



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

Estudio de la utilidad del aporte de ácidos grasos omega 3 en el control de la artritis reumatoide

Autora: Laura Sanz Olacia

D.N.I.: 47299724-V

Tutora: Rosa M Ortega Anta

Convocatoria: Junio de 2015.

<i>Índice</i>	Pág
Resumen	3
Introducción	3
• Definición y fisiopatología	3
• Parámetros para la evaluación de la enfermedad	3
• Tratamiento farmacológico convencional	6
• Influencia de la grasa alimentaria en procesos inflamatorios	6
• Metabolismo de las familias omega 3 y 6	7
• Ingestas de omega 3 y 6 en la población española.....	8
Antecedentes.....	8
• Influencia de AGPCL en la producción de eicosanoides	8
• Estudios en cultivos celulares, animales y humanos	9
• Estudios en modelos animales con artritis	9
Objetivos.....	10
Metodología.....	10
Resultados	12
• Resultados en parámetros de evaluación de la revisión (Calder 2012).....	12
• Resultados en el ensayo de Galarraga (2009)	13
• Resultados obtenidos en los tres meta- análisis previos	15
Discusión.....	15
• Subrayado de los resultados obtenidos	15
• Limitaciones de los ensayos	15
• Singularidad del ensayo de Galarraga (2009)	16
• Preocupación por los efectos adversos de los AINES	16
• Omega 3 en la frontera entre la nutrición y la farmacología	16
• Riesgos de ingesta de dosis muy elevadas de omega 3	17
Conclusión	17
Anexo	18
Bibliografía	20

Resumen:

Introducción y objetivos: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune que causa una gran incapacidad en los pacientes que la sufren. El tratamiento farmacológico convencional es de por vida y no está exento de efectos secundarios. Ante el conocimiento de la implicación de los omega 3 en procesos inflamatorios relacionados con la AR en muchos estudios celulares y animales, y la escasez de estudios en pacientes con la enfermedad de AR, nos planteamos estudiar una revisión de ensayos clínicos de dichos pacientes y conocer su eficacia clínica, su posible papel como “ahorradores de antiinflamatorios no esteroideos (AINES)” y las dosis diarias requeridas.

Metodología: Se estudió una revisión sistemática de 23 artículos publicados entre 1985 y 2009. En ellos, los pacientes recibieron aportes de omega 3 marinos variables (entre <1 g/día y 7 g/día) en un tiempo que osciló entre 4 y 52 semanas. Se analizaron diferentes parámetros que evalúan la enfermedad.

Resultados, discusión y conclusiones: Casi todos los ensayos mostraron algún beneficio en los parámetros que evalúan la enfermedad. Un ensayo reciente encontró que el 40% de los pacientes que iniciaron el ensayo pudieron disminuir en más de un 30% el consumo de AINES y de los que continuaron el ensayo, el 60% la disminuyeron. Por tanto, se confirma la eficacia clínica de los omega 3 en el tratamiento de la AR. Estos resultados ponen de relieve la conveniencia de estudiar en el futuro las dosis adecuadas en la AR, que garanticen una mejora en los parámetros clínicos y en la reducción del uso de AINES, sin que supongan riesgos para la salud.

Introducción:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria y de naturaleza autoinmune que afecta a articulaciones y huesos.¹ En esta enfermedad se produce una inflamación de la membrana sinovial de múltiples articulaciones que da lugar, por un lado, a la erosión de los huesos en contacto con dicha membrana y, por otro lado, al adelgazamiento progresivo del cartílago que puede llegar a desaparecer. Aunque no se conoce la causa, se han relacionado algunas regiones génicas con la enfermedad: la región Human leukocyte antigen DR (HLA-DR) es el factor de riesgo genético mayoritario y su función es presentar antígenos a los linfocitos T; y la región que codifica una variante de la proteína tirosina fosfatasa intracelular tipo 22 regula la actividad de los linfocitos T.¹ Se han relacionado también otras regiones génicas que se encargan de regular las diversas citoquinas.

Las lesiones articulares muestran infiltración de linfocitos T activados, macrófagos, linfocitos B que secretan anticuerpos en la membrana sinovial y hay proliferación de sinoviocitos. Estas células (fuentes de eicosanoides), y nuevos vasos sanguíneos forman un pannus.¹

Sobreexpresiones de mediadores inflamatorios como las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-21; factor de necrosis tumoral (TNF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF α) se han hallado en pacientes con artritis reumatoide.² Los sinoviocitos cultivados ex vivo producen espontáneamente estas citoquinas por periodos prolongados de tiempo.¹ Algunas de estas citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 tienden a ser osteoclastogénicas, y favorecen la resorción de los huesos. En estados patológicos como la artritis reumatoide, en el que la resorción ósea se ve favorecida a costa de la formación de hueso, los osteoblastos son superados en número por los osteoclastos. La osteoclastogénesis también se ve favorecida sobre la osteoblastogénesis por el medio inflamatorio.³

Existen además otros biomarcadores como el factor reumático (FR), factor anti-perinuclear (APF), anticuerpos anti-queratina y anti-filagrina; la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR).

En el año 1992 se celebró en Maastricht la primera conferencia Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT), donde expertos llegaron a un consenso sobre los mínimos parámetros a utilizar para evaluar a los enfermos con artritis reumatoide. Posteriormente el American College of Rheumatology (ACR), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la European Leagues Against Rheumatism (EULAR) y la International Leagues Against Rheumatism (ILAR) ratificaron estas recomendaciones. Se utilizan tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica cotidiana. En nuestro estudio se han empleado algunos de ellos:

Dentro de los parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria:

-Recuentos articulares. Se trata del recuento de al menos 28 articulaciones para evaluar el número de articulaciones dolorosas (sensibles) e inflamadas (tumefactas).

-Evaluación del dolor por el propio enfermo. Se recomienda el empleo de escalas numéricas que vayan del 0 (ningún dolor) al 10 (máximo dolor).

-Evaluación global de la enfermedad tanto desde el punto de vista del médico como desde la perspectiva del enfermo. Se recomienda también el uso de escalas numéricas que vayan del 0 (muy bien) al 10 (muy mal).

-Reactantes de fase aguda. Las pruebas de laboratorio incluirán los reactantes de fase aguda velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

-Índices de actividad compuestos

Los diferentes índices difieren entre ellos en el número de parámetros incluidos, así como en los métodos utilizados para su cálculo. Sus ventajas respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio.

El Disease Activity Score (DAS) incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), velocidad de sedimentación globular (VSG) y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP). Existen modificaciones del DAS, utilizando la PCR en vez de la VSG (Aletaha, 2006), que se han desarrollado para su uso en EC en los que la PCR se determina en laboratorios centrales.

Respecto a la evaluación de la discapacidad:

-Discapacidad física. La discapacidad funcional autopercibida atribuida a la enfermedad se evaluará mediante cuestionarios específicos previamente validados. El Health Assessment Questionnaire (HAQ) destaca por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas. Evalúa la capacidad para realizar actividades como vestirse, asearse, comer o caminar.

La evaluación de los enfermos con AR deberá incluir también una estimación continuada del pronóstico de la enfermedad. Se consideran factores predictivos de incapacidad funcional, erosiones radiológicas y/o mortalidad, y en consecuencia de mal pronóstico, los siguientes:

-Factores dependientes de la enfermedad, algunos son:

- FR positivo.
- N° elevado de articulaciones tumefactas.
- Elevación de los reactantes de fase aguda.
- HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1 sobre 3).

- Factores sociodemográficos
- Marcadores genéticos.
- Factores dependientes del tratamiento
- Factores psicológicos y sociales.

No existe cura para la AR. El tratamiento farmacológico convencional de la artritis reumatoide incluye dos grupos de fármacos:

Los que ofrecen alivio de los síntomas

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Incluye a los AINE tradicionales, los coxib y el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiinflamatorias.¹⁶ Su uso está asociado con efectos secundarios estomacales, cardíacos y renales^{4,5}.
- Analgésicos y corticoides, se deben tomar sólo por un corto tiempo y en dosis bajas cuando sea posible debido a sus efectos secundarios^{4,5}

Los que además modifican el curso de la enfermedad, son inmunosupresores:

- Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) presentan efectos secundarios serios⁴. Se utilizan el metotrexato, la leflunomida y la hidroxicloroquina. La sulfasalazina a veces se combina junto a metotrexato e hidroxicloroquina en la denominada terapia triple.⁵
- Los agentes biológicos; que aumentan el riesgo de sufrir infecciones a raíz de bacterias, virus y hongos, leucemia o linfoma, psoriasis y reacciones alérgicas.⁵ Son de administración subcutánea o intravenosa. Tipos:

- Fármacos anti TNF α : Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Certolizumab, Golimumab.
- Fármaco inhibidor de la coestimulación de linfocitos T: Abatacept.
- Fármaco deplecionador de células B: Rituximab.
- Fármaco antagonista del receptor de la IL-1: Anakinra.
- Fármaco que actúa bloqueando la IL- 6: Tocilizumab.

La grasa alimentaria influye en la modulación de las funciones inmunitarias y los procesos inflamatorios. La mayor parte del impacto se atribuye a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL),⁶ que engloban las familias n-6 y n-3. Los

AGPCL son ácidos grasos poliinsaturados con 20 a 24 átomos de carbono.⁶ Estos ácidos grasos naturales poseen una configuración cis y un número variable de dobles enlaces separados por un metileno. El ácido linoleico es el ácido graso esencial primario y precursor de otros miembros de la familia omega 6, mientras que el ácido linolénico lo es de la familia omega 3. El LA puede transformarse a ALA mediante una enzima ($\Delta 15$ -desaturasa) que sólo está presente en las plantas (Tabla 1). LA y ALA no pueden ser sintetizados de novo por los mamíferos y son por tanto ácidos grasos esenciales que se ingieren en la dieta. Las fuentes principales son la mayoría de aceites vegetales en el caso del LA y los aceites de lino, colza y soja para el ALA.

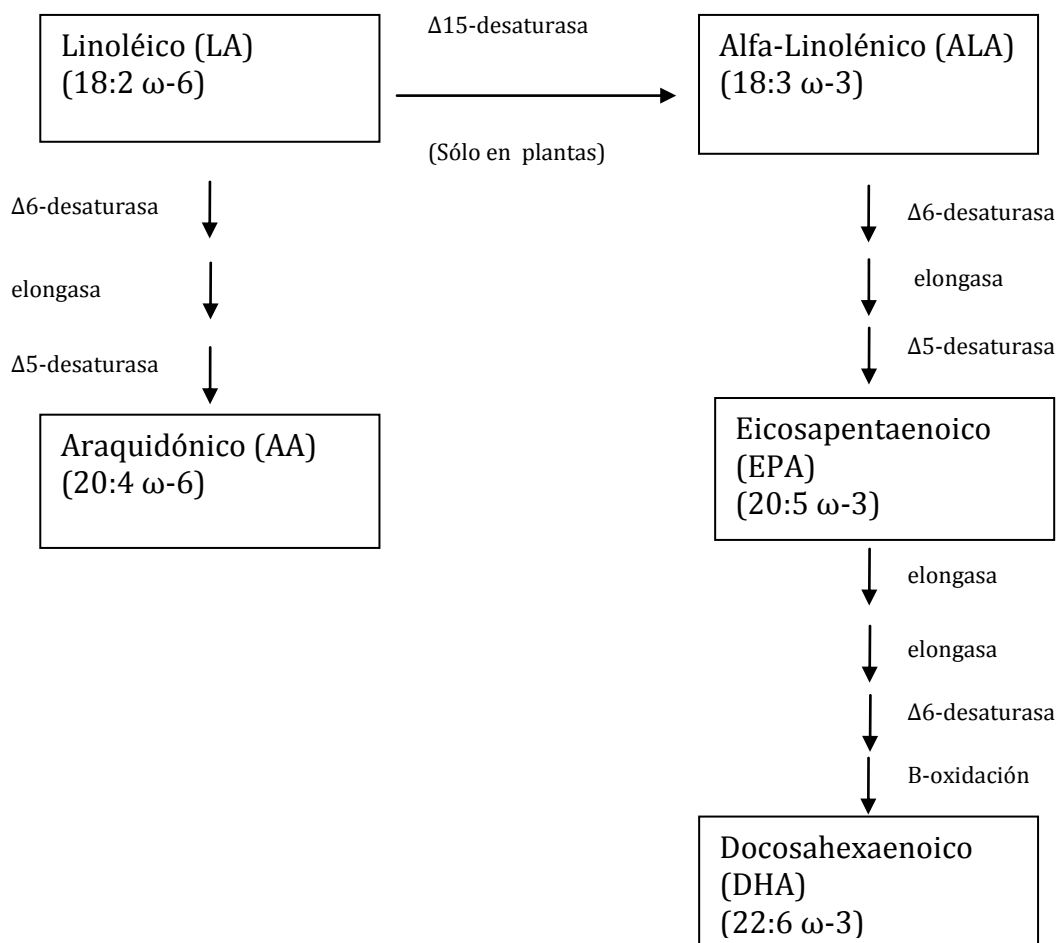


Tabla 1: Rutas metabólicas para la síntesis de AGPCL a partir de LA y ALA de la dieta.

Como en ambas cascadas de las series omega 3 y 6 participan las mismas enzimas, las dos series compiten por las transformaciones.⁶ La reacción de la enzima $\Delta 6$ desaturasa es la

limitante de la ruta y su sustrato preferido es el ALA. Sin embargo el LA es mucho más frecuente en las dietas occidentales, por tanto el metabolismo de los omega 6 es cuantitativamente el más importante.¹⁴ A pesar de que existe esta ruta biosintética, el rendimiento de la transformación es bajo y los niveles de EPA y DHA generados son insuficientes como para que el ALA los sustituya en la dieta.⁶ En el Anexo se añade también la transformación de AA, EPA y DHA en los eicosanoides respectivos.

En concreto en la población española, se ha estudiado la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6, considerando los objetivos nutricionales vigentes.¹⁵ Se obtuvo que el aporte de AGP es con frecuencia inferior al aconsejado para los ácidos grasos omega 3 ALA y EPA + DHA, mientras que los aportes insuficientes de omega 6 son mucho menos frecuentes. Respecto a las fuentes alimentarias, el pescado es una fuente muy importante de omega 3, mientras que grasas/aceites y carnes corresponden a más de la mitad del aporte de omega 6. Desde este estudio se sugirió la conveniencia de aconsejar el aumento en el consumo de pescado o alimentos enriquecidos con omega 3 para obtener beneficios nutricionales y sanitarios.

La composición de las membranas celulares puede variarse a través de la alimentación; según un estudio, la incorporación de EPA y DHA a leucocitos se inicia a los días, y se alcanza un máximo de concentración entre una y dos semanas después de ingerir estos ácidos grasos.¹

Antecedentes:

Los eicosanoides están entre los mediadores y reguladores más importantes de la inflamación.¹ Éstos incluyen prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT), ácidos hidroperoxitetraenoicos (HPETE), ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE) y lipoxinas.⁶ Los precursores de estas sustancias son principalmente el AA, EPA y DHA; que se encuentran formando parte de los fosfolípidos de las membranas celulares. Como las membranas contienen una proporción de AA mucho mayor que de EPA y DHA, el AA es el sustrato principal. Una vez liberados de las membranas por acción de la fosfolipasa A-2, los ácidos grasos libres son transformados por las enzimas COX y LOX. La COX presenta dos isoformas. La expresión de ambas isoformas está incrementada en el sinovio de pacientes con AR y en los tejidos de articulaciones de modelos de rata con artritis.¹ Los AINES actúan a este nivel, inhibiendo la

enzima ciclooxigenasa y tienen actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica, y son fármacos eficaces para tratar los síntomas de AR.

La ruta de síntesis a partir de AA da lugar a PGE₂, PGI₂, TXA₂, PGD₂, PGF₂alfa, LTB₄, LTC₄, LTD₄, 12-HETE, 15-HETE, lipoxina A y lipoxina B. Estos mediadores son en su mayoría proinflamatorios.

Derivan del EPA y DHA otros eicosanoides: PGE₃, PGI₃, TXA₃ con propiedades antiinflamatorias y antagonistas de los mediadores derivados del ARA; y docosanoides (resolvinas D y protectinas a partir de DHA y resolvinas E a partir de EPA) que presentan actividades antiinflamatorias, resolutorias de la inflamación e inmunomoduladoras.

Como decíamos anteriormente, a través de la dieta, puede modificarse la composición de los fosfolípidos de las membranas, modificándose también por tanto los eicosanoides producidos. En el Anexo se integran las vías metabólicas de los ácidos grasos y su transformación en los mediadores de la inflamación.

Otros aspectos de la inflamación importantes en la enfermedad de artritis en los que influyen los omega 3 son¹:

-Producción de citoquinas inflamatorias: En cultivos celulares y animales se observó disminución de la producción de TNF α , IL-1, IL-6 y en estudios en pacientes con AR, de TNF α , IL-1 β , IL-1 y del ligando del receptor asociado al factor nuclear kappa beta (RANKL). Éste último desempeña un papel importante en el proceso de osteoclastogénesis.¹⁹

-Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS): Un estudio identificó un efecto dosis-respuesta del efecto del EPA en la reducción de ROS en sujetos viejos, no en jóvenes.¹⁹

-Linfocitos T. En cultivos celulares y animales se observó una inhibición en la proliferación de los linfocitos T humanos y su producción de IL-2.

-Presentación de antígenos. Un pequeño número de cultivos celulares y animales observaron disminución de la expresión de MHC II y de la presentación de antígenos por vía del MHCII tras exponer a células presentadoras de antígenos a EPA y DHA.

Así mismo, en modelos animales con artritis se ha demostrado un beneficio de los omega 3. En estos modelos animales inducidos, los ratones son inmunizados en sus genes para que presenten muchos de los síntomas de la AR y sean herramientas valiosas de investigación para el estudio de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad, así como para probar nuevas terapias.¹² Existen varios modelos animales de artritis y cada uno

presenta sus ventajas y desventajas. El modelo más estudiado es el de artritis inducida por colágeno (AIC). Diversos estudios que usan el AIC con colágeno de tipo II, han encontrado beneficio en el retraso en el inicio, la reducción de la incidencia y la gravedad de la enfermedad.¹ En los últimos años, el modelo de la AIC ha sido instrumental en la prueba y desarrollo de las nuevas terapias con base biológica, como las que se dirigen a factor de necrosis tumoral α , que como decíamos en la introducción, es una citoquina producida por macrófagos y linfocitos T que aumenta en los pacientes con AR. El desarrollo de estas terapias con base biológica ha revolucionado el tratamiento de la AR.¹² Otro modelo animal, es el de paredes celulares de estreptococo (PCE), uno de los mejor caracterizados.¹³ En un estudio que utilizaba este modelo¹, EPA y DHA suprimieron la artritis.

Objetivos:

Vamos a pautarnos unos objetivos a través de las siguientes preguntas:

- ¿Tienen eficacia clínica los ácidos grasos omega 3 en la artritis reumatoide?
- ¿Pueden emplearse como parte del tratamiento o incluso como alternativa al tratamiento convencional de la artritis reumatoide?
- ¿Qué dosis diaria se requiere para alcanzar efecto terapéutico?

Metodología:

Vamos a analizar los métodos utilizados por los estudios clínicos seleccionados para intentar dar respuesta a los objetivos anteriormente propuestos.

Con el conocimiento de las implicaciones de los ácidos grasos omega 3 en los procesos inflamatorios crónicos (su papel en las rutas biosintéticas de los mediadores de la inflamación, ensayos en cultivos de celulares y modelos animales de artritis), buscamos resultados clínicos de ensayos de AGPCL omega 3 marinos por vía oral en adultos con artritis reumatoide. La información analizada se obtuvo de la revisión sistemática de ensayos clínicos realizada por Calder en 2012. Como criterios de inclusión a priori para la revisión sistemática se establecieron:

- randomizados, ensayos controlados
- uso de AGPCL omega 3 de origen marino
- administración vía oral a través de suplementos o comida
- publicados como artículo de investigación
- publicados en inglés

-declarando resultados clínicos

Se incluyeron 23 estudios que fueron publicados entre 1985 y 2009.

-Diseño del estudio: Todos adoptaron un diseño paralelo a excepción de cuatro estudios que escogieron un diseño de orden aleatorio cruzado. Para éstos últimos se utilizaron períodos de lavado de 4, 4 y 8 semanas, no habiendo período de lavado para uno de los estudios de este tipo.

La revisión sistemática fue multinacional, incluyendo: Asia (Bangladesh, Tailandia); América (EEUU, Brasil); Europa (Gran Bretaña, Italia, Holanda, Suecia, Dinamarca, Alemania, Noruega, Bélgica) y Australia.

-Tamaño de la muestra(n): Modesta, como media 30.

-Período de duración: Entre 4 y 52 semanas.

-Sustancias químicas que se emplearon: Se emplearon los ácidos grasos omega 3 EPA y DHA. Dos de los estudios añadieron también ácido γ linolénico, incluyendo uno de éstos dos también otros nutrientes como vitaminas, minerales y aminoácidos. Como placebo se usaron cápsulas que contenían varios aceites vegetales (oliva, coco, haba de soja, maíz), aceite de parafina, suplementos líquidos sin PUFA, aire o comida estándar. En dos de los estudios el grupo control no recibió cápsulas placebo.

En cuanto a las características de los preparados empleados, fueron en forma de suplementos de aceites de pescado (21 estudios), fórmula líquida con EPA y DHA (un estudio) y comida modificada con ácidos grasos omega 3 marinos (un estudio).

-Dosis y vía de administración: Las dosis administrada oralmente varió desde <1g/ día a 7 g/día, media 3g/día. Un estudio no especificó la dosis utilizada.

-Escala de Jadad: Esta escala evalúa de forma independiente la calidad de los ensayos clínicos. Presenta puntuación de calidad de cinco puntos, con dos puntos adicionales para métodos apropiados de aleatorización y sigilo de colocación, que varía de 0 (débil) a 5 (bueno).⁹ El primer ítem trata de la forma de aleatorización de los pacientes; el segundo, del uso del duplo-ciego; y el tercero de la pérdida de individuos⁹. El hecho de que en un estudio no se usase placebo lleva a pensar que es difícil que los pacientes fueran ciegos al tratamiento. La mayoría de los estudios informaron sobre abandonos y pérdidas. Ningún estudio informó sobre cómo los pacientes fueron aleatorizados o cómo se realizó el cegamiento.¹

Los ensayos seleccionados tienen una puntuación en la citada escala de Jadad de tres en 17 de ellos, de dos en cuatro de ellos y un estudio con puntuación de uno.

-Análisis estadístico. Fue pobre en la mayoría de los ensayos incluidos.

Muchos de los ensayos clínicos (18) fueron incluidos en alguno de estos tres meta- análisis: Fortin *et al*, Maclean *et al*, Goldberg and Katz.

Resultados:

Muchos ensayos mostraron beneficios clínicos de los omega 3 en algún aspecto. Sólo tres estudios que utilizaron tomas bastante bajas (<1,5 g de EPA + DHA / día) no mostraron ningún beneficio clínico de los AGPCL omega 3 marinos.¹ Los beneficios que se encontraron en varios de los ensayos fueron:

RESULTADO	Número de ensayos que reportaron beneficio comparando con la referencia	Número de ensayos que reportaron beneficio comparando con el placebo
Número de articulaciones sensibles	7	2
número de articulaciones inflamadas	5	0
índice articular de Ritchie	5	2
dolor en las articulaciones	2	1
hinchazón de las articulaciones	2	1
duración de la rigidez matinal	7	4
fuerza de prensión	3	2
evaluación global del médico del dolor	3	0
evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad	6	0
evaluación global del paciente del dolor	4	2
evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad	4	2
uso de AINES	3	4

Tabla 2: Resultados clínicos de los ensayos incluidos en la revisión

En todos los resultados expuestos en la tabla, el número de ensayos que reportaron beneficio comparando con el placebo es inferior al número de ensayos que reportaron

beneficio comparando con la referencia. La excepción está en el uso de AINES, cuatro ensayos comparando con placebo frente a tres comparando con la referencia.

En lo que se refiere a la evaluación en el uso de AINES, el ensayo de Galarraga, de tipo doble-céntrico y doble-ciego es el más reciente. Todos los individuos del ensayo comenzaron tomando AINES. Algunos tomaban también FAME y corticoides. En algunos casos, a medida que avanzaba el estudio, aumentaban su dosis de FAME y corticoides. Ya que este aumento podría modificar e interferir en el resultado del análisis principal del estudio, se realizó un análisis secundario en que se excluía a estos pacientes. Una de las medidas para evaluar el cumplimiento que se usó fue analizar los niveles plasmáticos de EPA (como % del total ácidos grasos). Éste fue mayor ($8,67 \pm 5\%$ y $8,13 \pm 5\%$) en el grupo que tomó omega 3 que en el grupo placebo ($2,96 \pm 2\%$ y $3,04 \pm 2\%$), confirmándose así el cumplimiento.

El objetivo del estudio era ir disminuyendo la ingesta de AINES por parte de los pacientes todo lo que fuera posible, siempre que las variables clínicas de la enfermedad no empeorasen. Se analizó el hecho de reducir en más de un 30% la dosis de AINE a los nueve meses del estudio (Tabla 3).

Grupo	% pacientes con reducción de AINES (>30%)	Nº pacientes
Omega 3	39	19/49
Placebo	10	5/48

Grupo	% reducción media en requerimiento diario medio de AINES
Omega 3	26 ± 6
Placebo	9 ± 3

Tabla 3. Pacientes de los grupos con omega 3 y placebo y su ingesta respectiva de AINES.

Si tenemos en cuenta sólo los que completaron el estudio (Tabla 4):

Grupo	% pacientes con reducción de AINES (>30%)	Nº pacientes
Omega 3	59	19/32
Placebo	19	5/26

Grupo	% reducción media en requerimiento diario medio de AINES
Omega 3	40 ± 7,6
Placebo	16 ± 5,5

Tabla 4. Pacientes (que finalizaron el estudio) de los grupos con omega 3 y placebo y su ingesta respectiva de AINES.

Si excluimos los que aumentaron la ingesta de FAME o corticoides (Tabla 5):

Grupo	% pacientes con reducción de AINES (>30%)	Nº pacientes
Omega 3	61	17/28
Placebo	21	5/24

Tabla 5. Pacientes (que no aumentaron su ingesta de FAME o corticoides) de los grupos con omega 3 y placebo y su ingesta respectiva de AINES.

Respecto a las variables clínicas de la enfermedad medidas HAQ, duración de la rigidez matinal, DAS-28-CRP (Disease Activity Score: evaluación de la actividad de la enfermedad basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas y en base a la CRP), PCR (proteína C reactiva), fuerza de prensión izquierda y derecha; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. De hecho, hubo una modesta pero estadísticamente significativa mejora en la evaluación del dolor en el noveno mes para el grupo que ingiere omega 3 ($- 6,7 \pm 3.05$ mm) frente al placebo ($1,9 \pm 2,4$ mm).

Es importante tener en cuenta los resultados que se obtuvieron con los tres meta-análisis previos:

-Fortin (1995): El meta-análisis demostró que los suplementos de aceite de pescado en la dieta durante 3 meses redujo significativamente el recuento de articulaciones sensibles (*diferencia de tasas [RD] [IC 95%] = -2,9 [-3,8 a -2,1] [p = 0,001]*) y la rigidez matinal (*RD [IC 95%] = -25,9 min [-44,3 a -7,5] [p <0,01]*) en comparación con los aceites control.⁸

-Maclean (2004): concluyó que los suplementos de aceite de pescado no tiene efecto en el informe del paciente del dolor, número de articulaciones inflamadas, actividad de la enfermedad, o la evaluación global del paciente.¹

En el requerimiento de fármacos antiinflamatorios y/o inmunosupresores, el 85% de los estudios incluidos en el metaanálisis dieron mejora significativa para los sujetos tratados con omega 3 (siendo la mitad de ellos frente al placebo y la otra mitad frente a la referencia).

-Goldberg and Katz (2007): Este meta-análisis utilizó las diferencias de medias estandarizadas (DME) como una medida del tamaño del efecto:¹⁰

- evaluación global del paciente del dolor (DME: -0,26 o reducción de un 26%; IC del 95%: -0,49 a -0,03; p = 0,03)

-evaluación global del médico del dolor(DME: -0,14; IC del 95%: -0,49 a 0,22; **p = 0,45**) (efecto no significativo)

- la duración de la rigidez matinal (DME: -0,43 reducción del 57%; 95% IC: -0,72 a -0,15; p = 0,003),

- número de articulaciones dolorosas y / o sensibles (DME: -0,29 o reducción del 71%; IC del 95%: -0,48 a -0,10; p = 0,003)

-índice de Ritchie articular (DME: 0,15; IC del 95%: -0,19 a 0,49; **p = 0,40**) (efecto no significativo)

-el consumo de los AINE (DME: -0,40 o reducción del 60% ; IC del 95%: -0,72 a -0,08; p = 0,01).

Discusión:

Casi todos los ensayos incluidos en la revisión muestran algún beneficio clínico en la artritis reumatoide de los ácidos grasos omega 3. Se produciría por tanto una mejora en los parámetros que evalúan la enfermedad y en factores de mal pronóstico (según el consenso alcanzado en la primera conferencia OMERACT).

A lo largo de la tabla de resultados se observa una falta de hallazgos consistentes y tres estudios no mostraron ningún beneficio clínico. En esto han influido limitaciones de los

ensayos incluidos como el tamaño pequeño de la muestra, el tiempo reducido del ensayo y pobre análisis estadístico. El diseño de muchos de los estudios merecería un enfoque analítico más sofisticado del que fue utilizado, por ejemplo para muchos de los estudios un análisis de dos factores de varianza (factores: tiempo y tratamiento) con covariables apropiadas habrían sido adecuados. En muchos de los casos el enfoque del análisis estaba en la comparación con la línea base dentro de un grupo, en lugar de en la comparación entre el grupo de tratamiento y control. Esto restringe la interpretación de algunos de los hallazgos.¹

Uno de los aspectos que se evaluó fue el requerimiento de fármacos antiinflamatorios. El ensayo más relevante y reciente en este sentido es el de Galarraga (2008). Es el único (junto al anterior de Lau, 1993) que utiliza el requerimiento de AINES como resultado principal a medir, con un protocolo especificado para ir reduciendo la dosis de AINE durante el ensayo. Además pone como requisito una reducción de más del 30% de la dosis inicial de AINE estadísticamente significativa, en lugar de simplemente la búsqueda de una reducción media estadísticamente significativa en el consumo de AINE.¹¹

Los resultados son esperanzadores, casi un 40% de los pacientes que comienzan el estudio pueden reducir su dosis de AINE en >30%, sin ningún empeoramiento de las variables clínicas de la enfermedad (ver evaluación clínica de la enfermedad de artritis). Si tenemos en cuenta los abandonos del estudio o excluimos a los que incrementaban sus dosis de FAME o corticoides, la proporción aumenta en torno al 60%. Aunque con estas últimas premisas hay que advertir que la muestra es considerablemente más reducida: al inicio del estudio muestra con omega 3 y placebo 48 y 49 respectivamente, excluyendo abandonos 32 y 26, excluyendo a los que incrementaban sus dosis de FAME o corticoides 28 y 24.

Estos resultados son relevantes en un momento en el que crece la preocupación sobre la seguridad de estos fármacos. Los AINES se encuentran entre los fármacos que más se consumen en el mundo.¹⁶ Desde diversos organismos, se han hecho recomendaciones del empleo de estos fármacos en la práctica clínica en reumatología. En particular en la AR se recomienda su uso a las dosis mínimas necesarias y de forma conjunta con los FAME, y a poder ser suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permiten. Se deben vigilar de manera específica complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hemáticas. En este sentido nuestro estudio sugiere que los suplementos de omega 3 pueden ser de ayuda para controlar los síntomas de la enfermedad de AR y por consiguiente reducir la necesidad de AINES.¹⁶

El hecho de que las dosis utilizadas para alcanzar resultados en AR sean altas (de media 3.5g / día de EPA + DHA), el descubrimiento de su papel como “profármacos” y su

actuación a través de receptores ha llevado a algunos autores a pensar en la acción de los omega 3 desde un enfoque farmacológico y más allá de la nutrición, a pesar de ser componentes naturales en los alimentos.¹⁴

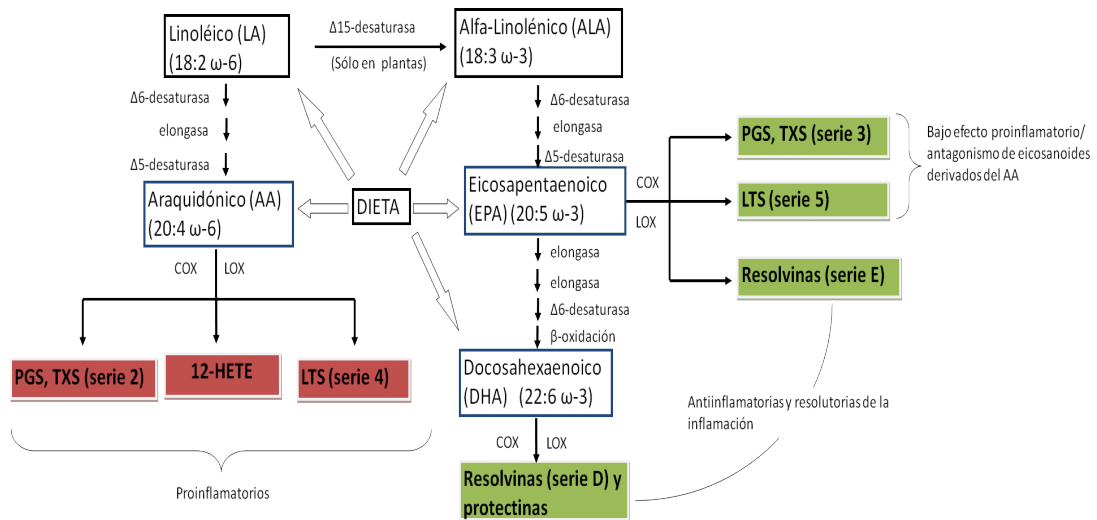
Existen estudios que señalan que el mismo mecanismo por el que los omega 3 resultan de utilidad en enfermedades crónicas autoinmunes como la AR, dosis demasiado elevadas podrían disminuir en exceso el sistema inmunológico y causar daños como facilitar infecciones y favorecer algunos tipos de cáncer asociados a microorganismos infecciosos (suponen más del 20% de los cánceres).¹⁷ Sin embargo, la European Food Safety Authority (EFSA) concluyó en un informe de 2012 que no se dispone de suficiente información para establecer valores de ingesta máxima tolerable de omega 3 para ningún grupo de población. Afirma no obstante que ingestas de suplementos de 5 g/día no representa riesgo para la salud de los adultos. En cualquier caso, en el caso de introducir en la dieta suplementos de omega 3 es importante considerar la ingesta inicial o de la que parten los individuos.

Conclusión:

- Los ácidos grasos omega 3 mejoran varios parámetros de evaluación clínica y de pronóstico de la artritis reumatoide como demuestran casi todos los ensayos seleccionados. Se confirma una moderada eficacia clínica.
- Un estudio reciente y el más relevante en relación al consumo de AINES sugiere que los omega 3 pueden emplearse como “agentes ahorradores” de estos fármacos con el propósito de atenuar sus reacciones adversas.
- La dosis que emplean los ensayos seleccionados está alrededor de 3.5g/día, no obstante aún no se han definido un “techo” de ingesta máxima tolerable.

ANEXO: Rutas metabólicas de las familias omega 3 y omega 6 y producción de eicosanoides.

A continuación se representa la síntesis de AGPCL (AA, EPA y DHA) a partir de sus precursores, los ácidos grasos esenciales LA y ALA.



A través de la alimentación se pueden obtener LA, ALA, AA, EPA y DHA. El LA se encuentra en la mayoría de aceites vegetales y es el precursor de otros miembros de su familia, los omega 6. Sólo en plantas, mediante la acción de la Δ15- desaturasa, puede convertirse al ALA, el precursor de la familia omega 3; éste ácido graso se encuentra principalmente en aceites de lino, perilla, colza y soja. Las mismas enzimas participan en la síntesis de los ácidos grasos de las dos familias, por lo que compiten en las dos rutas de transformaciones. A pesar de que la enzima limitante de la vía es la Δ6- desaturasa y tiene mayor afinidad por el ALA, los niveles de LA en la dieta son mucho mayores que los de ALA. Aunque los AGPCL EPA y DHA (fuente principal es el pescado azul) no son esenciales y se obtienen por estas rutas metabólicas, los niveles sintetizados no son suficientes como para que ingestas de ALA puedan sustituirlos en la dieta. Finalmente, a partir de EPA se obtiene el DHA.

Los AGPCL se incorporan a las membranas celulares, y los niveles de AA (fuentes principales son las grasas animales, hígado, lípidos del huevo, pescado) son cuantitativamente más abundantes que los de los AGPCL omega 3; sin embargo, se puede modificar la composición de las membranas de las células con la dieta. Por acción de la fosfolipasa A-2, se transforman los fosfolípidos de las membranas en ácidos grasos libres. Después, otras enzimas (algunas de las más importantes son COX y LOX) sintetizan eicosanoides. Como las mismas enzimas participan en la transformación del AA, EPA y DHA, existe una competición entre sus rutas. Los derivados del AA son en su mayoría proinflamatorios y los del EPA y DHA son en general menos activos. También a partir de EPA y DHA se obtienen docosanoides con propiedades antiinflamatorias y resolutorias de la inflamación.

Bibliografía:

1. Miles E. A. & Calder P. C. (2012) 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.* 107, S171–S184.
2. Niu, X., & Chen, G. (2014). Clinical Biomarkers and Pathogenic-Related Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Journal of immunology research*, 2014.
3. Jung, S. M., Kim, K. W., Yang, C. W., Park, S. H., & Ju, J. H. (2014). Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research*, 2014.
4. Arthritis Foundation. © 2014 . Artritis reumatoide. Síntomas, diagnóstico y tratamientos. Disponible en:
<http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/imprimia-un-folleto/dc-ar/>
5. Enciclopedia Médica A.D.A.M. [Internet]. Atlanta (GA): A.D.A.M., Inc.; ©2015. Artritis reumatoidea; [actualizado 12 may 2015]; Disponible en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm#top>
6. FAO, FINUT. (2012) Grasas y Ácidos Grasos en Nutrición Humana. Disponible en:
<http://www.fao.org/docrep/017/i1953s/i1953s.pdf>
7. Mataix, J., & Gil, A. (2004). Libro blanco de los omega-3. Instituto omega-3. Granada, España: Ed. Puleva Food.
8. Fortin, P. R., Lew, R. A., Liang, M. H., Wright, E. A., Beckett, L. A., Chalmers, T. C., & Sperling, R. I. (1995). Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *Journal of clinical epidemiology*, 48(11), 1379-1390.
9. Silva F, Valdivia-Arancibia B, Iop R, Gutierrez-Filho P, Silva R. (2013) Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud* [revista en Internet]. 2013 Disponible en:
<http://www.acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/438>
10. Goldberg, R. J., & Katz, J. (2007). A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*, 129(1), 210-223.
11. Galarraga, B., Ho, M., Youssef, H. M., Hill, A., McMahon, H., Hall, C. & Belch, J. J. F. (2008). Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47(5), 665-669.
12. Brand, D. D., Latham, K. A., & Rosloniec, E. F. (2007). Collagen-induced arthritis. *Nature protocols*, 2(5), 1269-1275.
13. Gimeno Longas MJ, de la Mata Llord J. (2007) Métodos de estudio del cartílago articular y hueso. In: Monografías SER, Blanco García FJ, de Dios Cañete Crespillo J, Pablos Álvarez JL, Eds. *Técnicas de Investigación Básica en Reumatología*. Spain: Médica Panamericana 2007; pp. 187-200.
14. Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?. *British journal of clinical pharmacology*, 75(3), 645-662.
15. Ortega Anta, R. M., Rodríguez, L. G. G., Cruz, T. K. V., Sánchez, J. M. P., Vizuete, A. A., & Sobaler, A. M. L. (2013). Fuentes alimentarias y adecuación de la ingesta de ácidos

grasos omega-3 y omega-6 en una muestra representativa de adultos españoles. *Nutrición Hospitalaria*, 28(n06), 2236-2245.

- 16 Bori Segura, G., Hernández Cruz, B., Gobbo, M., Lanás Arbeloa, A., Salazar Páramo, M., Terán Estrada, L. & Ventura Ríos, L. (2009). Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 5(1), 3-12.
- 17 Fenton, J. I., Hord, N. G., Ghosh, S., & Gurzell, E. A. (2013). Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 89(6), 379-390.
- 18 Mikán, J. F., & Oliveros, W. D. (2007). Osteoclastogénesis y Enfermedades óseas. *Revista Med*, 15(2), 261-270.
19. Rees, D., Miles, E. A., Banerjee, T., Wells, S. J., Roynette, C. E., Wahle, K. W., & Calder, P. C. (2006). Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *The American journal of clinical nutrition*, 83(2), 331-342.