



Revisión

# Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión

Leticia González Cernadas<sup>1</sup>, Beatriz Rodríguez-Romero<sup>1,2</sup> y Lidia Carballo-Costa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Fisioterapia Basada en la Evidencia del Departamento de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña. <sup>2</sup>Departamento de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña. España.

## Resumen

**Introducción:** Las características clínicas de la artritis reumatoide (AR) justifican su abordaje multidisciplinar, dentro del cual se incluye la intervención nutricional. Ciertos componentes nutricionales tienen implicaciones en el metabolismo celular e interfieren en el proceso inflamatorio patológico por lo que pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias, entre las que se incluye la AR.

**Objetivos:** Analizar la evidencia sobre los efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados, de la dieta mediterránea, del aceite de oliva y de ciertos nutrientes antioxidantes en el estado inflamatorio crónico y en la sintomatología de la AR.

**Métodos:** Revisión no sistemática en Cochrane, Pubmed, Scopus, Sportdiscus y Amed, del 2003 a marzo de 2013, y posterior aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** La evidencia sobre los ácidos grasos poliinsaturados sugiere que éstos producen mejoría clínica y efectos inhibidores sobre la respuesta inflamatoria en la AR. Sobre la dieta mediterránea, la evidencia apunta a que ésta produce una disminución del dolor y de la actividad de la enfermedad. Para el aceite de oliva, aunque no hay estudios suficientes, se aprecian efectos tales como la reducción de marcadores inflamatorios y la inhibición del estrés oxidativo. Sobre la eficacia de los antioxidantes todavía existe evidencia limitada y contradictoria.

**Conclusiones:** Hay estudios que sugieren que algunos componentes dietéticos (ácidos grasos poliinsaturados, dieta mediterránea y antioxidantes) tienen efectos antiinflamatorios y disminuyen la actividad de la AR. Se requieren más estudios para afianzar los resultados en aquellos aspectos donde la evidencia todavía es inconclusa.

(Nutr Hosp. 2014;29:237-245)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7067

Palabras clave: Artritis reumatoide. Ácidos grasos insaturados. Dieta mediterránea. Aceite de oliva. Antioxidantes.

**Correspondencia:** Beatriz Rodríguez-Romero.  
Universidad de A Coruña.  
Edificio Universitario de Oza, s/n.  
15006 Oza. A Coruña.  
E-mail: beatriz.romero@udc.es

Recibido: 6-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 23-X-2013.  
Aceptado: 5-XI-2013.

## IMPORTANCE OF NUTRITIONAL TREATMENT IN THE INFLAMMATORY PROCESS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS; A REVIEW

### Abstract

**Introduction:** Clinical characteristics of rheumatoid arthritis (AR) justify its multidisciplinary approach, within which nutritional intervention is included. Certain nutritional components influence the cellular metabolism and interfere in the pathological inflammatory process, so that they may act as coadjutant in the treatment of many inflammatory diseases, among which AR is included.

**Aim:** To analyze the evidence related to the therapeutic effects of the polyunsaturated fatty acids, mediterranean diet, olive oil and certain antioxidant nutrients, on chronic inflammation and AR symptomatology.

**Methods:** Non-Systematic revision in Cochrane, Pubmed, Scopus, Sportdiscus and Amed, from 2003 to March 2013, and subsequent applications of inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Evidence on polyunsaturated fatty acids suggests that they produce clinical improvement and inhibitory effects over the AR inflammatory response. As regards the mediterranean diet, evidence points out that it decreases both pain and disease activity. In the case of the olive oil, although there are not enough studies, some effects are observed such as inflammatory markers reduction and oxidative stress inhibition. Finally, limited and contradictory evidence is found regarding the effectiveness of antioxidants.

**Conclusion:** There exist studies which suggest that some dietetic elements (polyunsaturated fatty acids, mediterranean diet and antioxidants) have anti-inflammatory effects and decrease AR disease activity. More studies are required to empower the results on those aspects where evidence is still non conclusive.

(Nutr Hosp. 2014;29:237-245)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7067

Key words: Rheumatoid arthritis. Unsaturated fatty acids. Mediterranean diet. Olive oil. Antioxidants.

## Introducción

La Sociedad Española de Reumatología estima que la prevalencia de la artritis reumatoide (AR) en España es del 0,5%, similar a la de otros países europeos, y es más frecuente en mujeres, con una proporción 2-3:1<sup>1</sup>. La prevalencia aumenta con la edad de tal forma que el 80% de todos los pacientes inician la enfermedad entre los 35 y 50 años de edad<sup>2</sup>.

Los pacientes con AR presentan un estado inflamatorio crónico, de etiología desconocida, que afecta generalmente de forma simétrica a las articulaciones diartrodiales. Dicha enfermedad tiene, en ocasiones, un componente extraarticular, afectando a diversos órganos y sistemas. El deterioro progresivo, articular o extraarticular, acaba provocando que estos pacientes presenten deformidad, dolor, incapacidad funcional y disminución de la expectativa de vida<sup>1</sup>. Estas características justifican su abordaje multidisciplinar, que engloba el tratamiento médico, el tratamiento fisioterápico y otro grupo de métodos dentro del que se incluyen las medidas dietéticas<sup>2</sup>. Los diferentes tratamientos utilizados para su abordaje están dirigidos fundamentalmente a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con el objetivo de mitigar los síntomas y signos de la enfermedad<sup>2</sup>.

La intervención nutricional puede ser utilizada como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria tales como la artritis reumatoide<sup>3</sup>. En concreto, se ha demostrado que los lípidos pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria debido a sus implicaciones en el metabolismo celular y a su capacidad para interferir en el proceso inflamatorio patológico<sup>3,4</sup>.

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación destacan los eicosanoides, que son productos derivados fundamentalmente de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 y n-6) y más concretamente del ácido araquidónico (AA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA), y cuya formación depende de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta ingerida<sup>3,5,6</sup>. El AA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-6), considerado pro-inflamatorio, compite por las enzimas implicadas en su metabolismo con el EPA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-3) considerado menos inflamatorio e incluso anti-inflamatorio. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie dando como resultado moléculas con una actividad proinflamatoria bastante elevada o con una actividad inflamatoria menor<sup>7,8</sup>.

A su vez, otros aspectos de la nutrición como el seguimiento de la dieta mediterránea<sup>9</sup>, o el consumo de aceite de oliva<sup>10</sup>, se han estudiado y relacionado con la artritis reumatoide. El interés de éstos deriva fundamentalmente de su alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria<sup>10,11</sup>.

## Objetivos

Los objetivos de este estudio han sido analizar la evidencia disponible sobre los efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados en el estado inflamatorio crónico y en la sintomatología que presentan los pacientes con AR y, analizar la evidencia sobre los beneficios de la dieta mediterránea, del aceite de oliva y de ciertos nutrientes antioxidantes en estos pacientes.

## Métodos

Para llevar a cabo esta revisión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Cochrane, Scopus, Sportdiscus y Amed, entre los meses de febrero y marzo de 2013. Las palabras clave utilizadas han variado en función de la base de datos consultada (fig. 1) pero han sido, fundamentalmente, *artritis reumatoide* (en español e inglés), *unsaturated fatty acids*, *omega-3 fatty acids*, *omega-6 fatty acids*, *mediterranean diet*, *olive oil*, *antioxidants* y *chronic inflammation*.

Como criterios de inclusión se establecieron que los artículos estuviesen escritos en castellano o en inglés; que recogieran, bien en el título o bien en el resumen, términos relacionados con la alimentación y la AR o la inflamación crónica; y que se hubiesen publicado entre enero del 2003 y marzo de 2013 (abarcando un periodo de 10 años). Además, los artículos debían responder a los siguientes tipos de publicación: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis, guías de práctica clínica, revisiones y revisiones sistemáticas. En cuanto a los criterios de exclusión, se rechazaron los artículos publicados en revistas no indexadas por el ISI Journal Citation Report. Se excluyeron, asimismo, los artículos en los que se hacía referencia a patología reumática diferente a la AR, y aquellos artículos que una vez leídos no respondían a los objetivos de esta revisión.

Tras aplicar estos criterios, se obtuvieron un total de 589 artículos, de los que se seleccionaron 39. La figura 1 muestra el algoritmo de búsqueda, con el número de artículos identificados y las palabras clave utilizadas, según la base de datos consultada.

## Resultados y discusión

A partir del análisis de los artículos seleccionados, cuyo resumen según temática y tipo de estudio se presenta en la tabla I, se ha buscado responder a los objetivos planteados en este trabajo. En primer lugar se ha expuesto la evidencia existente sobre el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en los mediadores químicos de la inflamación. De esta manera se fundamentan los efectos terapéuticos que los AGPI tienen en la AR. A continuación se ha analizado un segundo grupo de artículos relacionados con la influencia de la

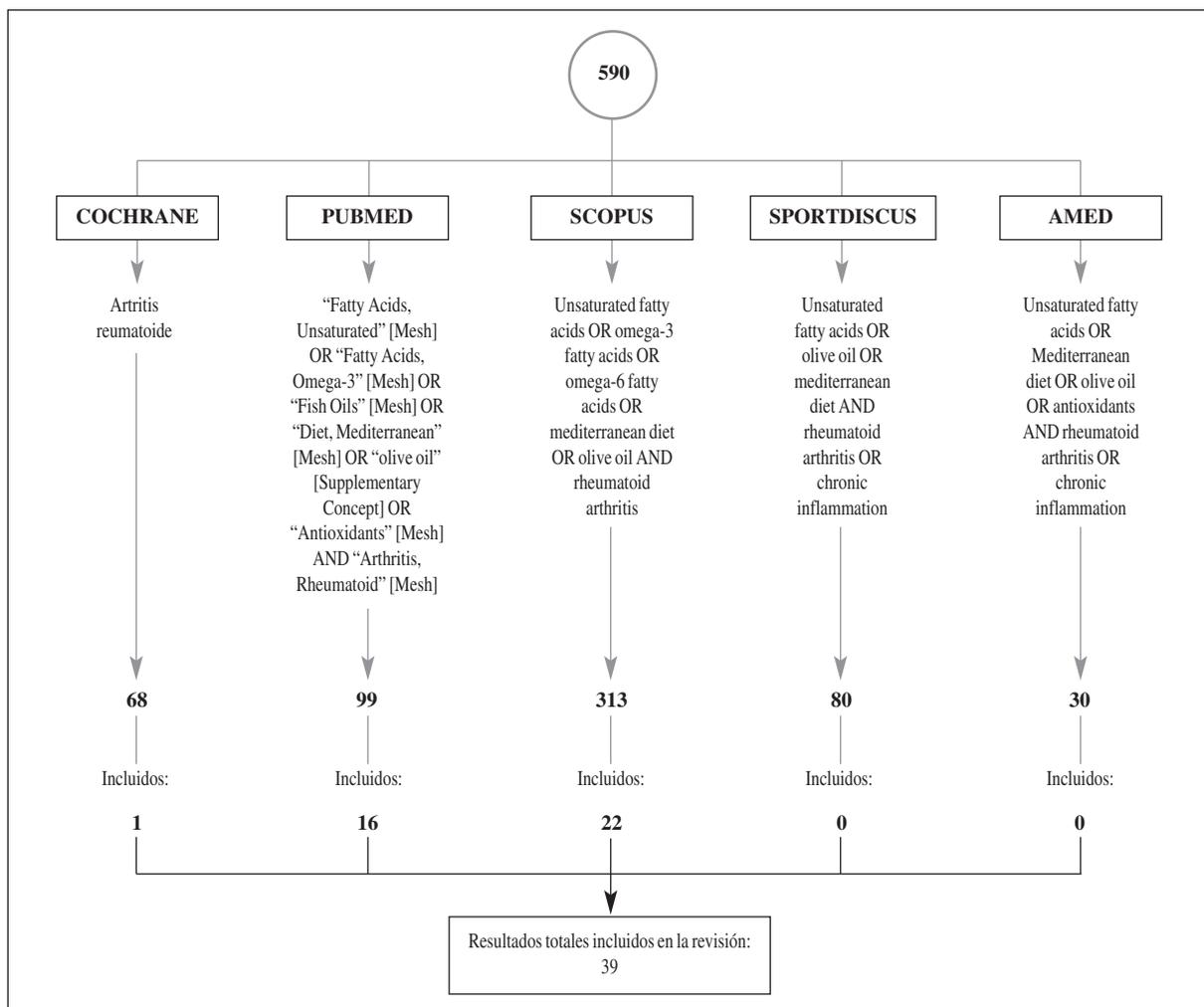


Fig. 1.—Algoritmo de la búsqueda bibliográfica.

dieta mediterránea sobre la AR, y en tercer lugar se ha intentado establecer si existe una relación terapéutica entre el consumo de antioxidantes y esta enfermedad.

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

Los ácidos grasos esenciales (n-3 y n-6) pueden actuar como precursores de mediadores químicos de la inflamación, conocidos como eicosanoides, tales como las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos, todos ellos con propiedades pro- o anti-inflamatorias. Dependiendo del ácido graso precursor, bien del AA (derivado de los ácidos grasos n-6) o bien del EPA (derivado de los ácidos grasos n-3) y de la célula donde se metabolizan se sintetizan eicosanoides de una u otra serie<sup>3,5</sup>.

Las células inflamatorias contienen una elevada proporción de AA, siendo éste el substrato mayormente utilizado para la síntesis de ciertos eicosanoides consi-

derados proinflamatorios, como las prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y los leucotrienos B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)<sup>12</sup>. Las PGE<sub>2</sub> inducen la producción de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos causando dolor y vasodilatación mientras que los LTB<sub>4</sub> son un potente agente quimiotático para leucocitos y activador de neutrófilos dando lugar al factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ), a la interleuquina 1 (IL-1) o a la interleuquina 6 (IL-6) por parte de los macrófagos<sup>7</sup>. Sin embargo, los eicosanoides derivados del EPA (n-3) son considerados menos inflamatorios e incluso antiinflamatorios, si se comparan con los derivados del AA. Estos eicosanoides dan lugar a leucotrienos de la serie 5 (LTB<sub>5</sub>) (considerados de 10 a 100 veces menos potentes como agente quimiotático de neutrófilos que el LTB<sub>4</sub>), y a prostaglandinas de la serie 3 (PGE<sub>3</sub>)<sup>7</sup>. Dado que el AA y el EPA son homólogos y utilizan las mismas vías metabólicas (ciclooxigenasa (COX) y 5-lipoxigenasa (5-LPOX)), el EPA actúa como inhibidor competitivo del AA<sup>8</sup>, y por lo tanto, al aumentar su proporción en las células inflamatorias se reducen consecuentemente los eicosanoides derivados del AA (PGE<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub>)<sup>7</sup>. En esta línea, Hurst y cols.<sup>13</sup>

**Tabla I**  
Estudios obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda según temática y tipo de estudio

Temática de los estudios	Tipo de estudio		
	Ensayos clínicos aleatorizados	Revisiones sistemáticas	Revisiones no sistemáticas
Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados en la artritis reumatoide	Galarraga y cols., 2008 <sup>5</sup> Caughey y cols., 2010 <sup>14</sup> Moghaddami y cols., 2007 <sup>16</sup> Remans y cols., 2004 <sup>17</sup> Dawczynski y cols., 2009 <sup>20</sup> Hayashi y cols., 2012 <sup>29</sup> Berbet y cols., 2005 <sup>30</sup>	Miles y Calder, 2012 <sup>6</sup> Godberg y Katz, 2007 <sup>21</sup>	Wall y cols., 2010 <sup>7</sup> James y cols., 2010 <sup>8</sup> Calder y cols., 2008 <sup>12</sup> Hurst y cols., 2010 <sup>13</sup> Yacobian y Serhan, 2007 <sup>15</sup> Oh, 2005 <sup>18</sup> Covington, 2004 <sup>19</sup> Lee y Surh, 2012 <sup>22</sup> Ruggiero y cols., 2009 <sup>23</sup> Galli y Calder, 2008 <sup>24</sup> Cleland y cols., 2006 <sup>25</sup> Cleland y cols., 2003 <sup>26</sup> James y cols., 2003 <sup>27</sup> Sidhu, 2003 <sup>28</sup> Stamp y cols., 2005 <sup>31</sup> Lucas y cols., 2011 <sup>40</sup>
Efectos de la dieta mediterránea en la artritis reumatoide	MacKellar y cols., 2007 <sup>9</sup> Sköldstam y cols., 2003 <sup>33</sup> Abendroth y cols., 2010 <sup>34</sup> Michalsen y cols., 2005 <sup>35</sup> Hagfors y cols., 2005 <sup>36</sup>	Smedslund y cols., 2010 <sup>37</sup> Hagen y cols., 2009 <sup>38</sup> Serra-Majem y cols., 2006 <sup>39</sup>	Waterman y cols., 2007 <sup>41</sup>
Efectos de los antioxidantes en la artritis reumatoide	Jaswal y cols., 2003 <sup>11</sup> Hagfors y cols., 2003 <sup>32</sup> Bae y cols., 2009 <sup>44</sup>	Canter y cols., 2007 <sup>43</sup>	Calder y cols., 2009 <sup>4</sup>

concluyen que la enzima COX-2 es clave en la respuesta inflamatoria y que el EPA es capaz de reducir la expresión genética de dicha enzima, disminuyendo así su actividad (evaluada mediante los niveles de PGE<sub>2</sub> producidos). Se ha demostrado a su vez que la supresión de la actividad de la COX mediante paracetamol mejora con la ingesta de aceite de pescado, de forma que aquellos pacientes con mayor contenido plasmático de EPA presentan un mayor grado de inhibición de las citoquinas PGE<sub>2</sub> y de los tromboxanos B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) a nivel plasmático en comparación con aquellos pacientes con bajo contenido de EPA<sup>14</sup>.

Se ha descrito asimismo la importancia de la síntesis de supresores lipídicos de la inflamación a partir de los ácidos grasos n-3 (resolvinas)<sup>8,12</sup>. Esta línea de investigación sugiere que los ácidos grasos n-3, tanto el EPA como el ácido docosahexaenoico (DHA), ejercen acciones beneficiosas en humanos mediante la biosíntesis de potentes mediadores resolutivos de la inflamación<sup>15</sup>. Tanto el EPA como el DHA causan además una inhibición significativa de los receptores para el factor de necrosis tumoral e inhiben la habilidad del AA para regular dichos receptores, sugiriendo que éste es el principal efecto de los ácidos grasos n-3 sobre la respuesta inflamatoria<sup>16</sup>.

En línea con los efectos citados previamente cabe destacar el estudio clínico de Remans y cols.<sup>17</sup>, en el que constatan un aumento significativo de los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) plasmáticos tras una suplementación con AGPI durante 4 semanas, así como una disminución significativa del AA.

mentación con AGPI durante 4 semanas, así como una disminución significativa del AA.

Diversos estudios, de los que destacan dos revisiones y un ensayo clínico, concluyen que para que se produzca una disminución de los mediadores inflamatorios, tiene que ocurrir que el aumento de ácidos grasos n-3 se acompañe de una reducción en la ingesta de ácidos grasos n-6. Y, que una reducción en la ingesta de AA es el requisito previo para obtener un efecto antiinflamatorio a través del consumo de ácidos grasos n-3<sup>18-20</sup>.

#### *Efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados en la artritis reumatoide*

Numerosos estudios ponen de manifiesto los beneficios clínicos de los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) en los pacientes con artritis reumatoide aunque la evidencia, tal como constata esta revisión, no permite establecer conclusiones definitivas (tabla II).

En los estudios en los que utilizan la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (mayoritariamente ácidos grasos n-3) los autores concluyen que, entre los efectos terapéuticos encontrados, destacan fundamentalmente la reducción en el consumo diario de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la disminución del dolor<sup>5</sup>. No obstante, también se describe la ausencia de beneficios clínicos significativos tras aplicar dicha suplementación en varios ensayos clínicos<sup>17,20</sup>.

**Tabla II**  
*Características principales de los ensayos clínicos sobre ácidos grasos poliinsaturados*

<i>Estudio</i>	<i>ISI/JCR</i>	<i>N</i>	<i>Intervención</i>	<i>Resultados</i>
Galarraga y cols., 2008 <sup>5</sup>	FI: 4,212 Cuartil: Q1	97	Pacientes con AR se dividieron de forma aleatoria en: grupo de intervención (recibieron cápsulas de aceite de hígado de bacalao que contenían 2,2 g de EFAs) y grupo placebo (cápsulas idénticas llenas de aire).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría estadísticamente significativa en la EVA en el grupo de intervención a los 9 meses.</li> <li>- 19 individuos del grupo de intervención y 5 del grupo placebo disminuyeron un 30% el requerimiento diario de AINES a los 9 meses, sin empeoramiento de la enfermedad.</li> </ul>
Caughey y cols., 2010 <sup>14</sup>	FI: 2,093 Cuartil: Q2	19	Pacientes con AR se dividieron en dos grupos (nivel bajo o alto de EPA en plasma) tras administrar una preparación con alto contenido en aceite de pescado (2,7 g de EPA y 1,8 g de DHA) y una preparación con bajo contenido en este mismo. Además, ambos grupos son tratados con paracetamol en similares cantidades.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de alto nivel de EPA: el paracetamol disminuye la síntesis de PGE<sub>2</sub> en un 62% mediante la inhibición de la COX-2.</li> <li>- Grupo de bajo nivel de EPA: el paracetamol disminuye la síntesis de PGE<sub>2</sub> en un 31% mediante la inhibición de la COX-2.</li> <li>- La síntesis de TXB<sub>2</sub> se redujo en un 52% en el grupo de alto nivel y en un 22% en el grupo de bajo nivel de EPA.</li> <li>- La inhibición de PGE<sub>2</sub> y de TXB<sub>2</sub> fue estadísticamente significativa entre ambos grupos.</li> </ul>
Moghaddami y cols., 2007 <sup>16</sup>	FI: 7,477 Cuartil: Q1	-	Se aislaron neutrófilos y primero se estimularon con EPA o DHA y posteriormente con AA. A los 30 minutos se midió la expresión del receptor del FNT I y II.	El EPA y el DHA inhiben significativamente los receptores para el FNT y la habilidad del AA para regular dichos receptores.
Remans y cols., 2004 <sup>17</sup>	FI: 2,756 Cuartil: Q2	66	Pacientes con AR se dividieron de forma aleatoria en: grupo de intervención (suplementados con ácidos grasos n-3 (EPA y DHA), ácidos grasos n-6 (ácido $\alpha$ -linolénico) y micronutrientes) y grupo placebo (bebida con idéntico sabor, color y olor).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el grupo de intervención hubo un aumento significativo de los ácidos grasos n-3 (EPA, DHA y DPA). No hubo cambios en los niveles de ácidos grasos n-6; y las concentraciones plasmáticas de AA disminuyeron significativamente.</li> <li>- Los cambios en las concentraciones de EPA se correlacionaron inversamente con el AA y positivamente con el DPA y el DHA.</li> <li>- En el grupo de intervención aumentaron las vitaminas C y E y disminuyeron en el placebo.</li> <li>- El DAS28 mejoró significativamente en ambos grupos.</li> </ul>
Dawczynski y cols., 2009 <sup>20</sup>	FI: 3,302 Cuartil: Q1	45	Pacientes con AR divididos en 2 grupos (doble ciego cruzado). Período de intervención: 40 g/d de grasa en forma de productos lácteos; una dosis diaria de ácidos grasos n-3 (1,1 g de ácido $\alpha$ -linolénico, 0,7 g de EPA, 0,1 g de DPA y 0,4 g de DHA) y 50 mg/d de AA. Período placebo: productos lácteos con contenido en grasa comparables y 70 mg/d de AA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el grupo de intervención se observó un incremento significativo del ácido <math>\alpha</math>-linolénico, EPA, DPA y DHA en plasma, así como una disminución significativa de la ratio AA:EPA.</li> <li>- No hubo cambios significativos en la PCR ni en la ESR en ninguno de los grupos.</li> <li>- No hubo mejoría significativa en el número de articulaciones dolorosas ni inflamadas, ni en la rigidez matutina ni en el DAS28.</li> </ul>
Hayashi y cols., 2012 <sup>29</sup>	FI: 2,859 Cuartil: Q2	37	Pacientes con AR se dividieron en 2 grupos según la actividad de la enfermedad medida con el DAS28 (alta o baja según > o < de 3,2 respectivamente).	El FFQ muestra una correlación negativa, significativa, entre la ratio ácidos grasos monoinsaturados: ácidos grasos totales y el DAS28, PCR y ESR. Junto con una correlación positiva entre la ratio n-6:n-3 y el nivel de FNT- $\alpha$ .
Berbet y cols., 2005 <sup>30</sup>	FI: 2,859 Cuartil: Q2	55	Pacientes con AR se dividieron de forma aleatoria en 3 grupos. G1: placebo (aceite de soja); G2: 3 g/d de aceite de pescado (ácidos grasos n-3); G3: 3 g/d de aceite de pescado y 6,8 g/d de ácido oleico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría estadísticamente significativa en G2 y G3 comparados con G1 en: rigidez matutina, intensidad del dolor articular, fuerza de agarre, aparición de fatiga e índice Ritchie's, con mejora más rápida en el G3 en las 3 primeras mediciones.</li> <li>- Mejoría significativa en la evaluación global del paciente en G3 respecto al G1 y G2.</li> <li>- Mejoría significativa en la evaluación global de los pacientes del G2 con respecto a los del G1.</li> <li>- Descenso significativo del factor reumatoideo en G3 comparado con G1.</li> </ul>

FI: Factor de impacto; AR: Artritis reumatoide; EFAs: Ácidos grasos esenciales; EVA: Escala Visual Analógica; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosahexaenoico; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandinas E<sub>2</sub>; COX-2: Ciclooxigenasa 2; TXB<sub>2</sub>: Tromboxanos B<sub>2</sub>; AA: Ácido araquidónico; FNT: Factor de necrosis tumoral; DPA: Ácido docosapentaenoico; DAS28: Disease Activity Score 28; PCR: Proteína C reactiva; ESR: Tasa de sedimentación eritrocitaria; FFQ: Cuestionario de frecuencia de alimentos.

A pesar de esta discrepancia, los principales resultados encontrados a partir de las revisiones sistemáticas que analizan los efectos terapéuticos de la suplementación con ácidos grasos n-3 en pacientes con artritis reumatoide evidencian una reducción del dolor, del número de articulaciones dolorosas y/o inflamadas, de la rigidez matutina y una disminución en la ingesta de AINEs<sup>6,21</sup>. De la misma manera, la mayoría de las revisiones no sistemáticas refuerzan tales hallazgos y concluyen que los ácidos grasos n-3 aportan beneficios clínicos en estos pacientes<sup>4,8,12,13,15,18,19,22-28</sup>.

En relación al consumo de aceite de pescado y su repercusión en la artritis reumatoide, un estudio afirma que aquellos pacientes que consumen una proporción de aceite de pescado (fuente de n-3) significativamente menor y una mayor cantidad de grasas vegetales (ricas en n-6) presentan mayores índices de actividad de la enfermedad<sup>29</sup>. A su vez, otro estudio en el que se evalúa la eficacia del aceite de oliva y el aceite de pescado administrados de forma conjunta comparándolo con la suplementación única de aceite de pescado, obtienen una mejoría clínica significativa y precoz y una disminución del factor reumatoide en el primer grupo<sup>30</sup>.

En cuanto a la dosis de AGPI necesaria para la obtención de efectos antiinflamatorios y beneficios clínicos, ésta no está ampliamente establecida. En este sentido, hay estudios que afirman que se necesitan al menos 2 g/d<sup>22</sup>, otros autores que un mínimo de 3 g/d<sup>19</sup>, o que se requiere la liberación de 2,7 g o más de ácidos grasos n-3<sup>25</sup>. De forma general, la revisión de Oh<sup>18</sup> establece que la dosis óptima se encuentra entre 2,6 y 6 g/d y la de Hurst y cols.<sup>13</sup> que la dosis está en el rango de 1 a 7 g/d. A su vez, Stamp y cols.<sup>31</sup> recomiendan, para obtener un efecto antiinflamatorio, una dosis de aceite de pescado que contenga entre 2,7 y 4 g/d de EPA y DHA, junto con consejos para evitar alimentos ricos en ácidos grasos n-6 y aumentar los n-3 en la dieta básica.

#### *Efectos terapéuticos de la dieta mediterránea en pacientes con artritis reumatoide*

La dieta mediterránea se caracteriza por un alto contenido de frutas, vegetales, legumbres y grasas insaturadas (especialmente aceite de oliva), un contenido moderado de pescado y un bajo contenido de productos lácteos y carne roja<sup>9</sup>. Los componentes principales de dicha dieta (vitamina C y E, carotenoides y polifenoles) poseen una alta capacidad antioxidante<sup>32</sup>.

En pacientes con AR se encuentra que el sistema de defensa antioxidante está comprometido y esto se evidencia por un incremento en las concentraciones de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo) y por un descenso en las concentraciones de antioxidantes (glutatión, tioles, vitamina C)<sup>11</sup>.

La efectividad de la dieta mediterránea en pacientes con AR se ha evaluado en varios ensayos y revisiones aunque la evidencia todavía es inconclusa (tabla III). No obstante, varios estudios consideran que aporta benefi-

cios clínicos en esta patología. En concreto, la evidencia obtenida a partir de los ensayos clínicos revisados permite afirmar que los principales beneficios clínicos de la dieta mediterránea en la AR están relacionados con el dolor<sup>9,33,34</sup>, la rigidez matutina<sup>9,33</sup>, el número de articulaciones inflamadas<sup>33</sup>, una mejora de la percepción de salud de los pacientes (medida a través de cuestionarios como el SF-36 y el HAQ)<sup>33</sup>, y una disminución de la actividad de la enfermedad (valorada mediante escalas tipo EVA<sup>9,33</sup>, o el cuestionario DAS28<sup>33-36</sup>).

En línea con estos hallazgos se encuentran las conclusiones de las revisiones sistemáticas identificadas tras la estrategia de búsqueda utilizada. En estas revisiones se afirma que la dieta mediterránea reduce el dolor<sup>37-39</sup>, y produce una mejora en la función física<sup>39</sup>.

En cuanto a la disminución de marcadores inflamatorios, tales como los niveles de proteína C reactiva (PCR), de IL-6 o de la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR), en pacientes con AR que siguen una dieta mediterránea, la evidencia no es unánime ya que algunos autores hablan de una disminución de los niveles de PCR<sup>33</sup>, mientras que otros no encuentran diferencias en tales niveles, ni en los de IL-6<sup>9</sup>.

También se ha encontrado evidencia contradictoria en relación a la concentración de ácidos grasos plasmáticos. Mientras que unos autores encuentran que no se modifican con la dieta mediterránea<sup>34</sup>, otros constataron un aumento en el porcentaje de ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) y una disminución simultánea de los ácidos grasos n-6 (ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico)<sup>36</sup>.

Por otra parte, la adherencia a este tipo de dieta demuestra ser significativa en la mayoría de los grupos experimentales en los que se aplica<sup>9,36</sup>.

#### *Efectos terapéuticos del ácido oleico en la artritis reumatoide*

En relación al aceite de oliva, se ha descrito que presenta propiedades antiinflamatorias y antioxidantes<sup>33,40</sup>. Los principales componentes activos del aceite de oliva son el ácido oleico (perteneciente al grupo de ácidos grasos monoinsaturados), el escualeno y los componentes fenólicos<sup>41</sup>.

Aunque la relación entre el aceite de oliva y la AR no está ampliamente demostrada, los ensayos clínicos revisados permiten vislumbrar ciertos efectos terapéuticos en pacientes con esta patología. Entre ellos, destacan una reducción de los niveles de marcadores inflamatorios en sangre<sup>24</sup>, y la inhibición del estrés oxidativo<sup>41</sup>. Son varios los autores que sugieren que los efectos beneficiosos atribuidos al aceite de oliva e incluso a la dieta mediterránea pueden ser derivados de las propiedades antioxidantes de los componentes fenólicos que presenta el aceite<sup>10,41</sup>.

De hecho, existe una línea de investigación relacionada con los componentes fenólicos del aceite de oliva virgen (AOV) en la que se analizan éstos como posibles agentes contra enfermedades inflamatorias<sup>40</sup>. La

**Tabla III**  
*Características principales de los ensayos clínicos consultados sobre la dieta mediterránea*

<i>Estudio</i>	<i>ISI/JCR</i>	<i>N</i>	<i>Intervención</i>	<i>Resultados</i>
MacKellar y cols., 2007 <sup>9</sup>	FI: 8,727 Cuartil: Q1	130	Grupo de intervención: 75 mujeres asistieron durante 6 semanas a cursos de cocina sobre dieta mediterránea (DM). Recibieron información escrita. Grupo control: 55 mujeres recibieron información sobre alimentación saludable.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A los 6 meses, mejora significativa en la evaluación global del paciente, en la intensidad del dolor y en el HAQ.</li> <li>- Sin cambios en las medidas de laboratorio (ESR, PCR e IL-6).</li> <li>- El FFQ muestra un incremento significativo en el consumo semanal de fruta, verdura y legumbres.</li> </ul>
Sköldstam y cols., 2003 <sup>33</sup>	FI: 8,727 Cuartil: Q1	51	Grupo de intervención: recibe alimentación según dieta mediterránea, clases de cocina sobre esta dieta y recetas. Grupo control: alimentación ordinaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el grupo de intervención desciende el dolor y la rigidez matutina a las 3 semanas.</li> <li>- A las 12 semanas se reduce, de forma significativa, el DAS28, el HAQ, el recuento de articulaciones inflamadas, la PCR, el dolor medido con la EVA, y mejora el SF-36 en 2 dimensiones.</li> </ul>
Abendroth y cols., 2010 <sup>34</sup>	FI: 1,652 Cuartil: Q2	50	Grupo 1: sometidos a ayuno 7 días, con una ingesta máxima de 300 kcal/d. Consumo libre de té, 200 ml de zumo de frutas al día, sopa de verduras y 2-3 l de líquido al día. Grupo 2: DM normocalórica (2.000 kcal/d) compuesta de 7 porciones de fruta y verduras diarias, abundante pan, pasta y arroz integrales, 2 raciones de pescado a la semana y consumo exclusivo de aceite de oliva y canola.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos grupos mejoran significativamente el DAS28 y el dolor de manera gradual, pero más significativamente el G1.</li> <li>- En el G1 mejora más la puntuación del SF-36, pero no de manera estadísticamente significativa.</li> </ul>
Michalsen y cols., 2005 <sup>35</sup>	FI: 2,241 Cuartil: Q2	51	Los pacientes pudieron elegir el grupo de tratamiento: Grupo DM: 2 semanas (2.000 kcal/d) compuesta de 7 porciones de fruta y verduras diarias, abundante pan, pasta y arroz integrales, 2 raciones de pescado a la semana y consumo exclusivo de aceite de oliva y canola. Grupo de ayuno modificado 8 días: (Abendroth A y cols., 2010 <sup>34</sup> ).	La actividad de la enfermedad (DAS28) disminuye en ambos grupos, pero más significativamente en el grupo de ayuno.
Hagfors y cols., 2005 <sup>36</sup>	FI: 3,156 Cuartil: Q2	56	Grupo control: dieta habitual. Grupo experimental: DM, consumo de grandes cantidades de verduras, frutas, cereales y pescado (sobre todo con alto contenido en ácidos grasos n-3), nueces y semillas con alto contenido en ácido $\alpha$ -linolénico, carne de ave de corral, pescado y platos vegetarianos. Uso exclusivo de aceite de oliva y canola. Se aconsejó el uso de té verde y negro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el grupo de DM se constata un aumento del porcentaje total de n-3 y una disminución en el porcentaje total de n-6. Disminuye la ratio n-6:n-3. No hay cambios en el grupo control.</li> <li>- El DAS28 mejora en 15 de los 26 individuos del grupo DM.</li> </ul>

FI: Factor de impacto; DM: Dieta mediterránea; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ESR: Tasa de sedimentación eritrocitaria; PCR: Proteína C reactiva; IL-6: Interleuquina 6; FFQ: Cuestionario de frecuencia de alimentos; DAS28: Disease Activity Score 28; EVA: Escala Visual Analógica; SF-36, Short Form-36 Health Survey.

fracción fenólica del AOV es compleja y heterogénea por lo que se plantea como probable que sean sus múltiples componentes o la interacción entre ellos los responsables de su acción antiinflamatoria. Aun así, la similitud entre el ibuprofeno y el AOV ha llevado al descubrimiento de un componente concreto con acción antiinflamatoria: el oleocantal<sup>40</sup>. Aunque el oleocantal constituye solamente el 10% de la fracción fenólica del AOV, su concentración es tal que permite asignarle efectos fisiológicos. Entre tales efectos destacan la capacidad del oleocantal para reducir la producción de nitrato a nivel celular en los condrocitos y su capacidad

para modular la síntesis de prostaglandinas por inhibición de las enzimas COX<sup>42</sup>. No obstante, tal como señala Lucas y cols.<sup>40</sup>, las propiedades biológicas de un solo componente fenólico deben ser consideradas en el contexto de su absorción y de su interacción con otros componentes alimentarios.

En pacientes con AR y osteoartritis (OA) es probable que el oleocantal ejerza una acción antiinflamatoria como consecuencia de dicha inhibición de enzimas COX<sup>40</sup>. A su vez, su ingesta a largo plazo parece atenuar la inflamación crónica y por tanto, reducir la incidencia de la AR<sup>40</sup>.

A los efectos antiinflamatorios de los componentes fenólicos habría que sumar aquellos que se obtienen a partir de los ácidos grasos monoinsaturados (presentes en el aceite de oliva como ácido oleico). Se ha demostrado que éstos reemplazan a los n-6 en las células y de esta manera se reduce la competición entre los ácidos grasos n-6 y los n-3 a favor de estos últimos<sup>41</sup>. Cabe mencionar el estudio de Berbert y cols.<sup>30</sup> en el que una suplementación conjunta de aceite de oliva y ácidos grasos n-3 produce un descenso significativo del factor reumatoideo.

#### *Efectos terapéuticos de los nutrientes antioxidantes en la artritis reumatoide*

En relación a los beneficios clínicos de los antioxidantes en la AR la evidencia todavía es limitada. En una revisión sistemática se concluye que no hay evidencia acerca de que la suplementación con selenio, vitamina A, C y E sean efectivas en el tratamiento de ningún tipo de artritis<sup>43</sup>; y en otra revisión no sistemática se afirma que existe evidencia limitada sobre los beneficios clínicos de los antioxidantes en la AR<sup>4</sup>.

No obstante, al analizar los ensayos clínicos identificados tras nuestra estrategia de búsqueda encontramos resultados contradictorios. Por ejemplo, en el estudio de Hagfors y cols.<sup>32</sup> si bien no obtienen cambios en los niveles de antioxidantes ni en la concentración de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo), sí establecen una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina A y la actividad de la enfermedad (medida a través del DAS28, y los niveles de ESR y de PCR), así como entre los niveles de vitamina C y de ESR y la funcionalidad medida con la escala HAQ. Asimismo, en otro estudio sí se obtiene un mayor aumento de los antioxidantes medidos en sangre y una marcada disminución del malondialdehído en el grupo de pacientes suplementados con vitamina A, E y C respecto de aquéllos que no fueron suplementados<sup>11</sup>. Por el contrario, Bae y cols.<sup>44</sup> no obtienen mejorías clínicas significativas (ni en el HAQ, ni en la intensidad del dolor) en el grupo suplementado con antioxidantes, ni tampoco cambios en la PCR ni en la concentración de citoquinas pro-inflamatorias.

#### **Conclusiones**

La presente revisión se ha efectuado siguiendo tres líneas principales de búsqueda de la información que abarcan la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados, la eficacia de la dieta mediterránea y del aceite de oliva, y la eficacia de los nutrientes antioxidantes en el estado inflamatorio y sintomatología de los pacientes con AR. La evidencia disponible acerca de la eficacia de los ácidos grasos n-3 demuestra que éstos son capaces de reducir la producción de mediadores de la inflamación, así como de inhibir la respuesta inflamatoria. Si bien, todavía no está claro la dosis y el tiempo necesario para obte-

ner beneficios clínicos, además de la verdadera acción de los ácidos grasos n-6 obtenidos a partir de la dieta. Sobre la dieta mediterránea, aunque la evidencia se podría considerar inconclusa, existen ya varios estudios que demuestran que tal dieta aporta beneficios clínicos en los pacientes con AR. Para el aceite de oliva, aunque el número de estudios sobre su relación con la AR es limitado, los ensayos clínicos revisados permiten apreciar ciertos efectos terapéuticos en pacientes con esta patología. En lo que respecta a la efectividad de los antioxidantes, la evidencia es contradictoria.

Se requieren más estudios para afianzar los resultados en aquellos aspectos donde la evidencia todavía es inconclusa.

#### **Agradecimientos**

La Facultad de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña ha sufragado el coste de la publicación de este artículo.

#### **Referencias**

1. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
2. Fauci, AS., Langford, CA. Harrison Reumatología. 16ª ed. McGraw-Hill - Interamericana; 2007.
3. 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.
4. 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.
5. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C y cols. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (5): 665-9.
6. 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): S171-84.
7. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010; 68 (5): 280-9.
8. James M, Proudman S, Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (3): 316-23.
9. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G y cols. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (9): 1239-43.
10. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, Di Majo D, Giammanco S, La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: Structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutrition Research Reviews* 2005; 18 (1): 98-112.
11. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin Chim Acta* 2003; 338 (1-2): 123-9.
12. Calder PC. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (4): 409-18.
13. Hurst S, Zainal Z, Caterson B, Hughes CE, Harwood JL. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids* 2010; 82 (4-6): 315-8.

14. Caughey GE, James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complement Ther Med* 2010; 18 (3-4): 171-4.
15. Yacoubian S, Serhan CN. New endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators: Implications for rheumatic diseases. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3 (10): 570-9.
16. Moghaddami N, Irvine J, Gao X, Grover PK, Costabile M, Hii CS y cols. Novel action of n-3 polyunsaturated fatty acids: Inhibition of arachidonic acid-induced increase in tumor necrosis factor receptor expression on neutrophils and a role for proteases. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (3): 799-808.
17. Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderlandin WM, Jongma A y cols. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (6): 839-45.
18. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18 (1): 28-36.
19. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70 (1): 133-40.
20. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Muller A, Eidner T, Vogelsang H y cols. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2009; 101 (10): 1517-26.
21. 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.
22. Lee H, Surh Y. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol* 2012; 84 (10): 1340-50.
23. Ruggiero C, Lattanzio F, Lauretani F, Gasperini B, Andres-Lacueva C, Cherubini A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and immune-mediated diseases: inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (36): 4135-48.
24. 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.
25. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: What the prescriber needs to know. *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8 (1): 202.
26. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003; 63 (9): 845-53.
27. James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68 (6): 399-405.
28. Sidhu KS. Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2003; 38 (3): 336-44.
29. Hayashi H, Sato K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M y cols. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2012; 28 (11-12): 1109-14.
30. Berbert AA, Kondo CRM, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21 (2): 131-6.
31. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35 (2): 77-94.
32. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition Journal* 2003; 2: 1-11.
33. Sköldstam 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.
34. 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.
35. Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, Backer M, Langhorst J, Schwickert M y cols. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med* 2005; 5: 22.
36. Hagfors L, Nilsson I, Sköldstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Metab* 2005; 2: 26.
37. Smedslund G, Byfuglien MG, Olsen SU, Hagen KB. Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (5): 727-35.
38. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006400. doi(1): CD006400.
39. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific Evidence of Interventions Using the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutr Rev* 2006; 64 (2): S27-S47.
40. 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.
41. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Alternative Medicine Review* 2007; 12 (4): 331-42.
42. Liang X, Wang Q, Shi J, Lokteva L, Breyer RM, Montine TJ y cols. The prostaglandin E2 EP2 receptor accelerates disease progression and inflammation in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64 (3): 304-14.
43. Canter PH, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: A systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2007; 46 (8): 1223-33.
44. Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 (1): 56-62.