



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD

CAMPO DE CONOCIMIENTO: EPIDEMIOLOGIA

FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTO DE UN PLAN DE ALIMENTACIÓN CON COMPONENTES ANTIINFLAMATORIOS
SOBRE EL DOLOR E INFLAMACIÓN ARTICULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE, EVALUADOS CON DISEASE ACTIVITY SCORE-28 (DAS 28)

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

DIANA SARAI ARELLANO ALVAREZ

TUTOR

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO

MIEMBRO DEL COMITÉ TUTOR

DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Dedico el presente trabajo a mi madre Leticia Arellano Alvarez; por su infinita confianza en mí, amor incondicional, por brindarme brazos cálidos cuando necesité consuelo y palabras exactas y fuertes cuando estuve a punto de desistir.

A mi primo Fernando Cortes Arellano, por siempre estar, por su tiempo, por compartir su conocimiento conmigo y también por su gran confianza en mí.

A mi gran compañero de vida Luis Antonio Alvarez Torres, por su paciencia, fe en mí, por siempre estar y escucharme en momentos difíciles.

A mi tutor, el doctor Gustavo Esteban Lugo Zamudio, por impulsarme y motivarme a crecer y por sus enseñanzas profesionales y de vida.

INDICE

Resumen	4
Marco teórico.....	5
Definición	5
Prevalencia.....	5
Signos y síntomas	5
Disease Activity Score	5
Clasificación de la actividad de la enfermedad:	6
Fisiopatología	6
Nutrición y artritis reumatoide.....	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	10
Objetivos generales.....	11
Objetivos específicos.....	11
Pregunta de investigación	11
Hipótesis	11
Metodología.....	11
Operacionalización de las variables.....	13
Plan de análisis estadístico	14
Evaluar diferencia entre grupos	14
Análisis de la adherencia a la dieta.....	14
Análisis por intención a tratar	14
Análisis por protocolo	14
CONSORT (Normas Consolidadas para el reporte de ensayos clínicos).....	15
Resultados.....	16
Cuadro I. Descripción de las características basales del grupo de estudio	17
Cuadro II. Descripción de las características del grupo de estudio, en la medición 1.....	18
Cuadro III. Adherencia a la dieta con componentes antiinflamatorios	19
Cuadro IV. Análisis por intención a tratar con el plan de alimentación con y el DAS 28	20
Cuadro V. Análisis por protocolo con el plan de alimentación y el DAS 28	21
Discusión	22

Conclusiones	24
Consideraciones éticas	25
Referencias.....	26

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune, que afecta en mayor proporción a las mujeres, así mismo es un padecimiento que tiene poco abordaje en lo referente al aspecto nutricional, por lo que se podría considerar un área de oportunidad para las investigaciones en el campo de la nutrición.

Los estudios que se han realizado muestran que la alimentación en los pacientes con artritis es fundamental, la cual impacta directamente en el beneficio de la calidad de vida de los pacientes, basándose en el consumo elevado de alimentos con componentes antiinflamatorios, como son: verduras, frutas, leguminosas, grasas vegetales y algunos tipos de pescados.

Así mismo es importante mencionar que la valoración antropométrica en estos pacientes y evaluar los cambios en la composición corporal es de vital importancia para proporcionar a los pacientes un tratamiento integral.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, en el que se obtuvo una muestra de 61 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, las cuales fueron mujeres mayores de 18 años, se realizó medición basal de medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, porcentaje de músculo y perímetro de cintura), evaluación de la dieta mediante frecuencia del consumo y valoración clínica en la que se incluyó Disease Activity Score. Asignamos a las pacientes al grupo correspondiente: grupo control continuo con la dieta habitual y grupo intervención con la dieta antiinflamatoria, realizamos una segunda medición a los 3 meses para evaluar cambios en las medidas antropométricas y en el dolor e inflamación articular con el seguimiento de la dieta antiinflamatoria, en esta medición también incluimos: valoración clínica a través de Disease Activity Score, antropométrica en la cual se incluyó: peso, talla, porcentaje de grasa y músculo y perímetro de cintura, evolución dietética evaluada con la herramienta frecuencia del consumo.

Se incluyó una muestra de 61 mujeres, de las cuales 32 fueron asignadas al grupo intervención en el que se reportó una media de 53 años \pm 13.5 y en el grupo control con una n de 29 se reportó una media de 52 años \pm 9.9.

Se realizó un análisis de la adherencia a la dieta antiinflamatoria, en el que se reportó un aumento en el consumo de grasas, pescados, leguminosas, verduras, frutas y especias en el grupo intervención.

Se propuso un análisis por intención a tratar, con el Disease Activity Score y la dieta antiinflamatoria y los cambios en el grupo intervención fueron significativos con un valor $p < 0.05$, así mismo se realizó un análisis por protocolo en el que se incluyeron 27 pacientes del grupo intervención que se apegaron a la dieta antiinflamatoria y también se reportó un cambio significativo en el Disease Activity Score con un valor $p < 0.05$.

Marco teórico

Definición

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal órgano blanco es la membrana sinovial, caracterizada por la inflamación de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.²²⁻²⁴

Prevalencia

Las guías de práctica clínica, mencionan que la artritis reumatoide afecta del 0.2 al 2% de la población a nivel mundial, en México, el Colegio Mexicano de Reumatología, reporto la prevalencia del 1.6% dentro de la población, lo que coloca a México dentro de los países con más alto porcentaje de artritis reumatoide, también hacen referencia a los padecimientos que acompañan a esta enfermedad, principalmente mencionan a la aterosclerosis, que favorece el aumento del riesgo cardiovascular, lo que podría incrementar la morbilidad y mortalidad.^{25,26}

Signos y síntomas

Uno de los síntomas más característicos es la inflamación articular, la cual produce dolor e inflamación articular. Las articulaciones que se inflaman con más frecuencia son las muñecas, los nudillos, las articulaciones de los dedos de las manos y de los pies, los codos, los hombros, las caderas, las rodillas y los tobillos, además del dolor y la hinchazón, por las mañanas puede haber dificultad para el inicio de los movimientos (rigidez matutina) de duración variable, y que puede llegar a ser incluso de horas.

Con la progresión de la enfermedad, una de las consecuencias es la deformidad progresiva de las articulaciones y la pérdida reducción de la movilidad articular. Otros síntomas menos frecuentes, pueden ser: fiebre inexplicable, cansancio fácil, dolor de cuello intenso y persistente, hormigueos en manos o pies, ronquera mantenida sin notar catarro, sensación de falta de aire con los esfuerzos, tos continua, dolor en el pecho o en los costados, sequedad de la boca, enrojecimiento o sensación de arenilla en los ojos, picor vaginal, manchas o bultos en la piel o diarrea persistente.

Disease Activity Score

Uno de los instrumentos para medir la actividad de la enfermedad es el Disease Activity Score (DAS 28), el cual se ha consolidado como una herramienta clínica y que ahora se vuelve fundamental en el seguimiento de los casos con artritis reumatoide y es el principal parámetro utilizado para establecer decisiones terapéuticas en esta enfermedad, incluidos el inicio y el cambio de tratamientos.⁴⁷

Las variables consideradas para determinar el valor de Disease Activity Score, son las siguientes:

- Número de articulaciones con inflamación

- Número de articulaciones dolorosas (teniendo en cuenta 28 articulaciones: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, hombros y rodillas)
- Proteína C-reactiva
- Valuación general de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente mediante la escala analógica visual (VAS, 0-100).

Una vez se cuenta con los datos de las variables mencionadas se aplica la siguiente fórmula metodológica: $DAS28=0,56 \times NAD + 0,28 \times NAT + 0,7 \times \ln(VSG) + 0,014 \times GH$.

Donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, $\ln(VSG)$ es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular, y GH (*global health*) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual. Interpretándose de acuerdo con la siguiente tabla.

Clasificación de la actividad de la enfermedad:

DAS 28 \leq 2.6	Remisión de la enfermedad
DAS 28 \geq 2.6 y \leq 3.2	Actividad de la enfermedad baja
DAS 28 \geq 3.2 y \leq 5.1	Actividad de la enfermedad moderada
Das 28 \geq 5.1	Actividad de la enfermedad alta

Fisiopatología

Las enfermedades reumatológicas tienen generalmente un gran impacto en la vida de los pacientes, como es en el caso de afectar la calidad de vida de las personas, en aspectos físicos, psicológicos, sociales y económicos, dentro de las enfermedades reumatológicas, se encuentra la artritis reumatoide, considerada como patología grave, debido a las limitaciones físicas por la presencia de inflamación poliarticular y simétrica de las articulaciones sinoviales, es más común en el género femenino con una relación 3 a 1.5.²⁷⁻²⁹

Uno de los temas importantes dentro de la evolución de la Artritis Reumatoide es, la presencia de daño endotelial y afectación del sistema musculoesquelético, derivado de la persistencia del fenómeno inflamatorio, que puede estar relacionado con la actividad de la enfermedad, así como con poco apego al tratamiento médico, a la escasa movilidad por el compromiso articular, así como a la ausencia de medidas nutricionales, que dirijan un estilo de vida saludable; que incluye una dieta con alimentos antiinflamatorios, los cuales podrían favorecer la disminución de la inflamación, dolor y riesgo cardiovascular.³⁰

Se revisó un cúmulo creciente de evidencias científicas que ha demostrado que las alteraciones en la composición corporal caracterizadas por el aumento de la masa grasa, además de aumentar la probabilidad de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neoplásicas, pueden participar en la modulación de ciertas enfermedades inflamatorias, como es el caso de artritis reumatoide.³¹

Nutrición y artritis reumatoide

La medición de las características antropométricas resultan de interés, así como indispensables para los pacientes con artritis reumatoide, pues la prevalencia de alteraciones nutricias es alta, lo que en conjunto puede repercutir negativamente en el curso y pronóstico de la enfermedad, ya sea a través de un incremento en la incidencia de morbilidades cardiovasculares o imponiendo limitaciones funcionales adicionales, ya que al igual que otras enfermedades se acompaña de una respuesta catabólica condicionante de pérdida de masa grasa, predominante a expensas de musculo esquelético.³²

Si bien la medición de la composición corporal es relevante, también es importante cumplir con los cuatro pilares de la alimentación saludable, incluyendo: hidratos de carbono, proteínas, oligoelementos y fibra. Iniciando con un requerimiento calórico total de 25 a 30 kilocalorías por kilogramo de peso; distribuidas en 50 a 55% de hidratos de carbono principalmente complejos y ricos en fibra soluble e insoluble, 15 a 20% de proteínas y 25 a 30% de grasas principalmente ácidos grasos poliinsaturados, sin sobrepasar el 7% de grasas saturadas. Con estas pautas de alimentación lograr la implementación de la dieta mediterránea, caracterizada por: abundancia de alimentos de origen vegetal (verduras, legumbres, frutas y tubérculos, cereales y frutos secos), ingesta de aceite de oliva como aporte graso principal, moderación en el consumo de pescado, mariscos, aves de corral, productos lácteos y huevo, escaso consumo de carnes rojas, alimentos procesados, y pequeños aportes diarios de vino durante las comidas.³²⁻³⁶

Se han estudiado diferentes teorías del tipo de dieta que deberían seguir los pacientes con artritis reumatoide, se ha visto que con la intervención nutricional con dieta mediterránea o con alimentos considerados como antiinflamatorios, los síntomas como: dolor e inflamación articular disminuyen, favoreciendo la mejora en el estado general de salud.^{37,38}

Revisiones generales de meta - análisis, estudios observacionales y ensayos aleatorizados han propuesto que la adherencia a la dieta mediterránea y/o antiinflamatoria podría disminuir considerablemente el riesgo de mortalidad, enfermedades cardiovasculares, infartos de miocardio, reducir incidencia de cáncer y eventos coronarios.³⁸ Los resultados del meta – análisis reflejan que la adherencia a la dieta antiinflamatoria podría mejorar parámetros antropométricos, problemas metabólicos y disminuir el riesgo de inflamación.³⁹

Otras revisiones sistemáticas, analizan efecto de los alimentos antiinflamatorios que incluyen ácidos grasos omega-3, antioxidantes^{38,39} vitamina D,³³ vitamina B6,³⁴ zinc y selenio.^{40,41} Además, los pre, pro y simbióticos podrían tener efectos positivos sobre la artritis reumatoide. La dieta mediterránea o dieta nórdica saludable combina la ingesta de fibra dietética, antioxidantes y ácidos grasos omega-3 a través de una alta ingesta de frutas, bayas, verduras, cereales integrales, legumbres, aceite vegetal y pescado, y por tanto podría ser beneficioso en la artritis reumatoide. Otras dietas que podrían ser beneficiosas son las dietas ricas en prebióticos en forma de fibra dietética, como los alimentos crudos o las dietas veganas.⁴²

La dieta antiinflamatoria se basa en los principios de la dieta mediterránea; se enfatiza en alimentos ricos en antioxidantes, polifenoles, carotenoides, ácidos grasos omega-3 (cadena larga), alimentos con bajo índice glucémico, además de promover la utilización del aceite

de oliva virgen extra como principal fuente de grasa.⁴¹⁻⁴³ Además, la dieta aconseja la reducción o minimización de carbohidratos refinados, comidas rápidas, alimentos ricos en grasas trans y grasas saturadas, bebidas alcohólicas, bebidas azucaradas y carnes procesadas.⁴²

Las diferentes revisiones realizadas a intervenciones de la dieta mediterránea y sus componentes, principalmente el consumo adecuado de fibra, antioxidantes y ácidos graso-poliinsaturados han logrado recabar evidencia y mostrar mejoría en los parámetros de inflamación y comorbilidades relacionadas a la artritis reumatoide.²⁴ Es necesario continuar realizando más intervenciones para mejorar el sustento científico.⁴³⁻⁴⁶

Antecedentes

En febrero de 2020 *Anna KE Vadell, Linnea Bärebring y Col*, mostraron especial atención en estudiar los efectos de una dieta antiinflamatoria, la cual por los alimentos que contiene con propiedades antiinflamatorias, podría coadyuvar con el tratamiento farmacológico en reducir la inflamación, el dolor y la actividad de la artritis reumatoide; reducir los marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular; mejorar la composición corporal y contribuir a que los pacientes tengan una mejor calidad de vida. Tratando de contestar algunas preguntas realizaron un ensayo clínico crossover, en el que incluyeron pacientes con artritis reumatoide activa mayor a 2 años y con resultado de Disease Activity Score-28, (DAS-28) $\geq 2,6$, clínicamente estable.¹⁻⁴

Para el estudio seleccionaron una muestra de 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, realizando un proceso de aleatorización en el cual asignaron a un grupo la dieta antiinflamatoria, que de acuerdo con la revisión de la literatura es una propuesta de alimentación para los pacientes con artritis reumatoide, la cual está integrada por los siguientes alimentos: (pescado azul, vegetales, productos lácteos bajos en grasa, granos integrales, nueces, bayas y jugo de frutas probióticas, no incluyen carnes rojas), mientras que el grupo control continuo con la dieta habitual por 10 semanas, realizando posteriormente un periodo de lavado de 2 meses en el cual ambos grupos mantuvieron con la dieta habitual, posteriormente el grupo al grupo control le asignan la dieta antiinflamatoria y al grupo intervención se le asigna la dieta habitual.⁵ Los resultado obtenidos evaluados con Disease Activity Score-28 por proteína C reactiva y articulaciones inflamadas se muestran en el siguiente cuadro.⁶⁻⁸

Variable	Control %	Intervención %	Cambio (intervención menos control)
Sin articulaciones inflamadas al final del periodo	37.3	48.6	11.4

Evaluado por modelo lineal mixto

Variable	Control	Intervención	Δ
DAS 28 proteína C reactiva	-.22	-.45	-.23

Otro estudio, en el que se revisa la dieta en artritis reumatoide, es el de *Anna Prescha Y, Katarzyna Zabłocka-Słowińska*; donde evalúan la calidad de la dieta y el impacto de sus propiedades antioxidantes en pacientes con artritis reumatoide y sujetos sanos, incluyeron 82 pacientes con artritis reumatoide y 87 controles sanos sin problemas inflamatorios; dentro de sus resultados reportaron que existe asociación significativa en la disminución del estado inflamatorio y el consumo de una dieta rica en antioxidantes.⁸

En este contexto *Sköldstam, L Hagfors* y col investigaron la eficacia de una dieta mediterránea frente a una dieta occidental ordinaria para la supresión de la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. En el que intervienen a 26 pacientes con Dieta mediterránea la cual contiene componentes antiinflamatorios, los pacientes mostraron una disminución en DAS28 de 0.56 ($p < 0.001$).^{12,13}

También el estudio *Stephanie Garner, Tanis Fenton* y col aporta algunas conclusiones de interés, no obstante las limitaciones de su muestra, valoraron el efecto de la intervención de asesoramiento individualizado proporcionando dieta y plan de actividad física, en comparación con el estándar de atención, en el que reportaron que no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos pues la muestra no fue suficiente, además de considerar que la intervención nutricia se proporcionó a pacientes con artritis reumatoide en fase activa alta, por lo que sugieren realizar intervención dietética en pacientes que se encuentran en actividad moderada o baja.¹⁴⁻¹⁶

La revisión realizada por *Arpita Basu, Jace Schell* fortalece los datos que describen que los diferentes componentes de las frutas tienen efectos en la inflamación ocasionada por artritis reumatoide, refieren que las frutas, como arándanos, frambuesas, fresas, granadas podrían favorecer la evolución de los pacientes con artritis reumatoide.¹⁷

Carmela Santangelo, Rosaria Vari y col; proporcionaron una descripción general de los efectos de los polifenoles del aceite de oliva extra virgen sobre la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias, concluyen posterior a su revisión, que podría ser útil para mejorar el estado de salud de los pacientes con artritis reumatoide.^{18,19}

Dos artículos de revisión aportan evidencia sobre el efecto antiinflamatorio de la dieta mediterránea; la de *Oliviero Francesca, Scanu Anna* y col; que concluye que una dieta rica en: curcumina y resveratrol podrían contribuir en modular las vías inflamatorias que caracterizan las artropatías más prevalentes, incluidas la osteoartritis, la artritis reumatoide y lograra disminuir el dolor articular.²⁰

Finalmente, la efectuada por *Philip C, Calder* y col; que centran su revisión en las funciones de los miembros bioactivos que contienen los ácidos grasos omega 3, para contribuir a la disminución del dolor, rigidez matinal e inflamación articular.²¹

Planteamiento del problema

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente articulaciones sinoviales de forma bilateral y simétrica, destacando el compromiso de:

- Articulaciones radiocubital
- Articulaciones metacarpofalángicas
- Articulaciones interfalángicas proximales
- Articulación del codo
- Articulación del hombro
- Articulación de rodilla

La presencia de inflamación y dolor de estas articulaciones provoca disminución de la calidad de vida e incapacidad para realizar actividades de la vida diaria.

La ausencia de tratamiento y el control de la actividad de la enfermedad conduce a lesión estructural articular, favoreciendo la deformidad de la articulación. El deterioro físico y funcional, a corto y largo plazo, causa disminución de la calidad de vida y aumenta la morbimortalidad

En el aspecto no farmacológico se ha descrito que el consumo elevado de algunos alimentos, como: carnes rojas, embutidos, harinas refinadas y el deficiente aporte de alimentos ricos en omega 3, antioxidantes, probióticos y vitaminas podría favorecer el aumento de inflamación y dolor articular y con esto mayor dificultad de movimiento y disminución o limitación total en la realización de actividades cotidianas, 80% de las personas que padecen la enfermedad tienen discapacidad parcial y el 16% presenta discapacidad total después de 12 años de evolución.

Los datos previamente descritos son interesantes, sin embargo se encuentra que los reportes en la literatura son poco concluyentes para el abordaje nutricional de pacientes con artritis reumátide, en la actualidad el tratamiento de esta enfermedad desafortunadamente no tiene abordaje sistemáticamente como equipo multidisciplinario, las acciones solo se limitan a garantizar el tratamiento farmacológico, quedando descubierto el desarrollo de programas que permitan desarrollar los aspectos educativos y eventualmente preventivos para la población con posibilidad potencial de presentar la enfermedad.

Justificación

Por realizar una intervención nutricional en los pacientes con artritis reumatoide, fortalece una atención integral, la prescripción de un plan de alimentación que aporte componentes antiinflamatorios, además de informar al paciente el posible efecto de estos componentes; tendrá como objetivo mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor y la inflamación articular.

Es importante considerar dentro del esquema de tratamiento; el aspecto nutricional, el cual podría coadyuvar al efecto del tratamiento médico y con esto lograr mantener a los pacientes con un resultado favorable medido mediante Disease Activity Score-28.

Es importante contribuir a incrementar la evidencia científica de las intervenciones con efectos antiinflamatorios en los pacientes con artritis reumatoide; realizando un ensayo clínico aleatorizado de tipo crossover, en el que el paciente sea su propio control, que exista un periodo de lavado para comparar resultados de un lapso de tiempo entre los dos grupos y analizar si existen diferencias significativas de un plan de alimentación con componentes antiinflamatorios y un plan de alimentación habitual.

Con los resultados y evidencia que se muestre; colaborar en el abordaje del tratamiento integral a estos pacientes; que tenga como uno de sus objetivos impactar en la calidad de vida de los pacientes, manteniendo la continuidad de las investigaciones que mejoren las expectativas de tratamiento en esta enfermedad.

Objetivos generales

Evaluar el efecto de un plan de alimentación con componentes antiinflamatorios sobre el dolor e inflamación articular en pacientes con artritis reumatoide, evaluados con Disease Activity Score-28.

Objetivos específicos

Medir cambios en la composición corporal de los pacientes con artritis reumatoide

Valorar adherencia a la dieta con componentes antiinflamatorios de los pacientes con artritis reumatoide.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de un plan de alimentación con componentes antiinflamatorios sobre el dolor e inflamación articular en pacientes con artritis reumatoide, evaluados con Disease Activity Score-28?

Hipótesis

La intervención de un plan de alimentación con alimentos antiinflamatorios disminuirá el dolor y la inflamación articular en pacientes con Artritis Reumatoide, evaluados con Disease Activity Score-28

Metodología

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado, para el cual se ha calculado una muestra con un programa diseñado por la Universidad de Harvard, obteniendo un resultado de 58 sujetos, con un poder del 95% de confianza para detectar un cambio en DAS-28. Además, se aplicó una prueba de hipótesis a dos colas, desviación estándar de la variable de resultado, reportada en la literatura a .80, con diferencia de medias de .6 y calculado también al 20% más por las posibles pérdidas, obteniendo un resultado final de un total de 70 sujetos.

Se determinan los criterios de inclusión: pacientes femeninas que acudan al servicio de consulta externa, que se encuentren con puntuación DAS 28 mayor o igual a 0.6, que cuenten con la aceptación y firma del consentimiento informado y mayores de 18 años.

Así como también se determinan los criterios de exclusión: sujetos que reporten alergias o intolerancias a los alimentos incluidos.

Se realiza medición en el tiempo cero, en la que se realiza evaluación antropométrica, la cual incluye: peso, talla, índice de masa corporal, porcentaje de grasa y músculo y perímetro de cintura, DAS 28 y frecuencia de consumo de alimentos.

Asimismo, se realizó el proceso de aleatorización; con el paquete estadístico STATA 14; utilizando los comandos: se creó una lista de 1 a N con el nombre de variable, posteriormente se utilizó el comando: *réname var1 identificador*, se procedió a generar un sorteo: *gen random_number = uniform ()*, *egen ordering = rank (random_number)*.

Además, se generó una variable nueva; grupo para asignar tratamiento o control a cada número aleatorio generado por el programa: *gen grupo =*. Y finalmente se dividió entre dos grupos, utilizando los comandos *replace group = 0 if ordering <=35* y *replace group =1 if ordering >=35*. Quedando 34 sujetos como grupo control = 0 y 36 como grupo intervención = 1.

Posterior a la asignación a los grupos, se indica a las pacientes del grupo control continúen con dieta habitual y a las pacientes del grupo intervención, que deberán incluir en su dieta habitual los alimentos con componentes antiinflamatorios de la siguiente manera:

- Grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, como son: aceite de oliva extra virgen, semillas, de girasol, nueces y almendras; seleccionar al menos uno o más de estos alimentos y consumirlo dos o más veces por semana
- Pescados, consumirlo al menos 2 veces por semana
- Leguminosas, como son: lentejas, habas, alubias, garbanzo y/o frijoles; seleccionar al menos uno o más de estos alimentos e incluirlo en la dieta 3 o más veces por semana
- Verduras principalmente: espinacas, pimiento, brócoli, zanahoria, betabel; seleccionar al menos uno o más de estos alimentos e incluirlo en la dieta 3 o más veces por semana
- Frutas principalmente: granada, piña, manzana, fresas, arándanos y uvas; seleccionar al menos uno o más de estos alimentos e incluirlo en la dieta 3 o más veces por semana
- Especias, como: cúrcuma, té verde y jengibre; seleccionar al menos uno o más de estos alimentos e incluirlo en la dieta 3 o más veces por semana.

Posterior a 3 meses se realizó medición del tiempo 1, evaluando; mediciones antropométricas, DAS 28 y frecuencia del consumo de alimentos y con estos resultados obtenidos se reportarán resultados y se concluirá con el proyecto de tesis.

Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable y valores de la variable
Edad	Años cumplidos, según fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa continua
Peso	Indicador global de la masa corporal	Kg	Cuantitativa continua
Talla	Suma de longitud de los segmentos corporales	Metros	Cuantitativa continua
IMC	Medida que relaciona el peso con la estatura	Kg/m^2	Cuantitativa continua
% de grasa	Masa total grasa en el cuerpo	Porcentaje	Cuantitativa continua
%musculo	Masa muscular en el cuerpo	Porcentaje	Cuantitativa continua
Perímetro de cintura	Medida antropométrica para valorar la grasa visceral	Centímetros	Cuantitativa continua
Dieta con componentes antiinflamatorios	Dieta que incluye alimentos, como: grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, leguminosas, verduras, frutas, pescados y especias.	Frecuencia del consumo de alimentos	Cuantitativa continua
DAS 28 PCR	Índice que, de acuerdo con el resultado de la escala visual análoga del dolor, conteo de articulaciones doloras e infladas y resultado de laboratorio de PCR, clasifica a los pacientes en una etapa de la enfermedad	Puntaje	Cuantitativa continua
DAS 28 VSG	Índice que, de acuerdo con el resultado de la escala visual análoga del dolor, conteo de articulaciones doloras e infladas y resultado de laboratorio de VSG, clasifica a los pacientes en una etapa de la enfermedad	Puntaje	Cuantitativa continua

Plan de análisis estadístico

Se utilizará el software STATA 14, para el análisis estadístico.

Estadísticos descriptivos

En las variables de tipo cuantitativas y que toman valores continuos, se realizaran prueba de normalidad con el estadístico de prueba Shapiro Wilk; evaluando el valor de $p > 0.05$ para determinar si las variables cumplen con distribución normal, de ser así, en el cuadro 1, se describirán el promedio más menos la desviación estándar, en variables que no cumplen con una distribución normal, se reportara mediana (percentil 25 y percentil 75)

Evaluar diferencia entre grupos

Para evaluar la homogeneidad de los grupos al inicio y al final; en las variables que cumplen con distribución normal, se evaluara homocedasticidad de varianzas mediante el valor $p > 0.05$; aquellas variables que cumplan con dichos supuestos, se aplicara prueba t de Student para muestras independientes, para variables que no cumplen con los supuestos se realizara la U de Mann Whitney con las cuales se evaluara si hay diferencia o no entre el grupo intervención y el grupo control con valor de $p < 0.05$.

Análisis de la adherencia a la dieta

Se crearán grupos de alimentos y se asignara el alimento al grupo correspondiente, los cuales son: leguminosas, frutas, verduras, grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, pescados y especias. Se valora la medición cero y la medición final y se reportara media (percentil 25 y percentil 75) y un valor delta para reportar la diferencia entre medición basal y la medición final del grupo control y del grupo intervención.

Análisis por intención a tratar

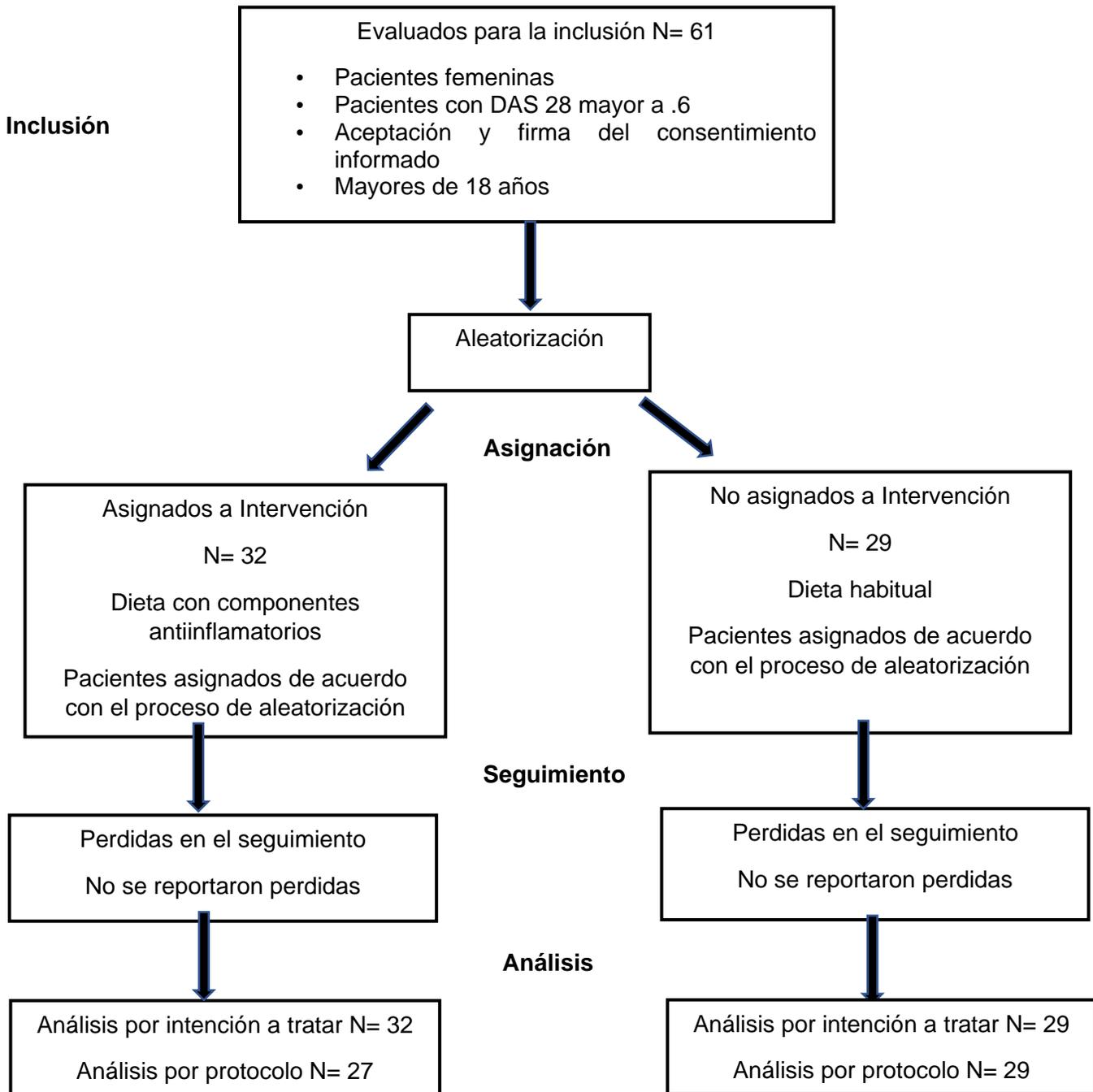
Se incluirán a los casos que se incorporen al grupo intervención, contrastando con el grupo control, valorando la medición cero y la medición final. De las cuales se aplicará una prueba de t pareada para reportar: media (intervalos de confianza), un valor delta que indicara la diferencia de cambio en el DAS 28 medido por proteína C reactiva y por velocidad de sedimentación globular y un valor p para evaluar si la diferencia es estadísticamente significativa entre los grupos. Se aplicará también una prueba de regresión lineal para obtener un valor p final, para evaluar la diferencia intragrupo.

Análisis por protocolo

Se incluirán a las pacientes del grupo control contrastando con las pacientes del grupo intervención únicamente las que se adhieron a la dieta antiinflamatoria; valorando la medición cero y la medición final y únicamente se incluirá a las 27 pacientes que de acuerdo con lo establecido anteriormente refirieron apegarse a la dieta antiinflamatoria; se aplicara una prueba de t pareada, para obtener media (intervalos de confianza), un valor delta para evaluar la diferencia de cambio en el DAS 28 medido por proteína C reactiva y por velocidad de sedimentación globular y un valor p para evaluar si la diferencia es estadísticamente

significativa entre los grupos. Al igual que el análisis por intención a tratar; se aplicará también una prueba de regresión lineal para obtener un valor p final, para evaluar la diferencia intragrupo.

CONSORT (Normas Consolidadas para el reporte de ensayos clínicos)



Resultados

Se reclutaron 61 pacientes femeninas, se dividieron en dos grupos aleatoriamente; conformando grupo control con una N de 29 y grupo intervención con una N de 32 pacientes.

Se describen las características basales de la muestra por grupo; el promedio de edad en el grupo intervención es de 53 años, con una desviación estándar de 13.5, a diferencia del grupo control donde el promedio de edad es de 52 años, con una desviación estándar menor 9.9.

De acuerdo con las medidas antropométricas, en el grupo intervención; el peso promedio es de 68.5 kilogramos, así mismo en el grupo control con peso promedio de 65.8 kilogramos, no siendo esta diferencia entre grupos estadísticamente significativa con valor de $p > 0.05$, el índice de masa corporal promedio en el grupo control es de 27.1 y en el grupo intervención es de 28.2, los cuales se encuentran clasificados en sobrepeso, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p > 0.05$.

El promedio del perímetro de cintura en el grupo control es de 87.9 centímetros y 86.4 centímetros en el grupo intervención, por lo que ambos grupos se encuentran muy cercanos a incrementar el riesgo cardiovascular. Cabe mencionar que el porcentaje de grasa en las mujeres del grupo intervención fue de 30.3 y en el grupo control de 32.1, el cual se encuentra en el límite superior para presentar sobrepeso e incrementar el riesgo cardiovascular, así mismo el porcentaje de músculo en ambos grupos se encuentra por debajo de lo saludable, que es 20%.

En cuanto a la medida de la talla en grupo intervención, se encuentra en: 1.57 y el grupo control 1.55. así mismo el índice de masa corporal se encuentra clasificado en sobrepeso para ambos grupos, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa con valor de $p > 0.05$.

Referente al promedio del DAS 28 evaluado con proteína C reactiva en el grupo control es de 3.2, lo que indica actividad de la enfermedad baja. En el grupo control, el promedio de DAS 28 por proteína C reactiva es de 2.7 lo que indica también actividad de la enfermedad baja.

En el caso de los promedios reportados de DAS 28 con velocidad de sedimentación globular, en el grupo control es de 4.4, lo que clasifica a los pacientes en actividad de la enfermedad moderada, así mismo para el grupo control; el promedio resultó de 3.9. lo cual de acuerdo con la literatura señala que es adecuado realizar intervención nutricional, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con valor de $p > 0.05$. (Cuadro I)

Cuadro I. Descripción de las características basales del grupo de estudio

Variables	Grupo intervención n= 32	Grupo control n= 29	Valor p *
Edad (años)*	53 ± 13.5	52 ± 9.9	.58
Mediciones antropométricas			
Peso (kg)*	68.5 ± 9.0	65.8 ± 9.6	.26
Talla (metros) **	1.57 (1.52, 1.59)	1.55 (1.52, 1.57)	.50
IMC (kg/m2)**	27.1 (25.8, 28.2)	28.2 (26.5, 30.3)	.08
Perímetro de cintura (cm)*	87.9 ± 10.7	86.4 ± 9.2	.56
% de grasa*	30.3 ± 4.6	32.1 ± 3.6	.09
% de musculo*	19.1 ± 3.0	18.7 ± 4.1	.06
DAS 28 – PCR*	3.2 ± 1.1	2.7 ± 1.1	.31
DAS 28 – VSG *	4.4 ± 1.0	3.9 ± 1.0	.08

*se reporta media ± desviación estándar, se realizó la prueba t student (intervalo de confianza) en variables que cumplen distribución normal y homocedasticidad de varianzas.

***se reporta mediana (p25, p75) U Mann Whitney para las variables que no cumplen con distribución normal.

Las características de la muestra de estudio, después de la intervención, que de acuerdo con la planeación a los tres meses propuestos. Con 32 sujetos en el grupo de intervención; en relación con el peso, se observa una disminución de 2.6 kilogramos, a diferencia del grupo control que aumento 0.8 gramos. Así mismo el perímetro de cintura disminuyo 1.8 centímetros y el porcentaje de musculo aumento 2.1 porcientos, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p > 0.05$.

Dentro de las variables de interés, el resultado del DAS 28 por valor de sedimentación globular, este disminuyo .6 en el grupo intervención y en grupo control aumento .5, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p > 0.05$.

Finalmente, el porcentaje de grasa disminuyo .6 en el grupo intervención y .8 en el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, con valor de $p > 0.05$. (Cuadro II)

Cuadro II. Descripción de las características del grupo de estudio, en la medición 1.

Variables	Grupo intervención n= 32	Grupo control n= 29	Valor p *
Mediciones antropométricas			
Peso (kg)*	65.9 ± 8.3	67.7 ± 9.7	.45
Talla (metros) **	1.55 (1.52, 1.57)	1.56 (1.52, 1.59)	.58
IMC (kg/m2)**	27.6 ± 4.2	28.1 (26.68, 29.38)	.29
Perímetro de cintura (cm)*	86.1 ± 11.1	87.7 ± 9.5	.54
% de grasa*	29.7 (26, 32.4)	31.3 ± 3.3	.03
% de musculo*	21.2 ± 2.1	19.1 ± 3.1	.08
DAS 28 – PCR*	2.7 ± 1.1	3.2 ± 1.1	.07
DAS 28 – VSG*	3.8 ± 1.1	4.4 ± 1.2	.04

*se reporta media ± desviación estándar, se realizó la prueba t student (intervalo de confianza) en variables que cumplen distribución normal y homocedasticidad de varianzas. ***se reporta mediana (p25, p75) U Mann Whitney para las variables que no cumplen con distribución normal.

Los alimentos que mayormente aumentaron su consumo a la medición final fueron: grasas, verduras y frutas, sin embargo, en general hubo un aumento considerable en todos los grupos de alimentos. Respecto con el valor delta; se reporta que en el grupo control el resultado del valor delta fue negativo, por lo que el consumo fue menor respecto al grupo intervención que el valor delta fue positivo. (Cuadro III)

Cuadro III. Adherencia a la dieta con componentes antiinflamatorios

*Alimentos	Grupo control			Grupo intervención		
	Tiempo 0	Tiempo 2	Δ	Tiempo 0	Tiempo 2	Δ
p50 (p25, p75)						
Grasas	3(2,4)	1(2,4)	-1(-2,1)	5(4,6)	9.5(7,12)	4(2,6.5)
Pescados	1(0,1)	0	-1(-1,0)	1(0,1)	2(1,3)	1(0,2)
Leguminosas	3(2,5)	2(0,3)	0(-2,0)	2(1,3)	5(2.5,7)	2.5(0,4.5)
Verduras	4(3,5)	3(2,4)	-1(-2,0)	5.5(4,7)	9(7,10.5)	3(1.5,5)
Frutas	5(4,7)	2(1,4)	-3(-4,-1)	4(3,6)	9(8,11.5)	5(4,6.5)
Especias	0(0,1)	0 (0,1)	-1(-2,0)	0(0,.5)	3(2,5)	3(1.5,5)

*alimentos: grasas ≥ 2 , pescados ≥ 2 , leguminosas ≥ 3 , verduras ≥ 3 , frutas ≥ 3 , especias ≥ 3 ; por semana

En el análisis por intención a tratar, se reportan los resultados del DAS 28 por velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, incluyendo a todas las pacientes tanto del grupo control, como del grupo intervención; en el cual se puede observar en esta muestra de estudio, que consumir alimentos con componentes antiinflamatorios, pueden disminuir la inflamación articular, siendo esta valorada con DAS 28 por proteína C reactiva, la cual, el promedio de la diferencia de deltas en el tiempo 0 y tiempo 2 es de .47 en el grupo control a -.55 en el grupo intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0.05$ y la valoración por velocidad de sedimentación globular la cual, el promedio de la diferencia de deltas en el tiempo 0 y tiempo 2 es de .44 en el grupo control a -.66 en grupo intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0.05$. (Cuadro IV)

Cuadro IV. Análisis por intención a tratar con el plan de alimentación con y el DAS 28

DAS 28	Grupo control N 29			Grupo intervención N 32			p
	Tiempo 0	Tiempo 2	Media (IC) Δ	Tiempo 0	Tiempo 2	Δ	
DAS – 28 VSG	3.94(3.5 – 4.3)	4.39(3.93 – 4.86)	.44(.09 - .79)	4.4(4.0- 4.7)	3.7(3.3- 4.1)	-.66(-.44, -.87)	<0.05
DAS – 28 PCR	2.7(2.3-3.1)	3.2(2.7-3.6)	.47(.00- .93)	3.2(2.8- 3.6)	2.7(2.3- 3.0)	-.55(-.20, -.90)	<0.05

En el análisis por protocolo, se incluyeron del grupo intervención únicamente las pacientes que cumplieron con la recomendación, las cuales fueron 27; evaluadas por DAS 28 velocidad de sedimentación globular se puede observar que aquellas pacientes que cumplieron con el consumo de alimentos antiinflamatorios sugerido, lograron disminuir en promedio de .44 a menos .70 y las pacientes evaluadas con DAS 28 proteína C reactiva lograron disminuir en promedio de .47 a menos .48, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un valor $p < 0.05$. (Cuadro V)

Cuadro V. Análisis por protocolo con el plan de alimentación y el DAS 28

	Grupo control N 29			Grupo intervención N 27			p
	Tiempo 0	Tiempo 2	Δ	Media (IC)		Δ	
DAS 28				Tiempo 0	Tiempo 2		
DAS - 28 VSG	3.94(3.5 - 4.3)	4.39(3.93 - 4.86)	.44(.09 - .79)	4.4(4.0- 4.7)	3.7(3.2- 4.1)	-.70(-.44,- .95)	<0.05
DAS - 28 PCR	2.7(2.3- 3.1)	3.2(2.7- 3.6)	.47(.00- .93)	3.2(2.7- 3.7)	2.7(.10- .86)	-.48(-.10,- .86)	<0.05

Discusión

Considerando la revisión de la literatura con relación al planteamiento del problema que da origen a la realización de la presente investigación, podemos señalar que en el contexto de la inflamación que se presenta en enfermedades como artritis reumatoide se continúa ampliando la posibilidad de propuestas terapéuticas farmacológicas y de otras terapias que puedan coadyuvar al control de los aspectos inflamatorios. Los estudios publicados donde se describe la utilidad de alimentos antiinflamatorios, así como suplementos con efecto sobre la inflamación de la enfermedad, sugieren que pueden sumarse al tratamiento no farmacológico de los pacientes con artritis reumatoide y mejorar su estado de salud general, sin embargo los resultados, producto de estas investigaciones hasta el momento no han mostrado resultados con valor estadístico derivado probablemente de algunos errores metodológicos en el diseño de los estudios, como puede ser el tamaño de muestra obtenido con bajo poder estadístico, así como la incorporación de estrategias para medir la adherencia a las medidas de intervención nutricional, estos aspectos fueron tomados en cuenta para el planteamiento del proyecto ejecutado, adicionalmente se consideró que la duración de la intervención nutricional debería de tener como mínimo 3 meses de duración, ya que en este sentido la evidencia se pudo observar como parte de los resultados de algunos trabajos previos, estos aspectos fueron considerados en el proyecto que realizamos.

Finalmente es de destacar que, en el ensayo cruzado controlado aleatorizado, realizado por ADIRA, la intervención también incluyo el control de la dieta de manera estricta, es decir todos los componentes de la nutrición fueran proporcionados al grupo de estudio, lo que eventualmente asegura una de las variables más importantes en el caso de nuestro protocolo esto no fue posible implementarlo.

Cabe mencionar que, para enriquecer más el presente estudio se consideró otro de los elementos también propuestos por ADIRA, que incluye la medición de variables antropométricas, lo cual resulto importante para poder evaluar la pérdida de peso y el perímetro de cintura, nuestros resultados muestran una disminución en ambos parámetros.

Otros aspectos importantes de nuestros resultados se muestran en la disminución de la medición del Disease Activity Score-28 por velocidad de sedimentación globular de $-.66$ y medido con proteína C reactiva de $-.55$ en el grupo general de estudio, lo que se confirma con los resultados obtenidos en el análisis por protocolo, ya que los resultados en los pacientes que se apegaron al tratamiento muestra una diferencia de $-.70$ evaluadas mediante Disease Activity Score-28 por velocidad de sedimentación globular y $-.48$ medidos por proteína C reactiva, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, lo cual confirma que la metodología propuesta para medir la adherencia al plan de alimentación con componentes antiinflamatorios, es importante y que si impacta sobre los resultados para hacer contención del fenómeno inflamatorio evaluado mediante Disease Activity Score-28.

Esta línea de investigación resulta de interés continuarla pues los resultados reportados muestran una disminución en los parámetros clínicos y serológicos de inflamación, sin

embargo el tiempo de intervención nutricional se vio comprometida por la pandemia por SARS Cov – 2 que impacto en la disminución de pacientes que acudieron a la consulta externa del hospital Juárez de México por lo que es de interés incrementar el número de la muestra para con nuevos resultados realizar una nueva evaluación que pudiera incrementar la evidencia científica en el uso de dietas en pacientes con artritis reumatoide.

Conclusiones

En el presente estudio, se realizaron evaluaciones antropométricas, clínicas y dietéticas a las pacientes, las cuales nos permitieron observar que el tratamiento nutricional es de vital importancia para el manejo integral de esta enfermedad, y con esto lograr ofrecer a los pacientes una mejor calidad de vida.

Es importante mencionar que este tipo de dieta, de acuerdo con los resultados obtenidos, se puede recomendar a pacientes con artritis reumatoide, siempre que estos sean monitoreados por un profesional de la nutrición y valorados clínicamente.

En los principales análisis realizados en este estudio, se pudo observar que, en la adherencia a la dieta proporcionada, si se logró que aumentaran el consumo de los alimentos indicados. Los grupos de alimentos que mayormente aumentaron el consumo fueron: frutas, verduras y grasas, sin embargo, el consumo de pescado si aumento, pero no considerablemente.

Consideraciones éticas

El protocolo para el presente estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Juárez de México, los cuales son independientes del equipo de investigación del estudio, en conformidad con la Fracción II del artículo 41 Bis de la Ley General de Salud y del Artículo 71, título segundo, capítulo II del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

La información de los pacientes recolectada para el análisis del presente estudio, se clasifico como confidencial de conformidad con las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales, por lo queda prohibida su distribución en términos establecidos por la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

Referencias

1. Obesidad en Adultos, los retos cuestan abajo. Encuesta Nacional de Salud Y nutrición 2012, disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/analiticos/ObesidadAdultos.pdf>
2. Sánchez-Ramón S, López-Longo F.J y Carreno L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2011;6(S3):S20–S24.
3. Gobierno Federal, secretaria de Salud, SEDENA, SEMAR. Guías de Práctica Clínica; Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Pag: 8,
4. Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio. Artritis Reumatoide. El paciente Reumático. Europa press. Copyright 2008. pág.: 29-35.
5. Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio. Artritis Reumatoide. El Paciente Reumático. CORINTER 2012. Colegio Mexicano de Reumatología. pág.: 9-17.
6. González Cernadas L, Rodríguez Romero B y Lidia Carballo – Costa. Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión. *Nutr Hosp.*2014;29(237-245).
7. Puente Torres, G F. Hustado Torres, C Abud Mendoza y A Bravo Ramírez. Evaluación del Estado Nutricio en una población mexicana de pacientes adultos con artritis reumatoide. *Nut Hosp* 2009; 24(2):233-238. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v24n2/original17.pdf>
8. Noa Puigl M, Más Ferreiroll R, Mendoza Castaño S, Valle Claral M. Pathophysiology, treatment and experimental models of rheumatoid arthritis. *Revista Cubana de Farmacia.* 2011; 45(2):297-308.
9. Blanco F.J. La artrosis y la aterosclerosis de la articulación. *Reumatol Clinic* 2018;14(5):251 – 253.
10. Arevalo A, Salgado M, Maria Ochoa, Fray Martínez. Riesgo Cardiovascular en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide. *Revista Médica HJCA*(6):27-30. Disponible en: <http://201.159.222.99/bitstream/datos/2777/1/09846.pdf>
11. Javier Dávila-Torres, José de Jesús González-Izquierdo, Antonio Barrera-Cruz. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):240-9.
12. Pérez L, Manrique S, Carmen M, Gómez C Cano, Fernández A. Análisis de las características clínicas-analíticas de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial: casos y controles Análisis de características clínico-analíticas en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial: estudio de casos y controles. *Reumatología Clínica.* 2019; (06.001).
13. Mendoza Vázquez G, Rocha Muñoz A, Guerra Soto A, Ramírez Villafaña M, Alicia González Sánchez G, Gómez Nava J. N, Arnulfo Nava. Artritis reumatoide y dislipidemias. *Medigraphic* 2013;8(1) 12-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=41888>
14. Eva Thijssen, Arjan Van Caam, Peter M. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotla roles for inflamed adipose tissue and dyslipidemia in obesity

- induced osteoarthritis. *Rheumatology*. 2014;(11):258-268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457066/>
15. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X15001503?via%3Dihub>
 16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X15001503?via%3Dihub>
 17. Alvarez-Nemegyei J, Elda Pacheco-Pantoja, Melina González-Salazar, López-Villanueva R, Sherlin May-Kime, Liliane Martínez-Vargas y Daniel Quintal-Gutiérrez. Asociación entre sobrepeso/obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2018; (1303) 1-6.
 18. Nina Tello-Winniczuk, David Vega-Morales, Pedro A García Hernández, Jorge A Esquivel Valerio, Mario A Garza Elizondo y Ana C Arana Guajardo. Desempeño del índice de masa corporal para el diagnóstico de obesidad por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clinic* 2016;(13)17-20. Disponible en: <https://www.reumatologiainclinica.org/es-pdf-S1699258X16000334>
 19. Esther Casanueva, Martha Kaufer, Ana Bertha Pérez, Pedro Arroyo. Nutrición en el adulto. *Nutriología Medica* tercera edición. Panamericana 2008. Pag: 142-171.
 20. M Dinu, G Pagliai, A Casini y F Sofi. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition* (2019, 1 – 14)
 21. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332:305-11.
 22. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24.
 23. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24.
 24. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11)1580-1585
 25. Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, et al. Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor-alpha in serum and synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1510-1516.
 26. Sack U, Kinne RW, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1993;13(2):45-51.
 27. Saxena A, Cronstein BN. Acute phase reactants and the concept of inflammation. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2013: 818-829. 8. Tutuncu Z.
 28. Laboratorios Sanofy. Guía rápida de Dieta Saludable para enfermos con artritis reumatoide.

29. Blancas-Flores G, César Almanza-Pérez J, López-Roa R, Francisco Javier Alarcón-Aguilar, García-Macedo R, Miguel Cruz. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex*. Vol 67 (2019, 88 – 97).
30. Romera Baures, Morales Ivorra I. Mediterranean Diet and Osteoarthritis; *Reumatol Clin*. 2019;(15):125-126. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18302626>
31. Alvarez Nemegyei J, Buenfil F, Elda Leonor Pacheco. Asociación entre composición corporal y actividad inflamatoria en artritis reumatoide. Una revisión sistemática. *Reumatol Clin* 2015;30(20)230-235. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X15001503?via%3Dihub>
32. Jose Alvarez Nemegyei, Elda Pacheco Pantoja, Melina González Salazar, Ricardo Francisco Lopez Villanueva, Sherlin May Kim, Liliane Martinez Vargas, Daniel Quintal Gutierrez. Asociación entre sobrepeso, obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*;2018 (10.1016).
33. Alfredo Covarrubias Gómez, Dr. Uriah Guevara López, Dra. Claudia Gutiérrez Salmerón, Dr. José A Betancourt Sandoval, Dr. José A Córdova Domínguez. Epidemiología del dolor crónico en México. *Medigraphic*.2010; (33): 207-2123. Disponible en: www.medigraphic.org.mx
34. M. T Vicente Herrero, S Delgado Bueno, Bandres Moya, Ramirez Iñiguez de la Torre, Capdevila García. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25(4): 228-236
35. Gabriel Horta Baad, María del Socorro Romero Figueroa. Evaluación de la intensidad del dolor en personad con artritis reumatoide mediante la escala de intensidad MOS. *Med Clin*.2018; 17(4): 519-526.
36. Oliviero, F .; Scanu, A .; Zamudio-Cuevas, Y .; Punzi, L .; Spinella, P. Efectos antiinflamatorios de los polifenoles en la artritis. *J. Sci. Alimentos Agric*. 2018 , 98 , 1653–1659.
37. Colotta, F .; Jansson, B .; Bonelli, F. Modulación de respuestas inflamatorias e inmunes por vitamina D. *J. Autoimmun*. 2017 , 85 , 78–97.
38. Chiang, EPI; Bagley, PJ; Selhub, J .; Nadeau, M .; Roubenoff, R. El estado anormal de vitamina B6 se asocia con la gravedad de los síntomas en pacientes con artritis reumatoide. *A.m. J. Med*. 2003 , 114 , 283–287.
39. Sahebari, M .; Ayati, R .; Mirzaei, H .; Sahebkar, A .; Hejazi, S .; Saghafi, M .; Saadati, N .; Ferns, GA; Ghayour-Mobarhan, M. Concentraciones de oligoelementos en suero en la artritis reumatoide. *Biol. Trace Elem. Res*. 2016 , 171 , 237–245.
40. Homayouni Rad, A .; Torab, R .; Ghalibaf, M .; Norouzi, S .; Mehrabany, EV ¿Podrían los pacientes con enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico beneficiarse de los probióticos? *Nutrición* 2013 , 29 , 583–586.
41. Davis, C .; Bryan, J .; Hodgson, J .; Murphy, K. Definición de la dieta mediterránea: revisión de la literatura. *Nutrients* 2015 , 7 , 9139–9153.
42. Ramezani-Jolfaie, N .; Mohammadi, M .; Salehi-Abargouei, A. El efecto de la dieta nórdica saludable sobre los marcadores cardio-metabólicos: una revisión

- sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios. *EUR. J. Nutr.* **2018** , 58 , 2159–2174.
43. Koebnick, C .; García, AL; Dagnelie, PC; Strassner, C .; Lindemans, J .; Katz, N .; Leitzmann, C .; Hoffmann, I. El consumo a largo plazo de una dieta de alimentos crudos se asocia con colesterol LDL y triglicéridos séricos favorables, pero también con homocisteína plasmática elevada y colesterol HDL sérico bajo en humanos. *J. Nutr.* **2005** , 135 , 2372–2378.
 44. Davey, GK; Spencer, EA; Appleby, PN; Allen, NE; Knox, KH; Key, TJ EPIC-Oxford: características de estilo de vida e ingesta de nutrientes en una cohorte de 33 883 consumidores de carne y 31 546 no consumidores de carne en el Reino Unido. *Salud Pública Nutr.* **2003** , 6 , 259–269.
 45. Radd-Vagenas S, Kouris-Blazos A, Singh MF, et al. (2017) Evolución de las dietas y la cocina mediterránea: conceptos y definiciones. *Asia Pac J Clin Nutr* 26 , 749–763.
 46. Musumeci G, Trovato FM, Pichler K, et al. (2013) La dieta del aceite de oliva virgen extra y la actividad física leve previenen la degeneración del cartílago en un modelo de osteoartritis: un estudio in vivo e in vitro sobre la expresión de lubricina . *J Nutr Biochem* 24 , 2064-2075.
 47. Buyken AE, Flood V, Empson M, et al. (2010) Nutrición con carbohidratos y mortalidad por enfermedades inflamatorias en adultos mayores . *Am J Clin Nutr* 92 , 634–643.