdida del apetito, proteólisis, lipólisis, alteraciones hepáticas)¹⁸. Todos los ácidos grasos (saturados, insaturados, poliinsaturados, grasas trans,...) se obtienen a través de la dieta, y sus efectos sobre el organismo es generar energía y modular acciones bioquímicas y/o fisiológicas¹⁹. Los AGP, y en especial los omega-6 y omega-3, se consideran como los de mayor relevancia dado que además de aportar energía, se pueden biotransformar generando componentes bioactivos^{19,20}. De los ácidos grasos omega-6 hay que destacar el ácido linoleico (18:2 omega-6, **AL**), del cual deriva el ácido araquidónico (20:4, omega-6, **AA**). Los ácidos grasos omega-3 se encuentran en los alimentos en tres principales formas: ácido linolénico (18:3 omega-3, **ALA**), ácido eicosapentaenoico (20:5 omega-3, **EPA**), ácido docosahexaenoico (22:6 omega-3, **DHA**). El EPA y DHA son los AGP que han demostrado tener mayores efectos sobre la inflamación^{21,22}. Los AGP omega-6 y omega-3 son precursores de unas moléculas lipídicas denominadas "eicosanoides", los cuales participan como mediadores en la respuesta inflamatoria. Aquellos derivados de los omega-6 tienen una función pro-inflamatoria (favorecen la liberación de prostaglandinas de la serie 2, tromboxanos de la serie 2, y de leucotrienos de la serie 4), y los que derivan del omega-3 desempeñan una función anti-inflamatoria (favorecen la liberación de prostaglandinas de la serie 3, tromboxanos de la serie 3, y leucotrienos de la serie 5)⁴⁻⁶, ya que inhiben la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α),

Figura 1. Diagrama de flujo



evitan la vasoconstricción, y la agregación plaquetaria²¹. Además hay que destacar que del EPA y DHA derivan unas moléculas denominadas "resolvinas" "maresinas", y "protectinas", las cuales participan en la resolución de los procesos inflamatorios, además de poseer potentes propiedades inmunoregulatoras y protectoras⁶. **En el proceso inflamatorio presente en la AR, se le atribuye a las resolvinas de la serie E, las acciones beneficiosas de los AGP omega-3**²³.

Uno de los aspectos más interesantes del metabolismo de estos nutrientes es que ambas familias de AGP omega-6/omega-3, compiten por las mismas enzimas (ciclooxigenasas (COX) y las lipooxigenasas (LOX)), lo cual tiene implicaciones sobre la respuesta inflamatoria. Al existir una concentración tisular de omega-3 óptima, se inhibe la transformación del AA en sus metabolitos activos pro-inflamatorios, y viceversa^{4,24,25}. En el ámbito de la AR, son varios los ECC que han demostrado efectos beneficiosos del consumo de AGP omega-3, sobre la inflamación y sobre determinados parámetros clínicos presentes en la AR²⁶⁻³⁰. Las mejoras más comúnmente observada son la disminución del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, mejoras en la rigidez matinal, mejoras en la fuerza de prensión, mejoras en la evaluación global de la enfermedad valorada por el médico, reducción en el uso de AINEs y otros fármacos, y reducción del riesgo cardiovascular³¹. Además disminuye la lipotoxicidad muscular y las comorbilidades^{32,33}. Varios metaanálisis han demostrado evidencia científica de la eficacia de la utilización de AGP omega-3 en la reducción de los síntomas en la AR^{15-17,31,33,34}.

- En cuanto a si es posible influir sobre la inflamación presente en la AR, sólo suplementando con AGP omega-3, o será necesario llevar a cabo otras acciones dietéticas, en base a lo explicado anteriormente, es muy importante que a través de la dieta se ingieran cantidades equilibradas de omega-6/omega-3. Si bien, no se conoce cuál es la proporción óptima de ingesta, se habla de que una proporción de 3-4: 1 sería lo correcto^{19,35,36}. Hoy en día se consumen altas cantidades de alimentos ricos en omega-6, lo cual ha generado grandes desequilibrios en las proporciones de omega-6/omega-3 llegando a 20:1 en ciertas poblaciones del mundo occidental⁵. En el ámbito de la AR, cuando se suplementa con omega-3, específicamente buscando un efecto antiinflamatorio son varios los autores que aconsejan de base limitar la ingesta de omega-6 y aumentar la ingesta de omega-3 a través de la dieta (mayoritariamente EPA ya que es el omega-3 que genera la mayor cantidad de eicosanoides antiinflamatorios), además de suplementar con omega-3 para garantizar una ingesta mínima de este nutriente^{37,38}. En esta revisión, para hacer un análisis más profundo y analizar con qué intervenciones se consigue

influir en el proceso inflamatorio presente en esta enfermedad, hemos clasificado los artículos en función de si sólo se utilizan "dietas antiinflamatorias: ricas en omega-3", artículos donde sólo se suplemente con omega-3, o artículos en los que de base se utiliza una dieta antiinflamatoria y además se suplemente con omega-3.

Artículos publicados que sólo utilizan "dietas antiinflamatorias: ricas en omega-3"

Hablando de dietas antiinflamatorias, son varios los autores que afirman que la dieta mediterránea, basada en el consumo de verduras, frutas, legumbres, fibra y aceite de oliva, reduce la inflamación y proporciona beneficios clínicos en pacientes con AR^{39,40}. En esta línea cabe destacar la revisión sistemática realizada por **Philippou et al (2019)**¹², a través de la cual analizan estudios de casos y controles, estudios de cohortes, y ensayos clínicos publicados entre 1946-2017. En la revisión incluyen 95 estudios (17 estudios de cohortes, 10 casos y controles, y 68 ensayos clínicos). Llegan a la conclusión de que hay factores dietéticos que podrían potenciar el riesgo de AR (consumo excesivo de carne, y de fructosa), o disminuir el riesgo de la misma (consumo de dieta mediterránea, y pescado graso). Los autores añaden que son necesarios la realización de ECAs de mayor calidad metodológica donde se utilicen intervenciones dietéticas bien estructuradas.

Destacamos el ECA cruzado realizado por **Vadell et al. (2020)**¹¹, con el objetivo de determinar si en pacientes con AR una dieta antiinflamatoria rica en omega-3 reduce la actividad de la enfermedad. Reclutan 47 pacientes con AR, y los aleatorizan en dos grupos. Durante 10 semanas en un grupo se consume una dieta rica en omega-3 y en el otro grupo se consume una dieta semejante a la dieta de la población general. Pasado un periodo de lavado de 4 meses, los participantes cambian de dieta. Los resultados globales muestran que no hubo diferencias significativas en las variables analizadas (DAS-28, VSG, EVA) entre ambos grupos, sin embargo en ambos grupos después del periodo de dieta antiinflamatoria el DAS-28, y la VSG fue significativamente menor, lo que indica que una dieta rica en omega-3 genera efectos antiinflamatorios. Sin embargo los autores concluyen diciendo que se necesitan más estudios para llegar a resultados concluyentes, y para determinar si este tipo de dietas generan mejoras clínicas relevantes.

Artículos publicados donde sólo se suplemente con omega-3

En esta línea cabe destacar el ECA doble ciego realizado por **Rajaei et al. (2015)**²⁶, los cuales pretenden determinar cuáles son los efectos de la suplementación con omega-3, en pacientes con AR de inicio (diagnóstico de

AR menor a 6 meses) tratados de base con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Reclutaron 60 pacientes distribuidos en 2 grupos (*grupo 1*: suplementación con aceite de pescado (4 g/día de EPA+DHA), *grupo 2*: placebo (se suministra cápsulas con almidón)). El estudio dura 12 semanas. Los autores llegan a la conclusión de que la suplementación diaria con omega-3 tiene beneficios clínicos significativos en los pacientes, además de ayudar a reducir el consumo de fármacos. **Proudman et al (2015a, 2015 b)**^{27,28}, realizan un ECA doble ciego, en pacientes con AR de inicio (diagnóstico menor a 12 meses) en el que analizan los efectos de la suplementación de omega-3 bebible a altas dosis versus bajas dosis en combinación con FARMEs. Reclutan 122 pacientes distribuidos en 2 grupos (*grupo 1*(n= 75): suplementación con aceite de pescado (10 ml brutos/día: 5,5 g/día de EPA+DHA), *grupo 2* (n= 47): suplementación con aceite de sunola-aceite monoinsaturado (10 ml brutos/día: 0,4 g/día de EPA+DHA). El estudio dura 12 semanas, aunque hacen un seguimiento de los pacientes hasta los 13 meses. Los autores llegan a la conclusión de que dosis altas de omega-3 en combinación con triple terapia farmacológica con FARMEs (metotrexato+sulfasalazina+hidroxicloroquina) reduce el fracaso de la triple terapia farmacológica, y hay una mayor tasa de remisión de la enfermedad (en torno al 12%). Los autores apuntan como algo negativo, que el grupo suplementado con altas dosis de omega-3 presenta una menor tasa de cumplimiento en el consumo de la suplementación. **Veselinovic et al. (2017)**²⁹ a través de un ECA pretenden determinar si en pacientes con AR con una evolución de 5 años, la suplementación de omega-3 (procedente de aceite de pescado) consigue beneficios clínicos. Reclutan 60 pacientes distribuidos en 3 grupos (*grupo 1*: suplementación con aceite de pescado (5g brutos omega-3/día: 2,5 g/día de EPA+DHA), *grupo 2*: suplementación con aceite de pescado (2g brutos omega-3/día: 1 g/día de EPA+DHA) y aceite de onagra rico en ácido. linoléico (AL) (1,3 g brutos/día: 950 mg/día AL-omega 6, y 117 mg/día ALA-omega3), *grupo 3*: no recibe suplementación. El estudio dura 12 semanas, y las variables analizadas fueron DAS-28, nº articulaciones sensibles, dolor, nivel de fosfolípidos plasmáticos, y proporción de omega-6/omega-3. En el grupo 1 y grupo 2 se observaron diferencias significativas en todas las variables estudiadas en comparación con el grupo control, por lo que los autores concluyen que la suplementación diaria de omega-3 sola o en combinación con aceite de onagra, tiene efectos beneficiosos en la AR. **Tomic-Smiljanic et al (2019)**³⁰, realizan un ECA en pacientes con AR crónica (evolución de 5 años). Se reclutan 60 pacientes divididos en tres grupos (*grupo 1* (n=20 sujetos): suplementación con aceite de pescado (5g brutos omega-3/día: 2,5 g/día de EPA+DHA), *grupo 2* (n=20 sujetos): suplementación con aceite de pescado

(2g brutos omega-3/día: 1 g/día de EPA+DHA), y aceite de onagra rico en ácido. linoléico (AL) (1,3 g brutos/día: 950 mg/día AL-omega 6, y 117 mg/día ALA-omega3), *grupo 3*: no recibe suplementación. El estudio dura 12 semanas. Las variables analizadas fueron DAS-28, dolor, velocidad de sedimentación globular, y agregación plaquetaria. Los autores concluyen que de todas las variables analizadas sólo se han encontrado diferencias significativas en la disminución de la agregación plaquetaria en el grupo 1.

Otros autores han realizado metaanálisis y/o revisiones bibliográficas, llegando a datos muy semejantes en relación a los efectos positivos del omega-3 en la sintomatología de la AR. **Jiang et al (2016)**³³, realizan un metaanálisis en el que evalúan los efectos de los omega-3 de origen marino sobre las prostaglandinas E2, tromboxanos B2, y leucotrienos B4. Incorporaron un total de 18 ECAs (n= 826 pacientes con AR), llegando a la conclusión de que los omega-3 de origen marino reducen los niveles de tromboxanos B2, y leucotrienos B4, ambas sustancias pro-inflamatorias. **Navarini et al (2017)**¹⁴, apoyan la utilización de suplementación con omega-3 en pacientes con AR, con el objetivo de mejorar el número de articulaciones dolorosas, rigidez matutina, y disminución de consumo de AINEs por parte de los pacientes. En otro metaanálisis de 42 ensayos clínicos realizado por **Senftleber et al (2017)**¹⁵, llegan a la conclusión de que la suplementación con omega-3 reduce el dolor en pacientes con AR, destacando que el nivel de evidencia al que se llega es moderado. Así mismo, **Schorpion et al (2018)**¹⁶ en el metaanálisis realizado con 20 ECA (n= 717 pacientes de AR), llegan a la conclusión de que la suplementación con omega-3 reduce el nivel de leucotrienos B₄, y el nivel de triglicéridos en sangre. **Gioxari et al (2018)**¹⁷, realizan un metaanálisis con el objetivo de determinar los efectos de la ingesta oral de suplementación de omega-3 durante un mínimo de 12 semanas. Los autores concluyen diciendo que a pesar de la baja calidad de los ECA incorporados en el metaanálisis, el consumo de omega-3 mejora significativamente parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad, mejoran los niveles de leucotrienos B₄, y mejoran los niveles de triglicéridos en sangre.

Artículos en los que de base se utiliza una dieta antiinflamatoria, y además se suplementa con omega-3.

En esta revisión bibliográfica, limitada a estudios publicados en los últimos 5 años, no hemos localizado ningún artículo en el que en pacientes con AR se busque reequilibrar de base la ingesta de omega-6/omega-3 a través de la dieta, y además se suplemente con omega-3. Los estudios relacionados con el tema se centran únicamente

en la utilización de suplementación de omega-3 en un grupo experimental, comparándolo con otro grupo donde se utilizan otras dosis de suplemento, y/o lo comparan con un grupo placebo²⁶⁻³⁰.

- Las variables de estudio más estudiadas/registradas en los artículos analizados, así como los instrumentos de medida utilizados, se muestran en la tabla 1.
- En cuanto a las dosis de AGP omega-3 suplementados, necesarios para conseguir mejoras en la sintomatología

propia de la AR, no hay consenso. Entidades como la FAO y la OMS recomiendan en adultos sanos un consumo diario mínimo de 500 mg de EPA+DHA⁴³, y sugieren que estas cantidades deberían de ser incrementada en caso de existir patología cardiovascular o patología inflamatoria de base, realizando una ingesta de omega-3 de 2-5 g diarios⁴⁴. Uno de los problemas que tenemos a la hora de analizar las dosis de omega-3 que se suplementan, es que en la mayoría de los estudios publicados no diferencian entre dosis brutas y dosis netas de omega-3 (EPA y

Tabla 1. Variables de estudio e instrumentos de medida utilizados

Variables físicas/funcionales		Variables relacionadas con el estilo de vida y riesgo de desarrollar AR		Variables bioquímicas	
	Instrumento de medida		Instrumento de medida		Instrumento de medida
-Índice de la actividad de la enfermedad	Disease Activity Score (DAS-28) ^{11,26, 28-30}	-Motivación para cambiar el estilo de vida	Cuestionario ⁶	-Tasa de sedimentación de eritrocitos ¹¹ -Velocidad de sedimentación globular (VSG) ^{11,30}	Extracción de muestra de sangre
-Estado general de la enfermedad valorado por el paciente y médico	Escala visual analógica (EVA) ^{11,26}	-Cuantificación de factores de riesgo para padecer AR	Consulta de historia clínica ^{3,26}	-Fosfolípidos plasmáticos ²⁹ -Proporción de omega-6/omega-3 en plasma ²⁹ -Ácidos grasos en membrana de eritrocitos ^{8,9} -Ácidos grasos en fosfolípidos plasmáticos ²⁸ -Metabolitos séricos ²⁸ -Agregación plaquetaria ³⁰	
-Rigidez matutina	Entrevista con el paciente ²⁶			-Riesgo de padecer AR, asociado a FR+, ACPA+, epitopo compartido + ^{8,9} -Citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-10, IL-17) ⁴² -Niveles de PCR ⁴² -Parámetros cardiovasculares (triglicéridos) ^{17,42} -FR+ ^{8,9} -ACPA+ ^{8,9} -Epítipo compartido+ ⁹ -Prostaglandinas E2 (PgE2) ^{17,33} -Tromboxanos B4 ^{17,33} -Leucotrienos B4 ^{17,33}	
-Grado/nivel de dolor articular	Escala visual analógica (EVA) ^{15,26,29,30,41}				
-Capacidad funcional del paciente	Health Assessment Questionnaire (HAQ) ²⁸				
-Uso y dosis de AINEs	Entrevista con el paciente, y consulta de historia clínica ²⁷				
-Uso y dosis de FARMES	Entrevista con el paciente, y consulta de historia clínica ^{29,75}				

DHA), ya que estas cantidades varían en función de la concentración del omega-3 utilizada en el suplemento por cada casa comercial. Cuando se habla de ingerir 2,5 g/día no se especifica si estos son omega-3 totales, o si es una ingesta neta de EPA+DHA. Este hecho dificulta enormemente el análisis y la homogenización en las dosis a utilizar. En la AR se estudia la suplementación con omega-3 preferentemente por sus efectos anti-inflamatorios. Goldberg y Katz⁴⁵ ya en el año 2007 a través de un metaanálisis encuentran evidencia de que la suplementación con omega-3 en dosis $\geq 1,7$ g/día disminuye el dolor articular en pacientes con AR, cuando la suplementación se mantiene más de 3 meses. En otro metaanálisis realizado por Lee et al (2015)⁴⁶, llegan a la conclusión de que la suplementación con omega-3 en dosis $>2,7$ g/día, durante más de 3 meses reduce de manera significativa el consumo de AINEs en pacientes con AR. En algunos pacientes se reportó además una disminución en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y en la rigidez matutina, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos⁴⁶. A estas mismas conclusiones (utilizar dosis $>2,7$ g/día, y suplementar al menos 3 meses) llegan Cai et al (2019)³¹ a través de una revisión sistemática. Así mismo, Abdulrazaq et al (2017)⁴¹, realizan una revisión sistemática de 18 ECAs (n=1143 pacientes de AR) con el objetivo de determinar el efecto de la suplementación de omega-3 sobre el dolor utilizando una dosis > 2 g/día. Los autores llegan a la conclusión de que dosis de omega-3 entre 3-6 g/día son las que generan mayor efecto sobre el dolor, si se utilizan entre 12-52 semanas. Estas mejoras se identificaron en 10 estudios incluidos en la revisión.

Entre los artículos analizados en nuestra revisión, tenemos 5 ECC y/o ECA en los cuales se utiliza suplementación de omega-3 especificándose las dosis netas de EPA+DHA utilizadas. Rajaei et al. (2015)²⁶ utilizan 4 g/día de EPA+DHA versus placebo. Proudman et al (2015)^{27,28}

utilizan 5,5 g/día de EPA+DHA versus 0,4 g/día de EPA+DHA, encontrando óptimos resultados sólo en el grupo en el que se utilizan la dosis alta. Veselinovic et al. (2017)²⁹ utilizan 2,5 g/día de EPA+DHA versus 1 g/día de EPA+DHA+117 mg ALA, obteniendo con ambas dosis buenos resultados. Tomic-Smiljanic et al (2019)³⁰ utilizan exactamente las mismas dosis que el artículo mencionado anteriormente, y sólo con la dosis de 2,5 g/día de EPA+DHA consiguen efectos beneficiosos.

En cuanto a la ingesta y procedencia de los ácidos grasos omega-6 y omega-3, ambos se deben de ingerir a través de la dieta. Centrándonos en la ingesta de omega-3, el EPA y DHA que habitualmente ingerimos se encuentra en alimentos de origen marino, principalmente en algas y pescados azules que viven en aguas frías^{43,47}. El ALA, otro tipo de omega-3, lo ingerimos preferentemente a través de semillas de chía, nueces, cacahuets y aceitunas. En la tabla 2 se puede consultar las fuentes naturales de omega-6 y omega-3 presentes en los diferentes alimentos.

En la actualidad, el omega-3 suplementado que se utiliza tanto en sujetos sanos como en sujetos con patologías, se extrae preferentemente del hígado del bacalao, o de los tejidos grasos de pescados azules, los cuales presentan un alto contenido en EPA y DHA, que de manera fisiológica se obtiene en unas concentraciones de un 30% (18% EPA, y 12% DHA). En la AR, la mayor parte de la suplementación de omega-3 se realiza a través de aceite de pescado encapsulado, en cápsulas de diferente dosis (500 mg y 1000 mg). También hay omega-3 bebible, el cual cada vez se utiliza menos debido al riesgo de oxidación.

Actualmente en el mercado existen suplementos de omega-3 donde los AGP pueden estar en forma de triglicéridos naturales, esteres etílicos, triglicéridos re-esterificados, y en menor medida en forma de fosfolípidos. Las

Tabla 2. Fuentes naturales de omega-6 y omega-3

ALIMENTOS QUE CONTIENEN OMEGA-6	ALIMENTOS QUE CONTIENEN OMEGA-3
<ul style="list-style-type: none"> -Aceites vegetales: girasol, soja, maíz, coco. -Productos elaborados/cocinados con aceites vegetales: patatas fritas... -Carnes y huevos. -Lácteos. -Aguacate. 	<ul style="list-style-type: none"> -Aceite de oliva -Pescado azul: sardina, caballa, jurel, atún. -Otros pescados: bacalao, salmón. -Algas -Mariscos: almejas, camarones, ostras, gambas, centollo, nécora, langosta. -Verdura de hoja verde. -Avena. -Frutos secos: nueces, almendras, avellanas, cacahuets. -Semillas: lino, chía, pepitas de calabaza, soja. -Aceitunas.

diferencias estructurales de los ácidos grasos, determinan las diferencias funcionales en lo que se refiere a la habilidad del organismo para absorber el omega-3 (bio-disponibilidad). En esta línea cabe destacar el ECA realizado por Dyerberg et al (2010)⁴⁷ en el cual utilizando diferentes estructuras de ácidos grasos durante 6 meses, llegan a la conclusión de que el EPA y DHA suministrado en forma de ésteres etílicos tiene una biodisponibilidad más baja (peor absorción en el organismo) que si se suministran en forma de triglicéridos. Estos autores aconsejan utilizar suplementación de omega-3 en forma de triglicéridos.

DISCUSIÓN

En la AR, en la actualidad se está profundizando en el conocimiento de los factores genéticos y ambientales implicados en la enfermedad, ya que todo apunta a que algunos de estos factores son potencialmente modificables y esto abre oportunidades para nuevas intervenciones encaminadas a la prevención de la enfermedad, así como a disminuir los síntomas presentes en la misma². A pesar de los grandes avances en las terapias utilizadas en la AR, sigue siendo necesario el desarrollo de terapias adicionales ya que muchos pacientes no logran una remisión exitosa de los síntomas²⁵. Un mayor conocimiento de los mecanismos implicados en los procesos inflamatorios, hace que en estos últimos años haya aumentado la publicación de estudios en los que se analiza la relación entre la dieta, ingesta de AGP omega-3, y sintomatología presente en la AR. No cabe duda de que una dieta saludable debe incluir la ingesta tanto de omega-6 como omega-3, puesto que ambos ácidos grasos son precursores de eicosanoides, que influyen tanto en la activación como en la resolución de la inflamación. En la actualidad las dietas occidentales están basadas en un consumo muy alto de omega-6, lo que se cree que favorece la aparición de patologías con base inflamatoria. Por tanto, en la población general así como en sujetos con patologías inflamatorias, la recomendación más razonable es la de disminuir la proporción de ingesta de omega-6/omega-3 a través de la dieta, llegando a proporciones n-6/n-3 de 4:1 las cuales puede tener efectos terapéuticos. En la AR, la utilización de una proporción omega6/omega-3 óptima, minimiza la conversión de AA en sus metabolitos activos, lo cual según algunos estudios, se consigue un efecto similar a la administración de AINEs, pero sin los efectos adversos de toxicidad gastrointestinal y renal⁴⁹. Además, no hay que olvidar que del EPA y DHA derivan "resolvinas" "maresinas", y "protectinas" las cuales favorecen la resolución de los procesos inflamatorios²⁵, además de poseer potentes propiedades inmunoregulatoras y protectoras⁶. El reequilibrio en la ingesta de omega-6/omega-3, se puede realizar a través de la dieta, y/o mediante la suplementación con omega-3 para garantizar una ingesta mínima de este nutriente^{37,38}, ambas acciones son necesarias ya que los efectos positivos que se buscan con la

suplementación de omega-3 podrían verse mermados si los sujetos consumen grandes cantidades de omega-6 en su dieta⁴. Una dieta antiinflamatoria rica en omega-3 reduce la actividad de la enfermedad en pacientes con AR¹¹, además de tener efectos beneficiosos sobre otros parámetros clínicos^{15-17,31,33,34}. De todos los estudios analizados en esta revisión, sólo cinco de ellos son ECAs realizados en pacientes con AR²⁶⁻³⁰ con buenos diseños, en los que se explica de manera detallada la utilización de suplementación con omega-3 (dosis, tiempos de intervención, variables analizadas), de los cuales en tres de ellos se trabaja con pacientes con AR de inicio²⁶⁻²⁸. En esta revisión, no hemos localizado ningún artículo en el que en pacientes con AR se busque de base reequilibrar la ingesta de omega-6/omega-3 a través de la dieta, y además se suplemente con omega-3, por lo que sería muy interesante desarrollar ensayos clínicos donde se combinen ambas intervenciones (recomendaciones dietéticas + suplementación omega-3).

En la AR, la suplementación de omega-3, preferentemente es de origen marino. No existe consenso sobre las dosis de omega-3 que los pacientes con AR debieran consumir para verse beneficiados de dicha suplementación. En los ECAs que hemos analizado en esta revisión se manejan dosis entre 2,5 g/día-5,5 g/día de EPA+DHA²⁶⁻³⁰, todas ellas dosis muy elevadas ya que estamos hablando de dosis netas de EPA+DHA. Esto supone que los pacientes deben de ingerir un número de cápsulas/día elevado, lo que puede generar una baja adherencia a la suplementación²⁸. Creemos que este aspecto podría evitarse si de base se regula la ingesta de omega-6/omega-3 en los sujetos, no teniendo que llegar a suplementar omega-3 a altas dosis. Es por ello que creemos necesario la realización de ECAs en pacientes con AR, donde se realice una intervención de base con recomendaciones dietéticas, además de suplementar con omega-3, para determinar si con dosis moderadas de AGP omega-3 se consigue disminuir la sintomatología propia de la enfermedad. Además, creemos que la dieta de los sujetos estudiados debe de ser monitorizada/registrada ya que puede ser un factor que interfiera en los resultados de los estudios, e incluso que potencie algún efecto adverso⁴⁵.

En cuanto a los efectos adversos/efectos menos positivos asociados a la suplementación con omega-3, de manera general en los estudios analizados se manifiesta que dosis altas de EPA+DHA (por encima de 5 g/día), pueden generar déficit en la coagulación⁴², lo cual puede desencadenar hemorragias en personas susceptibles⁵⁰. En algunos pacientes puede manifestarse molestias gastrointestinales leves (diarrea leve, dolor abdominal, dispepsia o náuseas) al inicio de la suplementación, y durante un periodo de tiempo corto (menor a 72 h)²⁹, así como un ligero estreñimiento. También hay que tener en cuenta que cantidades elevadas de suplementación con omega-3 supone ingerir un número elevado de cápsulas lo que va a condicionar la adherencia a dicha suplementación.

ción^{27,28,43}. Los aspectos mencionados, no han generado alteraciones en el día a día de los pacientes, y no han necesitado ninguna intervención específica.

En el ámbito de la AR, aunque no es un objetivo en nuestro estudio, en el análisis de nuestros artículos hemos identificado algunos estudios en los que se busca analizar qué factores podrían influir en la prevención de la enfermedad. En esta línea, Sparks et al (2018)¹⁰ llegan a la conclusión de que la impartición de seminarios educacionales personalizados sobre los factores de riesgo de padecer AR (dieta, ejercicio físico, tabaco, higiene dental) reducen el riesgo de padecer AR en sujetos con susceptibilidad genética. En una línea similar, Gan et al (2015, 2017)^{8,9}, realizan dos estudios con el objetivo de analizar si existe asociación entre el porcentaje de omega-3 en las membranas de eritrocitos, el factor reumatoideo positivo (FR⁺), y anticuerpos contra péptidos citrulinados positivos (ACPA⁺), analizando además si el epítipo compartido + (susceptibilidad genética de desarrollar AR), es un modificador del efecto. Los autores llegan a la conclusión de que el efecto protector del omega-3 en la AR, es mayor en sujetos con susceptibilidad genética de padecer la enfermedad. Siendo muy importante en estos sujetos tener de base una dieta rica en omega-3¹⁶. La identificación de estos factores, abre la puerta a pensar que el "estilo de vida" puede que tenga una mayor influencia de lo esperado en la fisiopatología de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

En pacientes con AR, los AGP omega-3 suplementados, han demostrado tener efectos beneficiosos sobre parámetros clínicos propios de la enfermedad. Las mejoras más comúnmente observada son la disminución del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, mejoras en la rigidez matinal, en la fuerza de prensión, en la evaluación global de la enfermedad valorada por el médico, reducción del uso de AINEs y otros fármacos, reducción del riesgo cardiovascular, disminución de la lipotoxicidad muscular, y prevención de comorbilidades asociadas a la AR.

En la AR, es posible influir sobre los parámetros inflamatorios utilizando dietas equilibradas en omega-6/omega-3, y suplementando con AGP omega-3, aunque lo más interesante sería llevar a cabo las dos acciones. En esta línea no hemos localizado ningún artículo, por lo que sería muy interesante desarrollar ensayos clínicos donde se combinen ambas intervenciones, incluso poner en práctica programas educacionales en los que se pauten unas recomendaciones dietéticas/alimentarias, para determinar si con dosis moderadas de omega-3 se puede influir sobre la sintomatología de la enfermedad.

En los pacientes con AR, las variables de estudio más analizadas/registradas cuando se suplementa con omega-3 son: índice de la actividad de la enfermedad (medido a través del

DAS-28), capacidad funcional del paciente (medido a través de HAQ), dolor (medido a través de EVA), rigidez matutina (medido a través de entrevista, y EVA), y variables bioquímicas asociadas a la enfermedad (identificadas y medibles a través de extracción/análisis de sangre).

No hay consenso en cuanto a las dosis de omega-3 que se deben de suplementar en pacientes con AR. En los artículos de esta revisión se manejan dosis entre 2,5 g/día-5,5 g/día de EPA+DHA, lo que consideramos que son dosis altas, pudiendo influir en la adherencia a la suplementación en estos pacientes. Este aspecto podría evitarse si de base se regula la ingesta de omega-6/omega-3 en los sujetos participantes en los estudios.

La mayoría de los AGP omega-3 suplementados en la AR son de origen marino, concretamente proceden de los hígados y/o tejidos grasos del bacalao y pecados azules que viven en aguas frías, por ser estos los que más concentraciones naturales tienen de EPA+DHA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(8):468-76.
2. Noa-Puig M, Más-Ferreiro R, mendoza-Castaño S, Valle-Clara M. Fisiología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Revista Cubana de Farmacia*. 2011;45(2):287-308.
3. Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of lifestyle changes for reducing the risk of developing rheumatoid arthritis: Is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Clin Ther*. 2019;41(7):1323-45.
4. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469-84.
5. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity". *Nutrients*. 2016 [citado 28 enero 2021]; 8(3):128. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/128>
6. Lorente-Cebrian S, Costa AGV, Navas-Carretero S, Zabala M, Laiglesia LM, Alfredo-Martinez J, et al. An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases. *J. Physiol. Biochem*. 2015;71(2):341-49.
7. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1949-53.
8. Gan RW, Young KA, Zerbe GO, Kristen Demoruelle M, Weisman MH, Buckner JH, et al. Lower omega-3 fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: A nested case-control study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;55(2): 367-76.
9. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lo-

- wer prevalence of autoantibodies in shared epitopepositive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(1):147-52.
10. Sparks JA, Iversen MD, Yu Z, Triedman NA, Prado MG, Kroouze RM, et al. Disclosure of Personalized Rheumatoid Arthritis Risk Using Genetics, Biomarkers, and Lifestyle Factors to Motivate Health Behavior Improvements: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* 2018;70(6):823-33.
 11. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjørtsson 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):1203-13.
 12. Philippou E, Petersson SD, Erodou S, Giallouri E, Rodomar C, Nikiphorou E. Dietary intake, dietary interventions, nutrient supplements and rheumatoid arthritis: systematic review of the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(OCE1):E21-E21.
 13. Akbar U, Yang M, Kurian D, Mohan C. Omega-3 fatty acids in rheumatic diseases a critical review. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(6):330-39.
 14. Navarini L, Afeltra A, Afflitto GG, Margiotta DPE. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis?. *Lipids Health Dis.* [Internet]. 2017 [citado 28 enero 2021];16(1):197. Disponible en: <https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-017-0586-3.pdf>
 15. Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR, Bliddal H, Tarp S, Lauritzen L, Furst DE, Suarez-Almazor ME, Lyddiatt A, Christensen R. Marine oil supplements for arthritis pain: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrients* [Internet]. 2017 [citado 28 enero 2021];9(1):42. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/1/42>
 16. Schorpion A, Kolasinski SL, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018;45:114-124.
 17. 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.
 18. Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, Stange R, Springer M, Jahreis G. Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis-a randomized controlled human intervention trial. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011 [citado 2 febrero 2021];10:130. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/8610652.pdf>
 19. Sanhueza-Catalán J, Durán-Agüero S, Torres-García J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1364-75.
 20. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. Therapeutic potential of omega-3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases. *Front. Immunol* [Internet]. 2019[citado 2 febrero 2021];10:2241. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02241/full>
 21. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.* 2011;38(3):356-67.
 22. Castellanos L, Rodríguez M. El efecto de omega-3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Rev Chil Nutr.* 2015;42(1):90-95.
 23. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibi-Hayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: Emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):82-91.
 24. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(5):1105-15.
 25. McCoy SS, Stannard J, Kahlenberg JM. Targeting the inflammatory in rheumatic diseases. *Am. J. Transl. Res.* 2016;167(1):125-37.
 26. Rajaei E, Mowla K, Ghorbani A, Bahadoram S, Bahadoram M, Dargahi-Malamir M. The effect of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis receiving DMARDs therapy: Double-blind randomized controlled trial. *Glob J Health Sci.* 2015;8(7):18-25.
 27. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(1):89-95.
 28. 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.
 29. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A, et al. Clinical benefits of n-3 PUFA and α -Linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients* [Internet]. 2017[citado 28 enero 2021];9(4):325. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/325>
 30. Tomic-Smiljanic M, Vasiljevic D, Lucic-Tomic A, Andjelkovic N, Jakovljevic V, Bolovich S, et al. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2443-50.
 31. Cai K, Whittle SL, Richards BL, Ramiro S, Falzon L, Buchbinder R. Marine oil supplements for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;11. Art. No.: CD010250. DOI: 10.1002/14651858.CD010250.
 32. Lanchais K, Capel F, Tournadre A. Could omega 3 fatty acids preserve muscle health in rheumatoid arthritis? *Nutrients* [Internet]. 2020[citado 28 enero 2021];12(1):223. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/223>
 33. Jiang J, Li K, Wang F, Yang B, Fu Y, Zheng J, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on major eicosanoids: A systematic review and meta-Analysis from 18 randomized controlled trials. *Plos One.* 2016;11(1):e0147351.
 34. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *BR J Nutr* 2012;107(Suppl.2):S171-S184.

35. Crawford MA. Commentary on the workshop statement. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63:131-34.
36. González- Cerdanas L, Rodríguez-Romero B, Carballo-Costa L. Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión. *Nutr Hosp* 2014;29(2):237-45.
37. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1074-77.
38. Kwiatkowska B, Maslinska M. The place of omega-3 and omega-6 acids in supplementary treatment of inflammatory joint diseases. *Reumatol*. 2020;58(1):34-41.
39. Petersson S, Philippou E, Rodomar C, Nikiphorou E. The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: evidence from clinical trials. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(11):1105-14.
40. Tedeschi SK, Costenbader KH. Is there a role for diet in the therapy of rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2016 [citado 2 febrero 2021];18(5):23. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02241/full>
41. Abdulrazaq M, Innes JK, Calder PC. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. *Nutrition*. 2017;39-40:57-66.
42. Woodman RJ, Baghdadi LR, Shanahan EM, De Silva I, Hodgson JM, Mangoni AA. Diets high in n-3 fatty acids are associated with lower arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A latent profile analysis. *Br. J. Nutr*. 2019;121(2):182-94.
43. Valenzuela A, Sanhueza J. Aceites de origen marino; su importancia en la nutrición y en la ciencia de los alimentos. *Rev Chil Nutr*. 2009;36(3):246-57.
44. López-Farré A, Macaya C. Efectos antitombóticos y antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3. *Res Esp Cardiol* 2006;6:31D-37D.
45. 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.
46. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. "Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis". *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):663-80.
47. Valenzuela A, Valenzuela R. Ácidos grasos omega-3 en la nutrición: ¿Cómo aportarlos?. *Rev Chil Nutr*. 2014;41(2):205-11.
48. Dyerberg J, Madsen P, Moller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. [Internet]. 2010 [citado 2 febrero 2021];137-14. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1069.6866&rep=rep1&type=pdf>
49. Sulaiman W, Seung OP, Ismail- Man R. Patient's knowledge and perception towards the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology clinic northern Malaysia. *Oman Med J*. 2012; 27(6): 505-08.
50. Mohebi-Nejad A, Bikdeli B. Omega-3 supplements and cardiovascular diseases. *Tanaffos*. 2014; 13(1): 6-14.