

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez"

División de Estudios de Posgrado



MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Biomarcadores Protrombóticos y de Inflamación en Pacientes con
Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular
Sometidos a Dieta Anti-inflamatoria.

TESIS

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta

L en N Christian Carolina Torres López

Director de Tesis

D en C Martha Eva Viveros Sandoval

Co-Director

M en C Mario Humberto Cardiel Ríos

Julio del 2013

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”
División de Estudios de Posgrado

MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD



D en C Martha Eva Viveros Sandoval

DIRECTORA DE TESIS

M en C Mario Humberto Cardiel Ríos

CO-DIRECTOR DE TESIS

COMITÉ TUTORAL

D en C Bertha Fenton Navarro

L en N Selene Tenorio Rodríguez

D en C Sergio Gutiérrez Castellanos

SUSTENTANTE

L en N Christian Carolina Torres López

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la División de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en colaboración con la Unidad de Investigación “Dr. Mario Alvizouri Muñoz” del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de la ciudad de Morelia, Michoacán.

Se contó con el financiamiento de los Fondos Mixtos de CONACYT/CECTI/MICHOACAN.

*“Enseñarás a volar... pero no volarán tu vuelo,
Enseñarás a soñar... pero no soñarán tu sueño,
Enseñarás a vivir... pero no vivirán tu vida,
Sin embargo... En cada vuelo, en cada vida y en cada sueño
perdurará la huella del camino enseñado.*

Madre Teresa de Calcuta

Este Esfuerzo y Trabajo es dedicado con Infinito Amor a:

A Mi Madre

Por ser mi Héroe, mi ejemplo, maestra de la vida, padre, madre y mejor amiga.

A Mi Abuela

Por ser mi Compañera, cómplice de mis sueños, mi amiga y segunda madre.

A mi Padre

Por ser ese Ángel que vela y acompaña mis pasos desde el Cielo.

Mi Eterno y Profundo Agradecimiento:

A Dios

Por ser mi *Todo*, El que siempre ha estado conmigo, llenándome de vida, salud y amor.
Con Él al frente mis pasos han sido Bendecidos y mis esfuerzos multiplicados.

A Mis Amigos

Por ser hermanos de vida, por el apoyo, la comprensión y las palabras de aliento.

A Mis Tutores

Por su guía, su apoyo y su orientación, pero también por su amistad.

A Mis Compañeros

Nalle García, Violeta Chávez, Lindsey Renteria, Ale Taboada, José Juan Soto, Jessi Villa, Jesi Figueroa, Rubén Domínguez, Eloy Pérez, Yane Galindo, Angélica Gutiérrez y César Correa,
por su apoyo, confianza y palabras de aliento.

A Mis Pacientes

Por ser la base y motivo de este trabajo, por quienes puedo decir hoy no solo que soy mejor profesionista sino mejor persona, me llevo sus sonrisas y su ánimo, pero sobre todo sus enseñanzas y un poco de la luz de sus bellas almas.

A TODOS... Mi Gritud, mi Amor y mis Bendiciones.

INDICE DE CONTENIDOS

PAGINA DE TÍTULO	
FIRMAS	
FINANCIAMIENTO	I
DEDICATORIAS	I
AGRADECIMIENTOS	I
INDICE	II
INDICE DE TABLAS	III
INDICE DE FIGURAS	III
ABREVIATURAS	IV
GLOSARIO	V
1. INTRODUCCION	1-28
1.1 Planteamiento del Problema.....	1-2
1.2 Antecedentes.....	3-28
1.2.1 Artritis Reumatoide.....	3 - 6
1.2.1.1 Definición.....	3
1.2.1.2 Epidemiología.....	3
1.2.1.3 Articulación Sinovial-Fisiopatología.....	3-4
1.2.1.4 Etiología.....	5
1.2.1.5 Cuadro clínico.....	5
1.2.1.6 Criterios de Clasificación.....	5
1.2.1.7 DAS28.....	5-6
1.2.1.8 Tratamiento.....	6
1.2.2 Endotelio Vascular.....	6-7
1.2.2.1 Función Endotelial.....	6
1.2.2.2 Disfunción Endotelial.....	6-7



1.2.2.3	Disfunción Endotelial y Artritis Reumatoide.	7
1.2.3	Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular.	7
1.2.3.1	Factores de Riesgo Tradicionales de Enfermedad Cardiovascular.	8
1.2.4	Framingham Risk Score.	8
1.2.5	Factores de Riesgo No Tradicionales de Enfermedad Cardiovascular.	8
1.2.5.1	Biomarcadores.	8
1.2.5.1.1	Citocinas.	8-9
1.2.5.1.1.1	Interleucina 6 (IL-6).	9
1.2.5.1.1.2	Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α).	9
1.2.5.1.1.3	Selectina-P.	10
1.2.5.1.1.4	Volumen Plaquetario Medio...	10
1.2.5.1.1.5	Adiponectina.	10-11
1.2.5.1.1.6	Ligando CD40 soluble (sCD40L).	11
1.2.5.1.1.7	Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1 (PAI-1).	11-12
1.2.5.1.2	Reactantes de Fase aguda.	12
1.2.5.1.2.1	Proteína C Reactiva (CRP).	12-13
1.2.6	Inmunoensayo por Absorción Ligado a Enzima (ELISA).	13
1.2.6.1	ELISA tipo "Sándwich".	13-14
1.2.7	Adipocinas.	14-15
1.2.7.1	Adiponectina y Artritis Reumatoide.	15
1.2.8	Nutrición y Dietoterapia.	16-22
1.2.8.1	Nutrición e Inflamación.	17
1.2.8.2	Relación entre Nutrimientos y Biomarcadores Proinflamatorios.	17
1.2.8.3	Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AIHE).	17-18
1.2.8.4	El Plato del Bien Comer.	19
1.2.8.5	Nutrición en Artritis Reumatoide.	19-21
1.2.8.6	Evaluación del Estado de Nutrición.	22
1.2.9	Evaluación Antropométrica.	22-25
1.2.9.1	Peso Corporal.	22



1.2.9.2	Talla.	22-23
1.2.9.3	Índice de Masa Corporal o de Quetelet.	23
1.2.9.4	Índice Cintura / Cadera.	23
1.2.9.5	Panículos Adiposos.	23-24
1.2.9.6	Estandarización de Medidas Antropométricas.	24-25
1.2.10	Evaluación Bioquímica.	25-27
1.2.10.1	Albúmina sérica.	25
1.2.10.2	Insulina basal.	25-26
1.2.10.3	Glucosa basal.	26
1.2.10.4	Índice HOMA.	26
1.2.10.5	Perfil de Lípidos.	26-27
1.2.11	Evaluación Clínica.	27
1.2.12	Evaluación Dietética.	27-28
1.2.12.1	Historia Dietética.	27
1.2.12.2	Recordatorio de 24 horas.	28
1.2.12.3	Frecuencia de consumo.	28
1.2.12.4	Registro de Alimentos.	28
1.2.12.5	Cuestionario Mundial sobre Actividad Física.	28
2.	JUSTIFICACION.	29
3.	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.	30
3.1	Objetivo General.	30
3.1.1	Objetivos Particulares.	30
4.	HIPOTESIS.	31
5.	METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.	32-38
5.1	Diseño del estudio.	32



5.2	Universo.	32
5.3	Muestra.	32
5.3.1	Criterios de inclusión.	32-33
5.3.2	Criterios de exclusión.	33
5.3.3	Criterios de eliminación.	33
5.4	Procedimientos, materiales y métodos.	33-37
5.5	Análisis estadístico.	38
6.	RESULTADOS.	39-49
6.1	Características Generales de los Grupos.	39
6.2	Evaluación del Riesgo Cardiovascular Basal.	41
6.3	Evaluación de la Calidad de la Dieta.	42
6.4	Evaluación del Nivel de Actividad Física.	43
6.5	Evaluación de la Ingesta calórica.	43-44
6.6	Análisis de la Evolución de los Grupos durante el Periodo de Intervención.	44-49
7.	DISCUSIÓN.	50-61
8.	CONCLUSIONES.	62-63
9.	CONSIDERACIONES ETICAS.	64
9.1	Buena Práctica Clínica.	64
9.2	Consentimiento Informado.	64
10.	REFERENCIAS.	65-79
11.	ANEXOS.	80-91
11.1	Carta de consentimiento Informado.	80-81
11.2	Disease Activity Score.	82



11.3 Framingham Risk Score	83
11.4 American Healthy Eating Index (AHEI)	83
11.5 Global Physical Activity Questionnaire.	84
11.6 Plato del Bien Comer NOM-043-SSA2-2005.	85
11.7 Registro de Alimentos.	85
11.8 Ensayo de Elisa para TNF- α	86
11.9 Ensayo de Elisa para IL-6.	87
11.10 Ensayo de Elisa para sCD40L.	88
11.11 Ensayo de Elisa para PAI.	89
11.12 Ensayo de Elisa para Adiponectina.	90
11.13 Ensayo de Elisa para P-selectina.	91



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Plan alimenticio grupo con dieta Anti-inflamatoria Personalizada. 36-37

Tabla 2. Criterios de evaluación de apego al plan dietoterapéutico del Grupo de Intervención con Dieta anti-inflamatoria Personalizada. 37

Tabla 3. Características Generales de los Grupos. 40

Tabla 4. Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer. Análisis Intragrupo de variables Clínicas, Antropométricas, Metabólicas, Dietéticas y de Biomarcadores de inflamación y trombosis. . . . 44

Tabla 5. Grupo de Intervención con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada. Análisis Intragrupo de variables Clínicas, Antropométricas, Metabólicas, Dietéticas y de Biomarcadores de inflamación y trombosis. 46

Tabla 6. Análisis Intergrupo de DELTAS variables Clínicas, Antropométricas, Metabólicas, Dietéticas y de Biomarcadores de inflamación y trombosis. 47

Tabla 7. Correlación de Framingham risk score. Riesgo Cardiovascular. 48

Tabla 8. Correlación del AHEI. Calidad de la Dieta. 48

Tabla 9. Correlación del GPAQ. Actividad Física. 49



INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Articulación Sinovial-Sinovitis. 4

Figura 2. Inmunoensayo por Absorción Ligado a Enzima “Sándwich”. 13

Figura 3. Disfunción del Tejido Adiposo y Riesgo Cardiovascular. 15

Figura 4. Modificaciones dietéticas y su efecto en biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial. 18

Figura 5. Modificaciones Dietoterapéuticas con Acción Anti-inflamatoria en Artritis Reumatoide. 21

Figura 6. Framingham Risk Score Basal. Riesgo Cardiovascular a 10 años. 41

Figura 7. Índice de Alimentación Saludable Alternativo. Calidad de dieta. 42

Figura 8. Cuestionario Global de Actividad Física. Nivel de Actividad. 43



A B R E V I A T U R A S

ACR	Colegio Americano de Reumatología
AHEI	Índice de alimentación saludable alternativo
aMED	Escala de recomendación Mediaterránea alternativa
anti-CCP	Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado
anti-PC	Anticuerpos antifosforilcolina
APRIL	Ligando inductor de proliferación
AR	Artritis reumatoide
BLyS	Estimulador de linfocitos B
CD40L	Ligando CD40
CDAI	Clinical disease activity index
c-HDL	Colesterol HDL
c-LDL	Lipoproteínas de baja densidad
CRP	Proteína C reactiva
CT	Colesterol Total
CV	Cardiovascular
DAS28	Disease Activity Score 28
DEXA	Absorciometría dual de rayos X
DHA	Ácido graso docosahexaenoico
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DQI-R	Índice de calidad dietética revisado
ECV	Enfermedad cardiovascular
EGO	Examen general de orina
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPA	Ácido graso eicosapentanoico
EVA	Escla visual análoga

FARME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FFR	Registro de frecuencia de consumo
FID	Federación internacional de diabetes
FLSs	Derivados de sinoviocitos parecidos a fibroblastos
FT	Factor Tisular
GET	Gato energético total
GI	Índice glicémico
GLUT-4	Transportador de glucosa 4
GM-CSF	Factor de estimulación de colonias de granulocitos
GPAQ	Global Physical Activity Questionarie
HC	Hidratos de Carbono
HOMA	Homeostasis model assessment
hs-CRP	Proteína C Reactiva de alta sensibilidad
HTA	Hipertensión arterial
ICAM-1	Molécula de Adhesión intercelular-1
ICC	Índice cintura cadera
IFN-γ	Interferon gamma
IL-10	Interleucina 10
IL-1α	Interleucina 1 alfa
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Indice de masa corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionarie
RI	Resistencia a la insulina
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos
MET	Indice metabolico de actividad física
M-HAQ	Modified Health Assesment Quesstionarie

MMp-9	Metaloproteinasa de matriz 9
MPO	Mieloperoxidasa
MPV	Volumen plaquetario medio
MTX	Metotrexato
n-3	Ácido graso poliinsaturado omega de la serie 3
NF-Kβ	Factor nuclear kappa- beta
Ob	Obesidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Activador del inhibidor de plasminógeno 1
PAS	Presión arterial sanguínea
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDW	Distribución del volumen plaquetario
PPARγ	Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
QS	Química Sanguínea
RBP4	Proteína transportadora de retinol 4
RF	Factor reumatoide
RFS	Escala de alimentos recomendados
ROS	Especies reactivas de oxígeno
sCD40L	Ligando CD40+ soluble
SSA	Amiloise sérico A
sSFAs	Acidos grasos saturados
sTNFR	Receptores para el factor de necrosis tumoral
sTNRII	Receptores para TNF- α tipo 2
TG	Triglicéridos
TGF-β	Factor de crecimiento transformante- β
TM	Trombomodulina
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
tPA	Activador tisular del plasminógeno
uPA	Activador tisular de plasminógeno tipo urocinasa

vCAM	Molecula de adhesión celular vascular
VCAM-1	Molécula de Adhesión vascular-1
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular
VET	Valor energético total
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VLDL	Very low density lipoprotein
VPM	Volumen plaquetario medio
VSG	Velocidad de sedimentación globular
vWF	Factor von Willebrand
OMS	Organización Mundial de la Salud

G L O S A R I O

Endotelio vascular Recubrimiento interior de vasos sanguíneos, es el órgano más grande de la economía del mamífero, responsable de la circulación y fluidez de la sangre, mantenimiento del tono vascular y mecanismos regulatorios inflamatorios, autoinmunes y trombóticos.

Disfunción endotelial Desequilibrio en la producción de sustancias que genera un medio de vasoconstricción, inflamación, activación y adhesión plaquetaria y de monocitos favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis y aterotrombosis.

Aterosclerosis Conjunto de trastornos de las arterias que cursan con engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial, afecta a las arterias de mediano y gran calibre caracterizándose por el depósito de lípidos en la íntima vascular en forma de placas que afectan directamente el flujo sanguíneo.

Trombogénesis Proceso de formación de coágulos en el que participan fenómenos de vasoconstricción, inflamación, activación y adhesión plaquetaria, en condición fisiológica forma un coagulo de fibrina localizado sobre heridas que después se lisa, evitando la hemorragia y en condición patológica se da de forma sistémica y multifocal en el que el coágulo permanece, obstruye y potencia la aterogénesis.

Anticuerpos Proteínas en forma de Y producidas por un tipo de células inmunitarias, los linfocitos B, se unen a antígenos marcando células u objetos ajenos para su eliminación.

Autoinmunidad Proceso inmunitario definido por reacciones habitualmente persistentes y de larga duración, en las que intervienen antígenos propios o autoantígenos, su manifestación clínica es consecuencia de la alteración orgánica o funcional de células u órganos donde reside dicho antígeno, al depositarse complejos autoantígeno-autoanticuerpo en órganos dan lugar a la patología característica y constituyen la base para enfermedades autoinmunes sistémicas.

Inflamación Proceso tisular constituido por fenómenos moleculares, celulares y vasculares de afinidad defensiva integrada por cuatro signos (de Celso) calor, rubor, hinchazón y dolor y cinco etapas; la liberación de mediadores, efecto de estas moléculas produciendo alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos, llegada de más moléculas y células inmunitarias y reparación total o parcial de la zona dañada.

Articulación diartrodial Articulaciones sinoviales periféricas y de gran movilidad formadas por dos extremos óseos recubiertos por cartílago hialino, con una cápsula articular con líquido sinovial, segregado por una membrana localizada en su capa interna que recibe el nombre de membrana sinovial.

V

L en N Christian Carolina Torres López

Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular. División de Posgrado.

Unidad de Investigación "Dr. Mario Alvizouri Muñoz". Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Capsula articular Funda fibrosa que al estar revestida de membrana sinovial envuelve una articulación y se fija en el borde del cartílago articular de los huesos que la forman, está constituida por tejido conectivo denso, con abundantes fibras de colágena y fibras elásticas.

Membrana sinovial Estructura especializada que tapiza la cara interna de las articulaciones diartrodiales, las vainas de los tendones y las bolsas articulares, consta con una capa íntima superficial compuesta de estratos de sinoviocitos, fibroblastos y macrófagos y una capa profunda. En condición normal dicha membrana posibilita el movimiento indoloro de la articulación diartrodial.

Líquido sinovial El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma, es ligeramente amarillo y su composición es parecida a la del líquido intersticial salvo por el contenido de ácido hialurónico, el cual le proporciona viscosidad y es lubricante, el cual es producido por los sinoviocitos tipo B e impide que sea reabsorbido por los vasos linfáticos.

Citocinas Conjunto de moléculas con naturaleza peptídica y de bajo peso molecular, producidas en diferentes tipos celulares de forma transitoria, implicadas en una amplia gama de funciones, con efectos tanto autócrinos, parácrinos y endócrinos incluso a concentración mínima debido a la presencia de receptores de gran afinidad.

Sinovitis reumatoidea Inflamación a nivel de membrana sinovial por infiltración de linfocitos T CD4, T CD8 y macrófagos, proliferación activa de vasos sanguíneos o angiogénesis que favorece la migración de linfocitos de la sangre al líquido sinovial, alteración en la producción de citocinas, anticuerpos y enzimas, que ejerce un daño a nivel osteo-articular y efectos deletéreos en otros órganos y sistemas, principalmente tejido adiposo, musculo esquelético e hígado que condicionan comorbilidades del tipo neurológico, metabólico y cardiovascular.

Pannus reumatoideo Es un tejido de granulación vascular compuesto por células sinoviales proliferadas, pequeños vasos sanguíneos, proteínas estructurales, proteoglicanos y células inflamatorias. El pannus causa destrucción (erosión) del tejido articular situado en la zona de unión entre la membrana sinovial y el cartílago.

Tejido adiposo Tejido conectivo atípico puesto que posee poca matriz extracelular, cuyo origen embrionario es de células mesenquimáticas. Tradicionalmente involucrado en el almacén de lípidos en forma de triglicéridos como reserva energética, gracias a células cuyo citoplasma es capaz de almacenar dichos lípidos conocidos como adipocitos que forman lóbulos separados entre ellos por septos de tejido conectivo fuertemente irrigado. Sin embargo actualmente se le reconoce funciones autócrinas, parácrinas y endócrinas mediante la secreción de adipocinas, por lo que es un órgano metabólicamente activo involucrado en la regulación del peso corporal, función del

sistema inmune, función vascular, función reproductiva y resistencia a la insulina. Funciones atribuidas al tejido adiposo blanco de localización preferente en la región abdominal.

Adipocinas Moléculas bioactivas secretadas principalmente por el tejido adiposo blanco con funciones autocrinas, parácrinas y endócrinas, en las que se incluyen citocinas (TNF- α , IL-6), quimocinas (IL-8, proteína, MCP-1, PAI-1, RBP4) y hormonas (leptina, resistina y adiponectina).

Obesidad central Aumento de peso corporal en base a tejido graso respecto en tejido magro, de localización preferente en abdomen y parte superior del cuerpo, también denominada androide.

Asociada a un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, por acción de adipocinas inflamatorias secretadas por el tejido adiposo blanco.

Disfunción adipocitaria Desequilibrio en la producción y liberación de adipocinas que favorece un medio pro-inflamatorio local y generalizado.

Inmunoensayo Métodos analíticos basados en la reacción de un complejo antígeno-anticuerpo, se pueden realizar de forma directa (antígeno-anticuerpo) o Indirecta (con reactivos marcados).

Factor de riesgo cardiovascular Característica biológicamente medible que es un antecedente directamente relacionado con la aparición de la enfermedad, que puede ser sujeto de medición y tiene cierto valor predictivo.

Biomarcador Indicador biológico de un proceso involucrado en el desarrollo de una enfermedad pero que puede o no ser causal. Término aplicado de forma preferente a aquellas sustancias que circulan en el torrente sanguíneo y que pueden ser medidas haciendo uso de pruebas de laboratorio específicas.

Alimentación Conjunto de procesos biológicos, psicológicos y sociológicos relacionados con la ingesta de alimentos mediante el cual el organismo obtiene del entorno, los nutrimentos que necesita y la satisfacción intelectual, emocional, estética y sociocultural indispensables para la vida humana.

Dieta Conjunto de alimento que ingiere el ser humano independiente de la calidad del mismo.

Nutrición Conjunto de procesos en su mayoría involuntarios que involucran desde la ingestión, digestión, absorción, metabolismo y utilización hasta la excreción de los alimentos.

Estado nutricional Fenómeno complejo, producto de la alimentación, factores genéticos, influencias físicas, biológicas, psíquicas, culturales, económicas y sociales.

Nutrimento Unidad funcional mínima que la célula utiliza para el metabolismo y que es provista a través de la alimentación.

Kilocaloría La cantidad de calor necesaria para aumentar la temperatura de 1 litro de agua destilada de 14.5 a 15.5°C a presión constante.

Valor energético total Cantidad de energía en términos de calorías que necesita consumir el organismo en 24hrs, con gran variabilidad individual. Generalmente basado en la estimación del Gasto energético total.

Gasto energético total Cantidad de energía que un individuo gasta en 24 horas, siendo la suma del gasto energético basal (cantidad necesaria para mantener las funciones vitales), el efecto térmico del alimento (cantidad necesaria para la digestión, absorción, metabolismo y utilización de nutrimentos) y el gasto por actividad física (mayor variabilidad).

Actividad física Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija un gasto de energía.

Ejercicio Variedad de la actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o mantenimiento de la salud o aptitud física.

Sedentarismo Patrón o conducta de ejercicio menor a 30 minutos por día, al menos 3 veces a la semana.

Dietoterapia Hacer uso de alimentos y sus nutrimentos en cantidad, presentación y consistencia específicos para la condición fisiopatológica del paciente con el fin de ayudar a la prevención y/o tratamiento.

Orientación alimentaria Proceso educativo encaminado a lograr un cambio conductual frente a un nuevo régimen alimentario con el fin de lograr la repercusión deseada sobre la medida preventiva o terapéutica, tomando en cuenta diversas herramientas educativas.

Antropometría Técnica que mide las dimensiones físicas del ser humano en diferentes edades y estados fisiológicos, hace inferencia sobre la composición corporal, crecimiento y desarrollo físico. Incluye la medición del compartimiento magro, graso, esquelético y agua corporal

Evaluación nutricia Procedimiento que contempla el uso de cuatro indicadores (antropométrico, el bioquímico, el clínico y el dietético) que tiene el objetivo de conocer el estado nutricional, los agentes causales de dicho estado, detectar riesgos de deficiencias y/o excesos y medir el impacto que tienen los alimentos en el estado de nutrición y este en el estado de salud general del paciente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que involucra un proceso inflamatorio crónico y generalizado que afecta al del 1.6%-2% de la población Mexicana (Sang-Cheol et al., 2009; Brennan y McInnes 2008; Calder 2008; Peláez-Ballestas et al., 2011).

La fisiopatología de la AR implica un desequilibrio entre la producción de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) y el factor de estimulación de colonias de granulocitos (GM-CSF) y respecto las antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), Interleucina 10 (IL-10), Interleucina 1 alfa (IL-1 α) y receptores para TNF (sTNFR), lo que ejerce daño tanto a nivel de articulación como a otros órganos y sistemas (Calder 2008; Sang-Cheol et al., 2009) como lo es el endotelio vascular favoreciéndose una aterogénesis acelerada (Bisoendial et al., 2011; Hannawi et al., 2007); por lo que el riesgo CV es del doble que la población general (Cortés et al., 2007; González y González 2009; James et al., 2010) con una tasa de mortalidad del 35-50% (Karakoc et al., 2012; González y González 2009; Pattison et al., 2004).

Dicho proceso inflamatorio se ha relacionado con cambios en la composición corporal (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011); la presencia de caquexia se reporta en 2/3 partes (Targonka y Majdan, 2011; Chen et al., 2011) y la prevalencia de Obesidad en AR a nivel mundial del 18%, sin embargo Stavropoulos-Kalinoglou sugiere disminuir los puntos de corte del Índice de masa corporal (IMC) en 2kg/m², por lo cual la prevalencia real podría alcanzar del 25%-31% (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011). En México se reporta un 65% de sobrepeso u obesidad abdominal (Puente et al., 2009) que puede obedecer a una conducta alimentaria y al sedentarismo (Hootman et al., 2011).

En obesidad se produce un desequilibrio en la producción de adipocinas como TNF- α , IL-6, IL-8, proteína quimiotaxica de monocitos (MCP-1), Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), proteína transportadora de retinol 4 (RBP4), leptina, resistina y adiponectina (Diamant y Tushuizen 2006; Hermsdorff et al., 2008; Balagopal et al., 2011; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011).

La Obesidad está relacionada con un aumento en el riesgo de padecer AR (Crowson et al., 2012), con el desarrollo de resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia, efectos que causan un daño crónico sobre endotelio vascular incrementando el riesgo CV (Karakoc et al., 2012; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011; Zhang et al., 2010; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011; Sharkey et al., 2007), se ha relacionado con una mayor actividad de la enfermedad y baja respuesta a biológicos anti-TNF- α (Karakoc et al., 2012; Crowson et al., 2012; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011) y actualmente la adiponectina se asocia con un efecto pro-inflamatorio a nivel articular (Giles et al., 2009; Müller 2010).

Para evaluar el riesgo CV se pueden utilizar escalas predictivas como el Framingham Risk Score que usa factores de riesgo tradicionales como edad, género, obesidad (Ob), sedentarismo, tabaco, HTA, perfil lipídico (PL) y DM (Alfonso et al., 2008) o mediante biomarcadores de inflamación y trombosis (Balagopal et al., 2011) como IL-1 α , IL-6, TNF- α , proteína C reactiva (CRP), adiponectina, el ligando CD40 soluble (sCD40L) así como PAI-1 y p-selectina (Lutgens et al., 2007; Graf et al., 2009; Kim et al., 2011; Herder et al., 2011) que pueden detectarse mediante ELISA (Lequin, 2005; Ledue y Rifai 2003; Flores et al., 2007).

Se ha sugerido que una dieta anti-inflamatoria puede atenuar el progreso de disfunción endotelial a aterosclerosis, trombosis e infarto al reducir la presión arterial, el IMC, la agregación plaquetaria, la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria (Panagiotakos et al., 2009); no existe una definición formal de dieta anti-inflamatoria pero se acepta a la Dieta Mediterránea como el principal exponente (Esposito et al., 2005; Basu et al., 2011) relacionada con una reducción en la tasa de mortalidad total y por ECV (Pino et al., 2009; Galland, 2011; Giugliano et al., 2011; Esposito y Giugliano 2005).

En AR se ha ensayado la suplementación de antioxidantes, de ácidos grasos poliinsaturados omega de la serie 3 (n-3), dietas de reto y eliminación, vegetarianas estrictas y ayunos periódicos (Gargantilla et al., 2010; Sang-Cheol et al., 2009; Canter et al., 2007; Sharkey et al., 2007; Haugen et al., 1999; McDougall et al., 2002; Karatay et al., 2004) siendo la dieta mediterránea la que ha mostrado reducir la actividad de la enfermedad, el peso corporal, mejorar la función física y disminuir el riesgo CV (McKellar et al., 2007; Sköldstam et al., 2005); por lo que el presente estudio tiene como objetivo el determinar el efecto de una dieta anti-inflamatoria sobre la actividad de la enfermedad mediante indicadores clínicos y biomarcadores inflamatorios así como su efecto sobre el riesgo cardiovascular mediante escalas predictivas y biomarcadores protrombóticos en pacientes con AR en población Mexicana.

1.2 Antecedentes

1.2.1 Artritis Reumatoide

1.2.1.1 Definición.

La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune que involucra un proceso inflamatorio crónico generalizado, de naturaleza progresiva, incapacitante e invalidante que afecta tanto la esfera osteoarticular como el resto de la economía corporal (Puente et al., 2009; Mody y Cardiel 2008).

1.2.1.2 Epidemiología

La Artritis Reumatoide afecta alrededor del 1-2% de la población mundial (Sang-Cheol et al., 2009; Alarcón et al., 2007; Helmick et al., 2008), en México su prevalencia es de 1.6%-2% de la población (Peláez-Ballestas et al., 2011); siendo más común en mujeres que en hombres, con una proporción de 5:1 (Calder 2008).

1.2.1.3 Articulación Sinovial-Fisiopatología

Las articulaciones sinoviales se conforman por dos extremos óseos recubiertos por cartílago hialino, metabólicamente activo y formado por fibras de colágeno tipo II y proteoglicanos, una cápsula articular donde se encuentran sinoviocitos A que son fagocíticos y tipo B parecidos a los fibroblastos que produce el líquido sinovial que es un ultrafiltrado del plasma parecido al líquido intersticial salvo por el ácido hialurónico, el cual proporciona viscosidad y lubricación (Guzmán 2007).

La Fisiopatología de la AR tiene 3 componentes, procesos autoinmunes, destrucción del cartílago articular, hueso e inflamación crónica (Rojas et al., 2010).

En estos pacientes la membrana sinovial se caracteriza por hiperplasia e infiltración de linfocitos T activados, macrófagos y linfocitos B secretores de anticuerpos que progresivamente dañan y destruyen el cartílago y hueso (Calder 2008; Rojas et al., 2010). El reclutamiento, activación y función efectora de cada uno es dirigido de forma directa por citocinas (Brennan y McInnes 2008; Guzmán 2007).

Son tres los tipos celulares que participan en el daño osteoarticular, los neutrófilos activados producen leucotrienos, prostaglandinas y degranulación que afecta al ácido hialurónico, dejando al cartílago expuesto, los sinoviocitos tipo B que median la expresión de citocinas de carácter inflamatorio y producen metaloproteinasas como la colagenasa y estromelisin, además de catepsina, por último los macrófagos que aumentan la expresión de enzimas como la colagenasa, estromelisin, gelatinasa y elastasa, con actividad proteolítica (Rojas et al., 2010).

El líquido sinovial en la articulación del paciente con AR contiene altos niveles de citocinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y GM-CSF y otras con carácter antiinflamatorias como el TGF- β , Interleucina 10 (IL-10), IL-1 α y sTNFR. Con la progresión de la enfermedad se crea un desequilibrio que favorece a las pro-inflamatorias, ejerciendo un daño tanto local como sistémico (Calder 2008; Sang-Cheol et al., 2009; Calder 2008; Sang-Cheol et al., 2009).

Figura 1. Articulación Sinovial-Sinovitis.

1.2.1.4 Etiología

La AR se considera un padecimiento de etiología multifactorial, entre los que se encuentran, factores microbiológicos como las infecciones periodontales (Al Katma et al., 2009), inmunitarios, genéticos como el epitípo compartido, genes PTPN22 y HLA-DRB1 (Karlson y Constenbader 2010; Morgan et al., 2009), hormonales (Berglin et al., 2010), ambientales como el tabaquismo y residencia rural (Karlson et al., 2010; Hart et al., 2009) además de factores dietéticos como un alto consumo de carne roja y bajo consumo de antioxidantes (Linos et al., 1999; Pattison et al., 2004; Anaya et al., 2006). Recientemente se sugiere que la obesidad es un factor que aumenta el riesgo de padecer AR (Crowson et al., 2012).

1.2.1.5 Cuadro clínico

La AR se caracteriza por dolor, rigidez matutina, debilidad muscular y sinovitis de articulaciones diartrodiales, lo que conduce a destrucción articular, pérdida funcional y comorbilidades cardiovasculares, neurológicas y metabólicas (Brennan y McInnes 2008; Calder 2008); siendo de mal pronóstico una actividad de la enfermedad persistente, nódulos reumatoides, factor reumatoide positivo, menor edad de inicio, género masculino, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 (González-Gay y González-Juanetey 2008; Giles et al., 2009).

1.2.1.6 Criterios de Clasificación

Los criterios universalmente utilizados son los publicados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Dentro de los cuales los primeros cuatro deben de estar presentes durante seis semanas, requiriéndose cuatro de los seis criterios para el diagnóstico, incluyen rigidez matutina, artritis de 3 o más grupos articulares, artritis de articulaciones de las manos, artritis simétrica, factor reumatoide, nódulos reumatoides y/o cambios radiológicos (Harrison et al., 2002).

1.2.1.7 DAS28

El DAS28 es un Índice compuesto que incluye diversas variables, útil en la clínica y en la investigación para evaluar la actividad de la enfermedad, es un instrumento validado, reproducible, sensible y muy práctico (Svirbely et al., 2009).

Este índice incluye la medición de la velocidad de sedimentación globular (VSG), el número de articulaciones dolorosas e inflamadas en un rango de 0 a 28 (ambos hombros, codos, muñecas, metacarpogalángicas e interfalángico-proximales de ambas manos y de rodillas) y la evaluación de la gravedad de la enfermedad mediante una escala visual análoga conocida como EVA 1-100 (Percepción del paciente en una escala de dolor del 0 al 100) (Svirbely et al., 2009). Existe una fórmula que calcula el DAS28 tomando en cuenta las variables mencionadas, se presenta a continuación:

DAS28= $0.56 (\sqrt{\text{número de articulaciones dolorosas}}) + 0.28 (\sqrt{\text{número de articulaciones inflamadas}}) + 0.70 (\ln \text{VSG}) + 0.014 (\text{Estado General del Paciente})$.

Para la interpretación del resultado se considera una puntuación ≤ 2.6 como remisión, de 2.6 – 3.2 con una actividad de la enfermedad baja, de 3.2 – 5.1 con una actividad moderada de la enfermedad y $>$ de 5.1 una enfermedad muy activa (Svirbely et al., 2009).

1.2.1.8 Tratamiento

El manejo farmacológico del paciente con artritis reumatoide incluye fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) como metotrexate (MTX) y sulfasalazina (Brennan y McInnes 2008) así como agentes biológicos como anti-TNF- α en pacientes refractarios (González-Gay y González-Juanetey 2008).

1.2.2 Endotelio Vascular

1.2.2.1 Función Endotelial

El endotelio reviste la superficie interna de los vasos y se reconoce su participación en la regulación del líquido intracelular, la permeabilidad vascular, modulación del tono vascular focal y la angiogénesis; es un órgano con función autócrina, parácrina y endócrina (Alexánder-Rosas et al., 2010). Protege del desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través del control de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. (Badimon y Martínez González 2006).

1.2.2.2 Disfunción Endotelial

La disfunción endotelial es un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas que predispone a la inflamación, vasoconstricción y permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (Badimón y Martínez-González 2006).

La fisiopatología de la aterosclerosis es un proceso dinámico y progresivo que inicia con disfunción endotelial, reclutamiento de leucocitos, oxidación de lípidos e inflamación de la pared vascular, con desarrollo de placas ateroscleróticas y trombos (De Jager et al., 2006; Libby, 2008; Steffel y Lüscher 2009).

Algunos biomarcadores implicados en procesos de inflamación y disfunción endotelial tienen el potencial de estratificar el riesgo para la prevención, identificación y diagnóstico (Balagopal et al., 2011). A saber, IL-1 α , IL-6, TNF- α , CRP, el sistema de CD40 y su ligando (CD40L) (Lutgens et al., 2007; Graf et al., 2009; Kim et al., 2011; Herder et al., 2011), FvW, selectina-P, trombomodulina y PAI-1 (Steffel J 2009).

1.2.2.3 Disfunción Endotelial y Artritis Reumatoide

La inflamación de bajo grado es un proceso que acompaña a patologías como AR, DM, Ob, cáncer, Parkinson y Alzheimer que predispone a una disfunción endotelial con el subsecuente desarrollo de aterosclerosis y trombosis (Badimon y Martínez González 2006; Alexánderson-Rosas et al., 2010; Hannawi et al., 2007).

Los pacientes con AR tienen el doble de incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) con aumento en la mortalidad por esta causa (Cortés et al., 2007; James et al., 2010; González y González 2009), riesgo independiente de factores tradicionales de riesgo CV (González y González 2009; Bisoendial et al., 2011) y que disminuye su esperanza de vida de 3-10 años (Pattison et al., 2004).

Los pacientes con factor reumatoide (RF) positivo, anti-CCP (González-Gay y González-Juanetey 2008; Giles et al., 2009), alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404, polimorfismos de rs599839 A/G, MTHFR 1298 A>C, IL6174, TNF- α rs1800629, TNF- α 1031 T/C, NOS2A, NOS3 y delección de CCRA32 (Cavagna L et al., 2012), tienen una enfermedad más grave y mayor riesgo CV (González-Gay y González-Juanetey 2008; Giles et al., 2009).

En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación se encontraron niveles elevados de vWF, PAI-1, sCD40L, CRP y TNF- α en pacientes con AR comparados con los controles y los de CRP correlacionaron positivamente con los niveles elevados de marcadores pro-trombóticos.

1.2.3 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

Un factor de riesgo puede definirse como una característica biológicamente medible que precede a una enfermedad bien definida, predice el resultado y además está directamente involucrado como causa de su aparición. Se dividen los tradicionales y no tradicionales (Balagopal et al., 2011).

1.2.3.1 Factores de Riesgo Tradicionales de Enfermedad Cardiovascular

Introducidos en 1961, relacionan la presencia de un antecedente específico con el desarrollo de ECV. Son insuficientes para identificar el riesgo absoluto, explican del 75-90% de los eventos y son acumulativos (Alfonso et al., 2008; Balagopal et al., 2011). Incluyen los antecedentes heredofamiliares, exposición perinatal, edad y género, estado nutricional, actividad física, tabaco, HTA, PL, Ob, RI, DM, enfermedad renal y microalbuminuria (Balagopal et al., 2011; Montecucco et al., 2012).

1.2.4 Framingham Risk Score

El Framingham risk score permite estimar el riesgo de padecer un episodio coronario mortal o no a 10 años. Solo establece el riesgo de enfermedad coronaria; Su uso se sugiere en población Mexicana dentro del contexto de una valoración clínica integral (Alfonso et al., 2008; Alcocer et al., 2011).

1.2.5 Factores de Riesgo No Tradicionales de Enfermedad Cardiovascular

Cuando la aterosclerosis no es clínicamente evidente ciertos biomarcadores tienen el potencial de estratificar el riesgo CV (Balagopal et al., 2011); como algunas citocinas relacionadas con el riesgo de ECV, a saber IL-1 α , IL-6, TNF- α , hs-CRP, el sistema de CD40 y su ligando (sCD40L) (Lutgens et al., 2007; Graf et al., 2009; Kim et al., 2011; Herder et al., 2011; Sharma y Berger 2011) así como otras medidas indirectas como los niveles de vWF, selectina-P y PAI-1 (Steffel J 2009); la determinación de estos biomarcadores puede realizarse mediante ELISA (Lequin, 2005; Ledue y Rifai 2003; Flores et al., 2007; Montecucco et al., 2012).

1.2.5.1 Biomarcadores

Un biomarcador es un indicador biológico de un proceso involucrado en el desarrollo de una enfermedad que puede o no ser causal (Balagopal et al., 2011; Lorenzo et al., 2009) son de carácter clínico, biológico o radiológico, sin embargo, es aplicado a sustancias que circulan en sangre y que pueden ser medidas (González et al., 2008; Steffel y Lüscher 2009; Hughes et al., 2011; Balagopal et al., 2011).

1.2.5.1.1 Citocinas

Se conoce como citocinas al conjunto de moléculas con naturaleza peptídica y de bajo peso molecular, producidas en diferentes tipos celulares de forma transitoria, implicadas en una amplia

gama de funciones, con efectos autócrinos, parácrinos y endócrinos incluso a concentración mínima debido a la presencia de receptores de gran afinidad (Naoum, 2009; Bilate, 2007).

1.2.5.1.1.1 Interleucina 6 (IL-6)

La Interleucina-6 (IL-6) es un polipéptido de 184 aminoácidos, producido por linfocitos T y B, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, mesangiales y tejido adiposo (Smolen et al., 2008).

Las funciones de la IL-6 están implicadas en el funcionamiento del sistema inmunitario, del sistema hematopoyético y durante procesos inflamatorios (Brennan y McInnes 2008; Smolen et al., 2008).

En AR se expresa en la membrana sinovial, está implicada en la liberación de metaloproteinasas, catabolismo, producción de citocinas inflamatorias por parte de los condrocitos y erosión ósea por los osteoclastos y es causante de la respuesta hepática de fase aguda (Brennan y McInnes 2008).

1.2.5.1.1.2 Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es un polipéptido de 157 aminoácidos que comparte aspectos funcionales con IL-1 y es producido principalmente por macrófagos activados.

Contribuyen a la erosión articular a través de la liberación de metaloproteinasas por parte de los sinoviocitos y condrocitos y mediante la activación de osteoclastos inhibe la síntesis de colágeno tipo II, aumenta la proliferación de sinoviocitos y recluta leucocitos.

Además también es un potente inductor de la respuesta de fase aguda por parte del hígado junto con IL-6 (Perry et al., 2009; Brennan y McInnes 2008; Perry et al., 2009; Zhang et al., 2009).

Existen otros miembros de la familia de TNF- α como linfotoxinas β que participan en la formación de centros germinales y la organización linfoide, el estimulador de linfocitos B (BLys) y el ligando inductor de proliferación (APRIL) derivados de los sinoviocitos parecidos a fibroblastos (FLSs) y linajes monocleares en el sinovio que regulan la maduración, diferenciación y activación de células B y la producción de anticuerpos incluyendo el FR (Brennan y McInnes 2008; Perry et al., 2009).

1.2.5.1.1.3 Selectina-P

El proceso de disfunción endotelial en sus etapas iniciales involucra el reclutamiento de células proinflamatorias y su migración a través del endotelio, regulado por moléculas de adhesión expresadas en la superficie de leucocitos y células endoteliales como las selectinas (E-selectina y P-selectina), las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y las moléculas de adhesión vascular (vCAM-1) (Velarde et al., 2007; Sharma y Berger 2010).

La P-Selectina es una proteína transmembrana expresada en la superficie de plaquetas activadas y células endoteliales, es proteína de adhesión para neutrófilos, monocitos y células T, aunque está presente en sujetos normales, se encuentra elevada en procesos como la HTA y DM (Velarde et al., 2007). Los niveles elevados se relacionan con 2 veces el riesgo de ECV (Sharma y Berger 2010).

1.2.5.1.1.4 Volumen Plaquetario Medio

El Volumen plaquetario medio (VPM) es una medida del tamaño de la plaqueta realizada in vitro, relacionado con otros marcadores de actividad plaquetaria, agregación, síntesis de tromboxano, liberación de beta-tromboglobulina, expresión de moléculas de adhesión y sus receptores.

El VPM se ha encontrado elevado en pacientes con DM, HTA, dislipidemia, Ob e infarto al miocardio por lo que se ha considerado un factor de riesgo CV común. Un valor de VPM ≥ 9.5 se asocia con un 30% de riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso (Gaurav y Jeffrey 2011).

1.2.5.1.1.5 Adiponectina

La adiponectina es una proteína de 39kDa formada por 224aa con un extremo N-terminal colagenoso y otro C-terminal globular, secretada principalmente por adipocitos y con homología al C1q complemento y TNF- α , que circula en 3 o 4 isoformas de acuerdo a su peso molecular considerándose que a mayor peso molecular adquiere un carácter proinflamatorio. Existen 2 receptores AdipoR1 en tejido adiposo y AdipoR2 en hígado (Pedrianes y Velasco 2009).

La adiponectina es de carácter hormonal y guarda una relación inversa con el grado de adiposidad (Puglisi y Fernández 2008; Cardillo et al., 2006); es la única adipocina con propiedades anti-inflamatorias y anti-aterogénicas, a nivel de endotelio vascular induce la activación de NOS y por tanto la producción

de NO reduciendo especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibe la expresión vía TNF- α de moléculas de adhesión como ICAM-1 y vCAM-1, la proliferación celular en musculo liso vascular, la transformación de macrófagos a células espumosas y la acumulación de lípidos en éstos así como la reducción de los niveles de ácidos grasos libres en circulación y por tanto la síntesis de TG y secreción de VLDL (Puglisi y Fernández 2008; Zhang et al., 2010). Aunque también se reportan efectos nulos (Sattar et al., 2006) e incluso negativos sobre la salud CV (Poehls et al., 2009).

En AR se le relaciona con mayor daño osteoarticular al incrementar los niveles de IL-6 por parte de fibroblastos sinoviales, sin que esté definido el mecanismo exacto (Giles et al., 2009; Müller et al., 2011).

1.2.5.1.1.6 Ligando CD40 soluble (sCD40L)

El Ligando CD40 soluble (sCD40L) es un complejo formado por una proteína transmembranal estructural y una molécula soluble que es adherente a nivel tisular (Kooten y Banchereau 2000; Sharma y Berger 2010); pertenece a la familia del TNF- α y se expresa principalmente en plaquetas activadas, linfocitos, células endoteliales y células del musculo liso (Kooten y Banchereau 2000; Hernández et al., 2007).

Actualmente se le ha reconocido como un puente de unión entre el estado inflamatorio y el protrombótico ya que se ha encontrado sobre-expresado en tejido vascular con presencia de placas ateroscleróticas y en AR (Santilli et al., 2007; Hernández et al., 2007; Sharma y Berger 2010).

1.2.5.1.1.7 Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1 (PAI-1)

El sistema de coagulación una vez activado comienza una serie de reacciones en cadena para la generación de trombina, la agregación plaquetaria y culminar con la formación de un coágulo que es estabilizado con una malla de fibrina. Casi de forma paralela se activa el sistema fibrinolítico con la finalidad de disolver el coagulo y evitar formación excesiva de trombos (Nolasco et al., 2007); sistema regulado por un equilibrio entre los generadores de plasmina (plasminógeno y fibrina) y los inhibidores (alfa 2 antiplasmina y el PAI-1) (Nolasco et al., 2007).

El PAI-1 es una glicoproteína de 379 aminoácidos, parte de una familia de proteasas de serina y es el principal inhibidor en condición fisiológica de los activadores de plasmina como el Activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador tisular del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), casi un

90% del PAI-1 se encuentra en los gránulos de plaquetas y el resto en forma libre en circulación, solo al unirse a la vitronectina se activa y estabiliza (Nolasco et al., 2007; Steffel J 2009). Los niveles de PAI-1 se han encontrado elevados en pacientes con ECV y/o AR (Södergren et al., 2010; Faisel, 2010).

1.2.5.1.2 Reactantes de Fase aguda

Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéno de proteínas que sintetizadas en hígado y cuyos niveles se modifican positiva o negativamente en presencia de inflamación, trauma y necrosis tisular (Marchena et al., 2006).

En la variación plasmática por aumento están las que se elevan hasta un 50% (ceruloplasmina y el subcomponente del complemento), de 2-3 veces (heptoglobina, fibrinógeno, alfa-1-glicoproteína ácida y alfa-1-antitripsina) y de 100-1000 veces como la proteína C reactiva (CRP) y proteína amiloide sérica (SSA) (González y Molina 2010), en la variación por disminución están la albúmina, transferrina, alfa-2-hs glicoproteína y el factor XII (González y Molina 2010).

1.2.5.1.2.1 Proteína C Reactiva (CRP)

La proteína C reactiva (CRP) es una beta globulina de la familia de las pentaxinas compuesta por 5 subunidades; es un marcador sensible de inflamación y daño tisular, se sintetiza principalmente en hígado en respuesta a la IL-6 y aumenta por IL-1 (González y Molina 2010; Flores et al., 2007).

La PCR participa en la activación del complemento, participa en la depuración de restos nucleares, en células endoteliales estimula la producción de IL-6 y endotelina 1 promoviendo el reclutamiento de leucocitos, vasoconstricción, activación de leucocitos y plaquetas, proliferación celular y captación de LDL por los macrófagos, estimula la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de proteína 1 quimotactica para monocitos (MCP-1) (González y Molina 2010; Ledue y Rifai 2003).

En inflamación aguda se eleva 0.5mg/dl en las primeras 6h con un pico a las 48h para posteriormente desaparecer, pero en inflamación crónica se mantiene elevada, no varía por edad, morfología de los hematíes ni por las concentraciones de otras proteínas (Bisoendial et al., 2010).

En AR la PCR se utiliza junto con la velocidad de sedimentación globular (VSG) para evaluar la actividad de la enfermedad, ésta última es una prueba inespecífica que mide la sedimentación eritrocitaria en una hora, tomando en cuenta que los reactantes de fase aguda aceleran dicha sedimentación, ésta aumenta en caso de inflamación (Castrejon et al., 2010).

1.2.6 Inmunoensayo por absorción ligado a enzima (ELISA)

El inmunoensayo por absorción ligado a enzimas (ELISA) es una técnica basada en la detección de antígenos inmovilizados en una fase sólida, mediante anticuerpos que producen una reacción cuyo producto se mide por espectrofotometría (Lequin, 2005). Existen diferentes tipos de ELISA que permiten desde la cuantificación de un antígeno en solución, detección de un anticuerpo en una solución o la determinación de la subclase de un anticuerpo. A saber, ELISA directo o simple de 2 capas, ELISA indirecto y ELISA tipo sándwich (Lequin, 2005).

Figura 2. Inmunoensayo por Absorción Ligado a Enzima “Sándwich”.

1.2.6.1 ELISA tipo “Sándwich”

Es una variante de ELISA que combina la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de una reacción enzimática, consta de varias fases, una inicial donde se fija el anticuerpo específico del agente a determinar en una fase sólida, se realizan lavados para eliminar anticuerpos que no se fijaron, seguido de la adición de la muestra con el agente problema con lavados posteriores para eliminar el agente no fijado, se agrega un segundo anticuerpo específico para el agente a

determinar pero con epitipo diferente al anticuerpo inicial, se conjuga con una enzima que reaccionara con el agente y se realizan lavados para eliminar anticuerpos no marcados, finalmente se adiciona un sustrato sobre el que actúa la enzima la cual da un producto colorido que permite la lectura por colorimetría a través de un lector de ELISA (Lequin, 2005).

1.2.7 Adipocinas

El tejido adiposo es un órgano autócrino, parácrino y endócrino que secreta factores bioactivos, las adipocinas (Zhang et al., 2010) que sirven para su crecimiento, diferenciación, metabolismo y vascularización (Diamant y Tushuizen 2006); son citocinas (TNF- α , IL-6), quimocinas (IL-8, proteína, MCP-1, PAI-1, RBP4) y hormonas (leptina, resistina y adiponectina) (Zhang et al., 2010; Hermsdorff et al., 2008).

La Leptina es un factor de saciedad, aumenta según el grado de adiposidad generándose resistencia a ésta. Niveles altos se relacionan con mayor riesgo CV (Balagopal et al., 2011; Vetter et al., 2010).

La Adiponectina tiene propiedades anti-inflamatorias, anti-aterogénicas y de sensibilidad a la insulina. A mayor adiposidad menores niveles de adiponectina y tiene una relación inversa con los niveles de CRP (Balagopal et al., 2011; Zhang et al., 2010; Puglisi y Fernández 2008; Cardillo et al., 2006).

La Proteína fijadora de retinol 4 (RBP4) tiene un papel importante en la obesidad, IR y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por su relación con el transportador de glucosa 4 (GLUT-4) (Balagopal et al., 2011).

La Resistina se asocia con IR, tiene una correlación positiva con altos niveles de calcio coronario y receptores para TNF- α tipo 2 (sTNFRII) así como a fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína e IL-6. La actividad física y pérdida de peso ejercen un efecto beneficio sobre sus niveles (Balagopal et al., 2011).

Otras adipocinas importantes en el riesgo CV son la IL-6, TNF- α y PAI-1 (Balagopal et al., 2011).

La disfunción del adipocito provoca un desequilibrio en la producción y liberación de adipocinas que se asocia con acumulación de lípidos, inflamación, resistencia a la insulina, saciedad alterada, HTA y aterogénesis (Balagopal et al., 2011; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011). El tejido adiposo visceral está implicado en mayor grado que el subcutáneo (Zhang et al., 2010; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011).

También existe grasa articular y alrededor de la articulación por lo que en AR el rol de las adipocinas es doble por así decirlo, las de expresión local a nivel de la articulación y las liberadas del tejido graso subcutáneo con afectaciones tanto locales como sistémicas (Müller et al 2011).

Los adipocitos tienen receptores de vitamina D, por lo que esta vitamina puede prevenir la diferenciación de adipocitos y la secreción de adipocinas proinflamatorias (Cherniack, 2011).

Figura 3. Disfunción del Tejido Adiposo y Riesgo Cardiovascular.

1.2.7.1 Adiponectina y Artritis Reumatoide

En AR la resistina, leptina y adiponectina se encuentran en niveles elevados en el líquido sinovial y suero. La adiponectina se asocia con mayor producción de IL-6 por fibroblastos sinoviales vía factor nuclear kappa beta (NF- κ B) lo que sugiere función pro-inflamatoria en articulaciones, llegando a considerarla incluso como un blanco terapéutico (Giles et al., 2009; Müller et al., 2011).

1.2.8 Nutrición y Dietoterapia

Todo organismo viviente tiene la necesidad de sustancias que intervienen en su metabolismo y le son vitales, los **nutrimentos**, que son toda sustancia que cumple una o más funciones en el metabolismo normal y tenga un habitual origen exógeno, el **alimento** (Barreto et al., 2003; Rivera, 2007).

El termino **dieta** es todo lo que el ser humano ingiere diariamente, buena o mala. La dieta correcta debería tener su fundamento en las leyes de la alimentación (Barreto et al., 2003; Rivera, 2007).

Entendemos por **Estado de nutrición** a un fenómeno complejo, producto de la alimentación, factores genéticos, influencias físicas, biológicas, psíquicas, culturales, económicas y sociales.

La **Nutrición** se define como el conjunto de procesos desde la ingestión, digestión, absorción, metabolismo, utilización y excreción de los alimentos (Álvarez, 2007). La tarea del Nutriólogo es evaluar el estado nutricional, emitir un diagnóstico, diseñar y aplicar un plan nutricional así como proporcionar orientación alimentaria según las condiciones de cada persona o comunidad para mantener un estado compatible con la salud psicosocial (Barreto et al., 2003; Rivera, 2007; Álvarez, 2007).

La dieta normal del adulto sano suele contener un 60% de hidratos de carbono, 25% de lípidos y 15% de proteína, el valor energético total (VET) y la cantidad de vitaminas y nutrimentos dependerán de factores como la edad, sexo, etapa de la vida y actividad física. (Ladino y Velásquez 2010).

En el contexto de la dieta para el individuo enfermo surge el término **dietoterapia**, es el uso de alimentos y nutrimentos en cantidad, presentación y consistencia específicos para la condición fisiopatológica del paciente con el fin de ayudar a la prevención y/o tratamiento; pueden ser planes modificados en consistencia (líquida clara, líquida general, suave, puré y blanda), en nutrimentos (energía, proteínas, lípidos, sodio, potasio, fosforo, calcio, agua, fibra, hierro u otros específicos), a complacencia (paciente terminal o crítico) e Intensivo (paciente crítico-Nutrición artificial), dietas especiales llamadas dietoterapéuticas. (Barreto et al., 2003; Rivera, 2007; Álvarez, 2007).

La **Orientación alimentaria** del paciente y su familia es un proceso educativo esencial para lograr un cambio conductual frente a un régimen alimentario con el fin de lograr la repercusión deseada sobre la medida preventiva o terapéutica (Rivera, 2007; Álvarez, 2007).

1.2.8.1 Nutrición e Inflamación

Se cree que la generación de un medio pro-inflamatorio puede ser uno de los mecanismos por los cuales una mala alimentación se relaciona con ECV y metabólicas (Esposito y Giugliano 2005).

Una dieta anti-inflamatoria puede atenuar el progreso de disfunción endotelial a aterosclerosis, trombosis e infarto al reducir la presión arterial, IMC, la agregación plaquetaria, factores hemorrágicos, la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria (Panagiotakos et al., 2009).

El modelo de dieta antiinflamatoria una estilo Mediterránea con distribución típica de Hidratos de carbono 50-60% del VET, proteínas 15-20% del VET, lípidos <30% del VET, grasa saturada <10% del VET, colesterol <300mg/d del VET, >25gr/d de fibra y 2g/d de esteroides y estanoles. Incluye 250-300g de fruta, 125-150g de verduras y 25-50g de nueces, 400g de granos enteros (leguminosas, arroz, maíz y trigo), incremento en el uso de aceite de oliva y consumo de 2-3 veces por semana de pescados de agua fría u oscuros (Esposito et al., 2005; Basu et al., 2011). Disminución en el consumo de leche, pero aumento en el consumo de queso bajo en grasa y yogurt (Panagiotakos et al., 2009); otros alimentos no considerados son el té verde, negro y el aceite de lino (Galland, 2011).

El apego a este régimen dietético reduce un 25% la tasa de mortalidad total y en un 3% la de mortalidad por ECV (Giugliano et al., 2011; Esposito y Giugliano 2005).

1.2.8.2 Relación entre Nutrientos y Biomarcadores Proinflamatorios

Existe una amplia investigación sobre la relación que guardan determinados nutrientes con la modulación del estado inflamatorio y función endotelial, preferentemente en el paciente con obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico e incluso en lupus eritematoso (Basu et al., 2011; Klack et al., 2012; Galland, 2011; Giugliano et al., 2011; Pino et al., 2009; Song et al., 2007), se detalla en la figura 4.

1.2.8.3 Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AIHE)

El “**Healthy Eating Index**” (HEI) del departamento de agricultura de los Estados Unidos se basa en la “Dietary Guidelines for Americans” y la “Food Guide Pyramid”. Consta de 10 componentes con puntajes del 0-10 y un máximo de 100 puntos (Fung et al., 2005).

El “**Alternate Healty Eating Index (AHEI)** surge de una revisión hecha por Fung Teresa y colaboradores sobre el “Healthy Eating Index” (HEI), resultando en un indicador que predice de mejor manera el riesgo CV y la incidencia de enfermedades crónicas, incluye aspectos dietéticos específicos (tipo de proteína, de grasa, alcohol, multivitaminicos, etc.) consta de 9 componentes con un puntaje de 2.5 a 87.5 (Fung et al., 2005). Un puntaje ≤ 43 indica una calidad pobre, de 43.1-54 baja calidad, 54.1-69.9 moderada calidad y de 70-87.7 una alta calidad de dieta (Akbaraly et al., 2011).

En pacientes con AR utilizando el AHEI se observó una baja calidad alimentaria atribuida a limitaciones para comprar y preparar el alimento, efectos secundarios de medicación o depresión, además relaciono negativamente con los niveles de CRP (Grimstvedt et al., 2010).

Figura 4. Modificaciones dietéticas y su efecto en biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial.

1.2.8.4 El Plato del Bien Comer

El Plato del Bien comer es un instrumento de orientación alimentaria para población Mexicana indicado por la Norma Oficial Mexicana 043 SSA2 2005 Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria.

Su propósito es establecer criterios generales con respaldo científico de recomendaciones para proporcionar una orientación alimentaria a la población, sus necesidades y posibilidades de forma sencilla, gráfica y autoexplicativa; representa los grupos de alimentos, la forma de combinarlos, un estimado de la cantidad a consumirse y el riesgo para la salud identificado por los colores.

La aplicación correcta de esta norma es de observancia obligatoria para toda persona física o moral de sector público, social y privado que forma parte del Sistema Nacional de Salud, que ejercen actividades en materia de orientación alimentaria (NOM 043, 2005; PROY 043, 2012); en México se observó que esta herramienta provocan un 87% de entendimiento, son aceptados por el 78% y en el 93% los induce a cambios positivos (Salazar et al., 2012).

1.2.8.5 Nutrición en Artritis Reumatoide

Son muchos los factores ambientales que se han propuesto como causa, prevención y tratamiento de la AR, a saber, una dieta con nutrimentos antiinflamatorios como pescado, granos enteros, mínimas cantidades de carne roja, alta en frutas y vegetales. Incluso hierbas Hindúes como la gingerol, chirayita, bromelina y turmerica, los polifenoles del té verde e isoflavonas, sin embargo los resultados no son concluyentes (Gargantilla et al., 2010).

El Valor de los antioxidantes como complementos o suplementos en la prevención y tratamiento de padecimientos reumáticos ha sido cuestionada en toda literatura, se han encontrado efectos nulos, mínimos e incluso contraproducentes (Sang-Cheol et al., 2009; Canter et al., 2007; Sharkey et al., 2007).

La deficiencia de vitamina D (<20ng/ml) se ha relacionado con la aparición de padecimientos autoinmunes como la AR, esclerosis múltiple y lupus eritematoso, así como con la actividad de la enfermedad (Ritterhouse et al., 2011; Sharkey et al., 2007); se sugieren que el consumo adecuado reduce 3

veces el riesgo de AR, retarda la progresión y deformidad osea (Cherniack, 2011). Sin embargo hay estudios donde a pesar de la suplementación no se corrige la deficiencia (Ritterhouse et al., 2011).

Se ha estudiado el efecto del ayuno de 7-14 días con la subsecuente implementación de dietas lactovegetarianas o vegetarianas, los resultados mostraron una reducción en el número e intensidad de síntomas durante el ayuno pero estos regresaron con el inicio de las dietas (Haugen et al., 1999). Se sugiere que la dieta vegetariana debe ser estricta y baja en grasa total (McDougall et al., 2002), sin embargo estudios con dietas bajas en grasa (14.2%-25% del VET) en AR se relaciona con mejoras en el perfil lipídico, no así con la actividad de la enfermedad (Kwape et al., 2010).

Hasta el 30% de los pacientes con AR presenta intolerancias o alergias alimentaria (Karatay et al., 2004). Algunos abordajes incluyen la eliminación de productos lácteos, trigo, carne roja, azúcar, frutas cítricas, tomates, alcohol y café sin resultados concluyentes (Haugen et al., 1999; McDougall et al., 2002).

Una dieta estilo mediterránea ejerce efectos benéficos en pacientes con AR, reduce la actividad de la enfermedad, mejora la función física y disminuye el riesgo CV (McKellar et al., 2007); relacionando la mejoría con la composición nutrimental más que con la pérdida de peso (Sköldstam et al., 2005).

La implementación de una dieta rica en ácidos grasos n-3 y monoinsaturados así como baja en grasa trans y saturada tiene efectos antiinflamatorios en AR (Haugen et al., 1999; Calder, 2008) disminuyendo la producción de LTB4 por los neutrófilos y monocitos, de IL-1 por los monocitos, de IL-1 β plasmática, CRP sérica así como normalización de la respuesta quimiotática a neutrófilos.

La media de la dosis utilizada de n-3 es 3.5g/día (Calder, 2008; Porter, 2010). Además se reporta una reducción de la rigidez matutina, del número de articulaciones inflamadas, tiempo de fatiga así como reducción del uso de anti-inflamatorios no esteroideos (James et al., 2010; Calder, 2008).

En cuanto al consumo de café se ha observado que más de 4 tazas de café/d pueden incrementar el riesgo de AR con RF positivo asociado con el café descafeinado (Pattison et al., 2004).

El consumo de alcohol, si bien se ha relacionado con efectos cardioprotectores con una ingesta moderada, más de 14 porciones por semana aumentaron el riesgo de padecer AR (Pattison et al., 2004).

Figura 5. Modificaciones Dietoterapéuticas con Acción Anti-inflamatoria en Artritis Reumatoide.

En cuanto al patrón de actividad física se acepta a la AR como una barrera importante, sin embargo, existen tipos de ejercicio con intensidad y movimientos sugeridos por varias instancias a través de programas como “ Enhance Fitness, the Arthritis Foundation Exercise Program ”, “ The Arthristis Foundation Walk with Ease” y el “ CDC Arthritis Programs” como las caminatas, natación y bicicleta, consideran que el mantenerse activo mejora la actividad de la enfermedad y el deterioro funcional además de proporcionar beneficios metabólicos (Hootman et al., 2011).

La disminución de la actividad física se observa en pacientes con actividad de la enfermedad de moderada a alta (Elkan et al., 2011), estimándose en un 44% el sedentarismo en AR (Hootman et al., 2011).

1.2.8.6 Evaluación del Estado de Nutrición

El objetivo de la evaluación del estado nutricional es conocer el estado nutricional, los agentes causales, detectar riesgos de deficiencias y/o excesos y medir el impacto que tienen los alimentos en la salud del paciente (Ladino y Velásquez 2010; Ruy-Díaz y Barragán 2007); contempla el uso de cuatro indicadores, los cuales se complementan para el diagnóstico, incluye, el indicador antropométrico, el bioquímico, el clínico y el dietético (Bezares et al., 2012; Calderón et al., 2010; Ladino y Velásquez 2010; Ruy-Díaz y Barragán 2007).

1.2.9 Evaluación Antropométrica

La Evaluación antropométrica es una técnica que mide las dimensiones físicas del ser humano en diferentes edades y estados fisiológicos, hace inferencia sobre la composición corporal, crecimiento y desarrollo físico. Incluye la medición del compartimiento magro, graso, esquelético y agua corporal (Calderón et al., 2010; Ladino y Velásquez 2010; Ruy-Díaz y Barragán 2007; Berdasco, 2002).

1.2.9.1 Peso Corporal

La medición del peso corporal es la determinación antropométrica más común, es un indicador de la masa corporal total, por sí solo es poco confiable, se debe utilizar en relación con la talla o edad. Útil para observar como primer indicador un déficit o exceso (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

Para su medición el sujeto debe estar en posición erecta y relajada, sin calzado y con ropa ligera, con la vista fija en un plano horizontal, las manos extendidas y descansando lateralmente en los muslos, talones ligeramente separados, y los pies formando una (V) ligera, respirando con normalidad y sin movimiento alguno. De preferencia en condición de ayuno o a una hora fija, sin haber comido o bebido justo antes y después de evacuar y orinar (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012). Se recomienda el uso de una báscula de pie calibrada, con una precisión mínima de 100g, tomarse por duplicado y registrarse en kilogramos (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

1.2.9.2 Talla

La talla de un individuo se compone de la suma de cuatro componentes, las piernas, pelvis, columna vertebral y el cráneo, siendo un indicador de crecimiento lineal, por sí sola es poco confiable y debe utilizarse en relación con el peso o la edad (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

Se debe tomar de pie, sin calzado ni adornos en el cabello, en posición de firmes, de espaldas a la pared, talones, pantorrillas, glúteos y espalda recargados en la pared, la línea media del cuerpo coincidir con la del estadímetro, asegurar maniobra de Frankfort (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

Se recomienda un estadímetro con cinta métrica de metal flexible de 2m de longitud y de una escuadra móvil con un ángulo de 90 grados, colocado en una pared sin bordes, tomándose por duplicado y registrándose en centímetros (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

1.2.9.3 Índice de Masa Corporal o de Quetelet

El Índice de masa corporal (IMC) fue desarrollado por Lambert A.J Quetelet matemático del siglo XIX, toma en cuenta la diferencia entre la composición corporal y delinea el grado de adiposidad utilizando la relación entre el peso corporal actual y la estatura (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

Se toma el peso en kilogramos y se divide entre la talla en centímetros al cuadrado, los resultados se comparan con puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o definiciones apropiadas para México marcadas por las normas oficiales (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

1.2.9.4 Índice Cintura / Cadera

El Índice cintura/cadera (ICC) es un indicador de la distribución del tejido adiposo, se obtiene al dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, ambos en centímetros.

Es útil para estimar el riesgo cardio-metabólico, asociado a una distribución abdominal, llamada “Androide” en comparación con la glúteo-femural ó “Ginecoide” (Shamah et al., 2006; Franquelo et al., 2007).

Se realiza con cinta métrica de fibra de vidrio o metálica de 200cm y exactitud de 1mm, tomándose con el sujeto de frente, en posición de firmes, área abdominal desnuda, cinta paralela al piso y colocada en la parte más estrecha del tronco. Se realiza la toma por triplicado y se registra en centímetros (Shamah et al., 2006; Bezares et al., 2012).

1.2.9.5 Panículos Adiposos

Los panículos adiposos son determinaciones del tejido adiposo en la región subcutánea donde se localiza alrededor del 50% de la grasa corporal (Bezares et al., 2012); la suma de varios pliegues del

cuerpo constituye una buena medida de la grasa subcutánea total y corporal total. Los pliegues comúnmente medidos son el pliegue tricpital, bicipital, subescapular y suprailiaco (Bezares et al., 2012).

El pliegue tricpital se mide en el punto medio entre el borde inferior del acromion y el oléocranon en la cara posterior del brazo, el bicipital corresponde al pliegue vertical en la parte media frontal del brazo, directamente por encima de la fosa cubital y en el mismo nivel que el tricpital, el subescapular corresponde al ángulo interno debajo de la escápula en ángulo de 45 grados en la misma dirección del borde interno del omóplato y el suprailiaco se mide en la línea media axilar por encima de la cresta iliaca antero-superior (Shamah et al., 2006).

Para todos los pliegues se utiliza un calibrador llamado “Plicómetro” y la técnica se conoce como Plicometría. Dicho plicómetro debe de ser metálico con una superficie de contacto de 20 a 40mm², con una lectura de exactitud de 1mm y con presión constante de 10g/mm² (Shamah et al., 2006).

El paciente debe desnudar el área del pliegue, estar relajado y no ejercer presión. Se debe sujetar cada pliegue con el dedo índice y pulgar sin provocar dolor, colocar el plicómetro de 1-2cm en forma distal al pellizco, realizar la lectura después de 2-3 seg, registrar la toma en mm y retirar primero el plicómetro y posteriormente el pliegue. Se realizan por duplicado (Shamah et al., 2006).

1.2.9.6 Estandarización de Medidas Antropométricas

Es indispensable garantizar calidad y confiabilidad en las mediciones. El término calidad implica que el resultado refleje la realidad de lo medido y el término confiabilidad la capacidad de obtener nuevamente ese resultado en repeticiones de la misma medida (Suverza y Haua 2009).

Es importante considerar ciertos requisitos indispensables como el equipo a utilizar y la técnica a respetar para la toma de cada medida (Aristazábal et al., 2007; Suverza y Haua 2009).

Dos tipos de error se pueden cometer, el sistemático por el procedimiento o el error aleatorio que refleja un error en el registro de la medida (Suverza y Haua 2009).

- **Equipo indispensable para la antropometría del adulto**
 - Báscula con precisión de $\pm 100g$, que pueda calibrarse, $\geq 180kg$, electrónica o mecánica.
 - Estadímetro de pared, de madera o metal, con barra superior móvil y longitud de 2.2 m.

- Cinta antropométrica, flexible, de fibra de vidrio o metálica y precisión de $\pm 0.1\text{cm}$.
- Plicómetro, metálico, presión constante ($10\text{g}/\text{mm}^2$), exactitud de 1mm (Aristazábal et al., 2007).

Existen métodos de estandarización como el de Habicht pero requiere de 10 personas entrenadas, con un registro especial y posterior cálculo matemático, sin embargo en la práctica poco práctica y factible, por lo que se recomienda asegurar el equipo indicado y respetar técnica de Lohman en cada medida, es decir, el procedimiento a seguir desde la vestimenta, preparación, postura y necesidad de realizar por duplicado o triplicado cada toma esta técnica es recomendada por la OMS y por todo manual de antropometría para minimizar el margen de error (Suverza y Haa 2009).

1.2.10 Evaluación Bioquímica

En la **evaluación bioquímica** se hace uso de muestras biológicas, informa de reservas de nutrientes, concentraciones plasmáticas, excreción de nutrimentos o metabolitos y pruebas funcionales. Es tan amplia y/o específica como se requiera (Ladino y Velázquez 2010; Ruy-Díaz y Barragán 2007).

1.2.10.1 Albúmina sérica

La albúmina es una de las proteínas viscerales más abundantes ($3\text{-}5\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal) distribuida en los espacios intravascular y extravascular. Su concentración sérica es resultado de la síntesis hepática y degradación, se altera por el aporte proteico, enfermedades hepáticas, traumatismos y procesos inflamatorios o infecciosos. En el adulto las cifras normales son $>3.5\text{g}/100\text{ml}$, de riesgo bajo de $2.8\text{-}3.4\text{g}/\text{ml}$ y riesgo alto cifras de $<2.8\text{g}/100\text{ml}$ (Bezares et al., 2012).

1.2.10.2 Insulina basal

La insulina es una hormona peptídica que consiste en 51 sintetizados y secretados por células beta-pancreáticas. El proceso de secreción de insulina involucra la fusión de los gránulos secretores con la membrana de la célula y exocitosis de insulina, péptido C y trazas de pro insulina. La secreción de insulina basal es pulsátil, con una periodicidad de 9-14 min (Cooper y Deangelis 2001).

El nivel basal de insulina que se secreta entre comidas, durante la noche o el ayuno es de $0,5\text{-}1\text{ U/h}$. Este bajo nivel de insulina limita pero no elimina la producción hepática de glucosa, que es necesaria para el metabolismo cerebral ($5\text{-}15$ microunidades/mililitro) (Cooper y Deangelis 2001). El nivel

es mucho mayor en estado posprandial alcanzándose concentraciones de 60-80 microunidades/mL a los 30min de la ingesta y normalizándose en 2-4 horas (Cooper y Deangelis 2001).

1.2.10.3 Glucosa basal

La glucosa basal es la determinación de los niveles de glucosa antes de comer y después de un ayuno de 8-14h, surgió como indicador de riesgo de DM, la Asociación Americana de Diabetes fijó los puntos de corte iniciales los cuales se han modificado desde 1997 (Gagliardino et al., 2006; Bezares et al., 2012), se consideran valores para glucemia normal de 70- 100mg/dl, glucosa alterada de 101-125mg/dl y valores >126mg/dl como DM a confirmación (Sereday, 2006; Bezares et al., 2012).

1.2.10.4 Índice HOMA

El Homestatic Model Assessment (HOMA) es un sistema de ecuaciones que representa el sistema de retroalimentación de la regulación de la glucemia luego de un ayuno prolongado, hasta hace poco es aceptado para medir la sensibilidad a la insulina en grandes poblaciones (Barraco et al., 2006).

Fue validado utilizando el clamp auglicémico hiperinsulinémico como un método de medición de sensibilidad a la insulina que representa la función de la célula beta y la sensibilidad de tejidos periféricos (Barraco et al., 2006). Para su cálculo Maldonado recomiendan utilizar la siguiente fórmula:

HOMA-IR = (Glucosa (mg/dL) / 18) x Insulina (mUI/mL) / 22.5. Un resultado >2.5 se considera diagnóstico de resistencia a la insulina en población Mexicana (Maldonado et al., 2009).

Se define como resistencia a la insulina una reducida respuesta fisiológica de los tejidos a la acción de la insulina, particularmente del tejido muscular y adiposo con subsecuente hiperinsulinemia compensatoria, que inicialmente mantiene los niveles de glucosa normales, es un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular (Garmendia et al., 2009).

1.2.10.5 Perfil de Lípidos

El perfil de lípidos (PL) es un método bioquímico útil para conocer el estado de los ácidos grasos de los lípidos de tejidos y líquidos corporales en relación con los presentes en la dieta (Bezares et al., 2012).

Las determinaciones más útiles son el colesterol total (CT), triglicéridos (TG), Lípidos totales y fracciones de colesterol transportadas por lipoproteínas como el c-LDL y c-HDL (Bezares et al., 2012).

Los resultados obtenidos se comparan con los puntos de corte de la OMS, Sociedades Internacionales o Normas Oficiales Mexicanas. En general se considera dislipidemia cifras de TG >150mg/100ml, CT >200mg/100ml, c-LDL >100mg/100ml y c-HDL <50mg/100ml (Bezares et al., 2012).

1.2.11 Evaluación Clínica

La evaluación clínica contempla la exploración física por aparatos y sistemas para evaluar signos de excesos o deficiencias de nutrimentos. Usa la observación, palpación, percusión y auscultación (Calderón et al., 2010; Ladino y Velázquez 2010; Ruy-Díaz y Barragán 2007). Se debe utilizar en combinación con los demás indicadores de la evaluación del estado nutricional.

Esta evaluación tiene una secuencia establecida. Debe iniciarse con la apariencia general del paciente observándose datos como apatía, hiperactividad, sudoración excesiva, etc. Se continúa con la evaluación del estado de alerta, expresión facial e interacción social y búsqueda activa de signos de déficit o exceso nutrimental como la presencia de manchas de bitot, estomatitis angular, encías esponjosas y sangrantes, esmalte moteado, bocio, edema, crecimientos epifisiarios, signo de bandera, etc (Bezares et al., 2012).

1.2.12 Evaluación Dietética

La evaluación dietética se realiza en términos de calidad y cantidad de alimento. Cuenta con herramientas (Recordatorio de 24 horas, Frecuencia de consumo, Registro de pesos y medidas, Encuestas de duplicación), cada una cumple con un objetivo, son complementarias y tienen sus ventajas y desventajas (Calderón et al., 2010; Ladino y Velázquez 2010; Ruy-Díaz y Barragán 2007).

1.2.12.1 Historia Dietética

La historia dietética constituye un marco de referencia dietético, integra antecedentes de nutrición y salud, hábitos y costumbres, preferencias, aversiones, alergias e intolerancias alimentarias. Contempla la historia clínica más la historia dietético-nutricional e historia del peso (Bezares et al., 2012).

1.2.12.2 Recordatorio de 24 horas

El Recordatorio de 24 horas es una técnica cuali-cuantitativa con la que se busca una descripción detallada de todos los alimentos que conforman la dieta consumida las 24 horas previas al estudio incluyendo las formas de preparación (Shamah et al., 2006). Es recomendable emplear modelos o réplicas de alimentos y utensilios para facilitar la identificación de las cantidades de los alimentos, debe registrarse tanto en equivalente como en medidas caseras (peso y volumen) (Bezares et al., 2012).

1.2.12.3 Frecuencia de consumo

La frecuencia de consumo de alimentos es una técnica sencilla y rápida en el análisis de la dieta, permite tener representatividad de los patrones de alimentación. Se aplica al responsable de la alimentación de la casa, generalmente se integra por 69 preguntas y 4 columnas (alimentos, porciones, columna de apoyo, frecuencia). Reflejan solo el patrón alimentario, no el valor energético o cantidad de nutrimentos (Bezares et al., 2012; Shamah et al., 2006).

1.2.12.4 Registro de Alimentos

El registro de alimentos es una técnica en la que el paciente anota cada comida y bebida consumida, suplementos, complementos y horarios. Puede ser de uno o más días de la semana (Thompson et al., 2010), por lo que se minimiza la dependencia de la memoria que afecta al recordatorio de 24hrs, además, si el paciente está instruido en el manejo de porciones o tiene una báscula es un registro confiable. Es mínimo de un día y máximo de 3 (Thompson et al., 2010; Shriver et al., 2010).

1.2.12.5 Cuestionario Mundial sobre Actividad Física

El cuestionario mundial sobre actividad física (GPAQ) fue desarrollado por la OMS como herramienta de vigilancia del nivel de actividad física, colecta información de 3 dominios, la actividad durante el trabajo, desplazamientos o transporte y actividades recreativas, así como un dominio de reposo. Consta de 16 preguntas, requiere como respuesta un sí o no, días por semana y tiempo por día, tomando como unidad el índice metabólico (MET) permite identificar la intensidad del ejercicio (leve, moderada y elevada) y el nivel de actividad física (bajo, moderado, alto) (GPAQ, 2013 www.who.int/chp/steps).

2. JUSTIFICACION

La Artritis Reumatoide es una enfermedad que involucra un proceso inflamatorio crónico y generalizado, que afecta tanto la esfera osteo-articular como el resto de la economía corporal con el riesgo de padecer comorbilidades neurológicas, metabólicas y cardiovasculares; por lo que el paciente con AR tiene 2 veces el riesgo de padecer una ECV que el resto de la población y su esperanza de vida disminuye de 3 - 10 años por eventos cardiovasculares fatales.

Estudios en población Mexicana con AR revelan que más de la mitad de los pacientes presenta algún grado de Obesidad central. Es en la región abdominal donde se localiza preferentemente el tejido adiposo blanco, órgano secretor de adipocinas, en Obesidad se hipertrofia el tejido adiposo provocando una disfunción que favorece el estado inflamatorio por lo que el padecer Artritis Reumatoide y Obesidad confiere un efecto sinérgico negativo para la salud cardiovascular.

El riesgo cardiovascular puede estratificarse haciendo uso de factores de riesgo tradicionales y biomarcadores inflamatorios y protrombóticos.

La investigación en nutrición, ha mostrado que la implementación de una dieta basada en nutrientes con propiedades anti-inflamatorias puede atenuar el progreso de disfunción endotelial a aterosclerosis. La Dieta Mediterránea es una referencia de dieta anti-inflamatoria, probada en pacientes con DM, Ob y Síndrome metabólico donde ha mostrado reducir la tasa de mortalidad total y la de mortalidad por ECV, para el caso del paciente con AR se ha relacionado con mejoría en la actividad de la enfermedad, la función física y el riesgo cardiovascular; Sin embargo los antecedentes en AR se llevaron a cabo en países Europeos donde este tipo de dieta es habitual por lo que el presente estudio plantea utilizar la dieta Mediterránea como base para el diseño y aplicación de una dieta de carácter anti-inflamatorio así como la determinación del efecto de ésta sobre sobre la actividad de la enfermedad y el riesgo Cardiovascular en pacientes con AR en población Mexicana.

3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

Objetivo General

Determinar el efecto de una dieta anti-inflamatoria sobre las concentraciones de biomarcadores protrombóticos y de inflamación en pacientes con Artritis Reumatoide y Elevado Riesgo Cardiovascular.

Objetivos Particulares

1. Adaptar los lineamientos dietéticos de la Dieta Mediterránea a la población Mexicana.
2. Evaluar el estado clínico-nutricio pre y post intervención nutricia.
3. Evaluar el riesgo cardiovascular mediante escala de Framingham.
4. Evaluar los niveles de biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-a, PCR, adiponectina) y protrombóticos (p-Selectina, sCD40L y PAI-1) pre y post intervención nutricia.
5. Evaluar la calidad de la dieta mediante el Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AIHE) pre y post intervención nutricia.
6. Evaluar el nivel de actividad física mediante el cuestionario mundial de actividad física (GPAQ) pre y post intervención nutricia.
7. Proporcionar orientación alimentaria.

4. HIPOTESIS

Los lineamientos de la dieta Mediterránea pueden adaptarse en términos nutrimentales a la población Mexicana y su implementación constituye una terapia coadyuvante capaz de influir de manera positiva sobre biomarcadores protrombóticos y de inflamación en pacientes con Artritis Reumatoide, mejorando así la actividad de la enfermedad y disminuyendo el riesgo cardiovascular.

5. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

5.1 Diseño del estudio

Estudio experimental: diseño de ensayo clínico controlado por sorteo. Incluye dos grupos experimentales **Grupo 1** (Intervención con Plato del Bien Comer) y **Grupo 2** (Intervención con Dieta Anti-inflamatoria personalizada).

5.2 Universo

Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que acudan a consulta de seguimiento en el servicio de reumatología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Morelia Michoacán.

5.3 Muestra

El tamaño de la muestra se calculó para dos promedios de grupos independientes, de dos colas, con un nivel de alfa de 0.05 y un valor de beta del 0.20.

Se estudiaron un total de 61 pacientes del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y del Instituto Mexicano del Seguro Social que cumplieron los criterios de inclusión, asignados de forma aleatoria a uno de los grupos de estudio en bloques de 4.

5.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con Artritis Reumatoide (Criterios ACR).
- Mayores de edad (>18 años).
- Obesidad (NOM-008-SSA3-2010 = IMC ≥ 30 kg/m² en talla ≥ 1.60 m en Hombres y ≥ 1.50 en Mujeres e IMC ≥ 25 kg/m² con talla menor).
- Expediente clínico completo.
- Con actividad de la enfermedad (DAS28 > 2.6).
- Tratamiento farmacológico habitual (MTX y sulfasalazina).

- Al menos uno de los siguientes: glucosa en ayunas mayor de 110 mg/dl; LDL >130mg/dl; triglicéridos >150mg/dl; hipertensión arterial (PAS >140/85mmHg en 2 determinaciones o en tratamiento antihipertensivo).
- Sepan leer y escribir, acepten participar y firmen carta de consentimiento informado.

5.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidad grave que comprometa la participación del paciente y la interpretación de resultados a juicio del clínico.
- Pacientes con limitaciones prácticas para completar los exámenes clínicos y paraclínicos.
- Pacientes en remisión clínica (DAS28 < 2.6).
- Pacientes con tratamiento con agentes biológicos anti-TNF α .

5.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Paciente con desapego al plan dietoterapéutico.
- Pacientes que migren de tratamiento farmacológico habitual hacia tratamiento farmacológico con agentes biológicos anti-TNF α .

5.4 Procedimientos, materiales y métodos

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se asignaron por sorteo al grupo de Grupo 1 o al Grupo 2, utilizando un método de aleatorización computarizado en bloques de 4.

- 1) Se realizó historia clínico-nutricia completa (Antecedentes heredofamiliares, Antecedentes Personales Patológicos, Antecedentes Personales no Patológicos, Toxicomanías, Antecedentes Ginecológicos, Padecimiento Actual, Historia del peso corporal, Historia dietético-nutricia).
- 2) Se evaluó el estado de nutrición: Evaluación Antropométrica, Evaluación Bioquímica, Evaluación Clínica, Evaluación Dietética y de Actividad física.

3) Se realizó toma de muestras biológicas: Se tomaron muestras de sangre de la vena antecubital, con ayuno previo de 12 horas.

- **Indicadores Antropométricos:**

- **Peso (kg)**: Se utilizó una báscula de pie (SECA-711) con pesas deslizantes y tallarímetro, capacidad 220kg previamente calibrada.

- **Talla (cm)**: Se midió con un estadímetro de pared (SECA-206), capacidad de 2 metros.

- **Índice de Quetelet**: Peso en kg sobre la talla en metros². NOM 008 SSA3 2010.

- **Circunferencia de la cintura y cadera (cm)**: Se midió con cinta antropométrica (SECA-201), de 205cm. Se utilizaron los puntos de corte de la Federación Internacional de Diabetes (FID).

- **Índice o Relación Cintura-Cadera**: Dividiendo la circunferencia de la cintura (cm) entre la circunferencia de cadera (cm). Se utilizaron los puntos de corte de la OMS

- **Pliegues cutáneos (mm)**: Tricipital, bicipital, suprailíaco y subescapular con un plicómetro metálico Harpenden con apertura de 80mm. Utilizando el método de Durnin-Womersley.

Para toda medida antropométrica se respetó la técnica de Lohman.

- **Indicadores Bioquímicos:**

Pre y Post intervención se solicitó que el paciente acudiera en condición de ayuno de 12h para toma de muestras de sangre venosa por punción con vacutainer; se envió al laboratorio del Hospital para la determinación de la Velocidad de sedimentación globular (VSG), Perfil de lípidos (PL), Biometría hemática, Química sanguínea, Albúmina, Insulina y Volumen Plaquetario Medio (MPV), así como, un examen general de orina.

Un segundo tubo de tapa roja y el de tapa azul se centrifugó a 3 500 RPM para obtener suero y plasma respectivamente, de los cuales se formaron alícuotas de 150µl, se etiquetaron con la clave del paciente y códigos de color para su congelación a -70 °C para la posterior determinación de biomarcadores inflamatorios y trombóticos (IL-6, TNF-α, adiponectina, p-Selectina, PAI-1 y sCD40L)

mediante kits comerciales de ELISA tipo sándwich siguiendo las instrucciones del fabricante que se realizaron en el Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la División de Posgrado de la Facultad de Medicina.

- **Indicadores Clínicos:**

Para evaluar la actividad de la enfermedad se utilizó el Disease Activity Score 28 (DAS28) y para la evaluación del riesgo CV se utilizó el Framingham risk score y niveles biomarcadores de disfunción endotelial y trombosis, determinados por ELISA.

- **Indicadores Dietéticos:**

Recordatorio de 24h, Registro de 48h, Frecuencia de consumo e Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AHEI), Plato del bien comer. Se uso del sistema mexicano de alimentos equivalentes para obtener el valor energético de dieta así como la distribución de macro y micro-nutrientes.

- 4) En base a la valoración del estado nutricio se emitió el diagnóstico nutricio.
- 5) Se elaboró el plan nutricio tomando en cuenta las siguientes características:

Gasto energético total (edad, peso, talla y género) con la formula empírica de Mifflin St. Jeor.

- Hombres GEB = $(10 \times \text{peso en kg}) + (6.25 \times \text{talla en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) + 5$
- Mujeres GEB = $(10 \times \text{peso en kg}) + (6.25 \times \text{talla en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) - 161$

- 6) Implementación del plan nutricio

- Se dio por escrito el plan de alimentación diseñado con base en el sistema mexicano de alimentos equivalentes por medio de menús ejemplos y alimentos intercambiables.
- Se asesoró al paciente en el manejo de porciones utilizando réplicas de tamaño real.
- Se utilizó como material didáctico folletos y trípticos.
- Se instruyó al paciente para llevar en casa un registro de alimentos de 3 días por semana (2 días entre semana y 1 día del fin de semana), lo que permitió al investigador evaluar el apego al plan dietoterapéutico.

- **Evaluación de la actividad física:**

El patrón de actividad física se evaluó haciendo uso del cuestionario mundial sobre actividad física (GPAQ) propuesto por la OMS, pre y post intervención con los siguientes criterios de evaluación:

- **1 MET= 1kcal/kg/h, Intensidad** del ejercicio= Moderada = 4 METS, Elevada = 8 METS
- **Nivel** de Actividad Física
 - Alta = 3 días a la semana de actividad con intensidad elevada alcanzando 1 500METS-min-sem ó 7 días a la semana de actividad con intensidad elevada combinada con moderada alcanzando ≥ 3000 METS, Moderada = 3 días a la semana de actividad con intensidad elevada al menos durante 20min, 5 días a la semana de actividad con intensidad moderada o caminar ≥ 30 min el mismo número de días o ≥ 5 días a la semana combinando actividad con intensidad moderada o elevada alcanzando ≥ 600 METS-min-sem, Baja = Cualquier resultado que no alcance los anteriores.

Grupo 1 (Intervención con Plato del Bien Comer) =

Difiere en que solo contaron con consejo dietético general utilizando como herramienta el “Plato del Bien Comer”, instrumento de orientación alimentaria para la población Mexicana estipulado por la NOM- 043-SSA2-2005, el resto de la intervención fue igual al grupo 2.

Tabla 1. Plan alimenticio grupo con dieta Anti-inflamatoria Personalizada.

MODIFICACIONES DIETOTERAPEUTICAS					
LIPIDOS	25% VET	Saturada <10% con \leq 100mg/dl de c-LDL y <7% con ≥ 100 mg/dl de c-LDL	Poliinsaturadas $\geq 10\%$ (3-3.5g/d de n-3).	Monoinsaturados resto del aporte total de lípidos.	Colesterol <300mg/d con \leq 100mg/dl de c-LDL y <200mg/d con ≥ 100 mg/dl de c-LDL
CARBOHIDRATOS	55%-60% VET	Complejos 2/3 partes / Simples 1/3 parte		Índice glicémico bajo (55) a moderado (69)	
FIBRA	>25g/día	Soluble 1/3 soluble (3-4g /1 000kcal)		Insoluble 2/3 insoluble (6-10.6g/1 000kcal)	
PROTEINA	15%-20% VET	0.8-1.0g/kg de peso corporal			
VITAMINAS MINERALES	Buen aporte antioxidantes vitamina A, E, D, C, Zn y Se			Con moderación alimentos ricos en hierro y cobre	

FITOESTEROLES	2-3g/día	Fuentes vegetales naturales	
ALCOHOL	15g mujer 30g hombre	Su consumo no se alienta activamente	Equivalente a 12oz de cerveza, 5oz de vino o 1.5oz de licor destilado al 80%.
AGUA	1-2mL/kcal	A requerimiento y adaptándose según necesidades	
ELIMINACION	Alimentos identifica dos como detonantes		Azúcar, carne roja y trigo
EJERCICIO	Alentar a mantenerse activo según su condición lo permita		Ejercicios de acuerdo a juicio del clínico

7) Seguimiento al paciente: Citas quincenales por 3 meses donde se realizó:

- Evaluación antropométrica, clínica y dietética ya mencionado.
- Se analizó la evolución del paciente, se reforzó la asesoría nutricional y se evaluó el apego al plan dietoterapéutico de acuerdo al análisis del registro de alimentos proporcionado por el paciente, definiendo el apego al plan dietético de la siguiente manera:

Tabla 2. Criterios de evaluación de apego al plan dietoterapéutico del Grupo de Intervención con Dieta anti-inflamatoria Personalizada.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE APEGO AL PLAN DIETOTERAPEÚTICO			
Valor Energético Total	± 50kcal/d de lo indicado		Criterio cumplido igual al 10% .
Hidratos de Carbono	± 5% de la distribución indicada	al menos 2/3 partes a base de HC complejos	Criterio cumplido igual al 15% .
Lípidos	± 3% de la distribución indicada	al menos 10% en base a grasas poliinsaturadas y un máximo de 10% de saturadas	Criterio cumplido igual al 20% .
Proteína	± 3% de la distribución indicada		Criterio cumplido igual al 15%
Vitaminas, minerales y esteroides	≥ 250g de fruta/d e ≥ 150g de verduras y vegetales		Criterio cumplido igual al 20%
Fibra total	al menos 25g/d		Criterio cumplido igual al 15% .
Alcohol:	No se alentará activamente su consumo	se considerará aceptable un consumo no >15g/d para las mujeres y no >30g en el hombres	Criterio cumplido igual al 5% .
Puntaje Mínimo 70%			Puntaje Máximo 100%

Se definió como desapego cuando el paciente no proporcionó su registro de alimentos u obtuvo un puntaje <70% en 2 consultas consecutivas o en 3 no consecutivas.

5.5 Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para las variables clínicas, demográficas, nutricias y bioquímicas basales, utilizando la media como medida de tendencia central así como varianza y desviación estándar como medidas de dispersión. La comparación de medias entre grupos se realizó utilizando la prueba U de Mann Whitney y la comparación de medias intra grupo se realizó utilizando la prueba de Wilcoxon. Las variables dicotómicas se analizaron mediante la prueba de X^2 o prueba de Fisher, mientras que el análisis de correlación se llevó a cabo mediante prueba de Spearman, para todos los casos un nivel de significancia de $p < 0.05$ y no se realizó ajuste por comparaciones múltiples.

6. RESULTADOS

6.1 Características Generales de los Grupos

De Enero del 2012 a Febrero del 2013 se reclutaron 61 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales fueron asignados de forma aleatoria por un método computarizado en bloques de cuatro, 31 pacientes al Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer con 5 abandonos y 30 pacientes al Grupo de Intervención con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada con 1 abandono y 1 exclusión.

Los motivos del abandono al protocolo son diferentes en los grupos, en el Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer se dan principalmente por no obtener resultados de mejoría clínica o antropométrica así como por dificultades en llevar a la práctica las recomendaciones dietéticas indicadas por el “plato del bien comer”; en el Grupo de Intervención con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada el único abandono se debió a situaciones familiares de consideración y la exclusión se da por no cumplir con los criterios de apego al plan dietoterapéutico a pesar de haber completado los 3 meses de intervención.

Como características de los grupos podemos observar que los pacientes del Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer tienen mayor edad (56 / 12.2 vs. 48.2 / 11.6 p 0.033), menos años de escolaridad (8.5 / 3.6 vs. 10.9 / 3.8 p 0.034), en este grupo el 92.3% son del género femenino y la mayoría de las pacientes presentan menopausia (85% vs. 50% p 0.009) pero no hay diferencia en el tratamiento hormonal sustitutivo entre grupos (0% vs. 3.5% p 0.340).

Para el resto de las características no se observó diferencia significativa entre los grupos.

Cabe mencionar que en la consulta de reclutamiento en ambos grupos existió aumento en la dosis de algún medicamento o inicio de uno nuevo, no hay diferencia significativa ni por tipo de medicamento ni por dosis entre los grupos (80% vs. 83.3% p 0.862); los datos se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Características generales de los grupos.

Características generales de los grupos (n=54)			
Variable	Plato del Bien Comer (n=26)	Anti-inflamatoria Personalizada (n=28)	Valor p
Género (H/M)	2 / 24	0 / 28	0.127
Edad años (X/D.E)	56 / 12.2	48.2 / 11.6	0.033
Escolaridad años (X/D.E)	8.5 / 3.6	10.9 / 3.8	0.034
Heredofamiliares (SI / NO)			
- Diabetes Mellitus	19 / 7	23 / 5	0.624
- Dislipidemia	12 / 14	10 / 18	0.365
- Enfermedad Cardiovascular	10 / 16	10 / 18	0.983
- Obesidad	13 / 13	17 / 11	0.523
- Cáncer	15 / 11	18 / 10	0.740
- Enfermedad Autoinmune	13 / 13	18 / 10	0.365
- Hipertensión Arterial	18 / 8	22 / 6	0.579
Personales No Patológicos (SI / NO)			
- Tabaco	0 / 26	2 / 26	0.173
- Alcohol	1 / 26	0 / 28	0.285
- Vacunación	22 / 4	26 / 2	0.546
- Menopausia	21 / 5	14 / 14	0.009
- Tratamiento hormonal	0 / 26	1 / 27	0.340
Personales Patológicos (SI / NO)			
- Alergia	7 / 19	9 / 19	0.743
- Diabetes Mellitus	8 / 18	3 / 25	0.053
- Dislipidemia	10 / 16	14 / 14	0.465
- Cáncer	0 / 0	0 / 0	1.00
- Hipertensión Arterial	18 / 8	15 / 13	0.167
Farmacoterapia (SI/NO)			
- Metotrexato	23 / 3	23 / 5	0.290
- Arava	1 / 25	2 / 26	0.621
- Azatioprina	2 / 24	1 / 27	0.486
- Cloroquina	5 / 21	8 / 20	0.469
- Azulfidina	2 / 24	7 / 21	0.100
- Prednisona	3 / 23	7 / 21	0.227
- Antiinflamatorios no esteroideos	24 / 2	28 / 0	0.285
- Hipoglucemiantes	10 / 16	5 / 23	0.074
- Antihipertensivos	10 / 16	16 / 12	0.213
- Hipolipemiantes	6 / 20	11 / 17	0.234
Aumento Farmacoterapia (SI/NO)	21 / 5	24 / 4	0.862
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba U de Mann-Whitney (2 colas, $p < 0.05$) • Prueba de Fisher o Chi cuadrada (2 colas, $p < 0.05$) 			

Abreviaturas: X- Media, D.E- Desviación estándar, H- hombre, M- mujer

6.2 Evaluación del Riesgo Cardiovascular Basal.

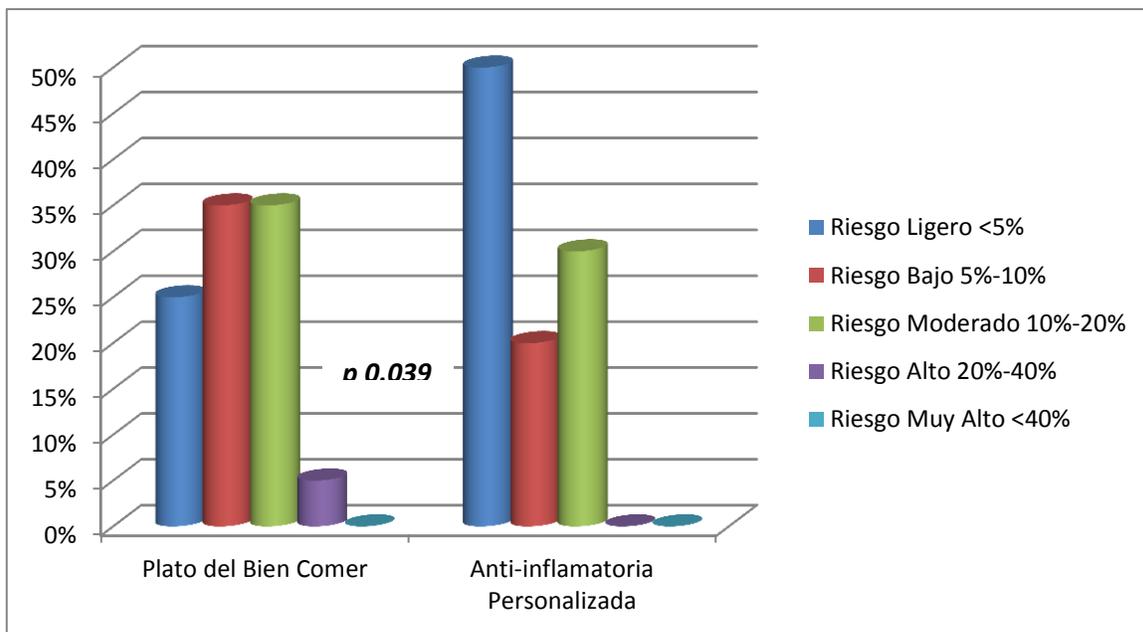
Para evaluar el riesgo cardiovascular por factores de riesgo tradicionales se utilizó el Framingham risk score, una escala predictiva de eventos cardiovasculares a 10 años, que toma en cuenta la edad, el género, el perfil de lípidos, los valores de presión arterial, presencia o ausencia de diabetes mellitus y tabaquismo activo.

A continuación se detallan los resultados de la evaluación pre-intervención:

En el Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer se observó un mayor riesgo cardiovascular identificado por la escala ya que el 40% de los pacientes están en categoría de riesgo moderado a alto respecto del Grupo con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada, en el que solo el 30% de los pacientes presentó un riesgo moderado y ninguno cumplió criterios para un riesgo cardiovascular elevado (40% vs. 30% *p* 0.039); los datos se muestran en la **Figura 6**.

Sin embargo, si vemos a los pacientes como un solo grupo se refleja el importante riesgo cardiovascular que está asociado a esta patología, al menos por factores de riesgo tradicionales.

Figura 6. Framingham Risk Score Basal. Riesgo Cardiovascular a 10 años.



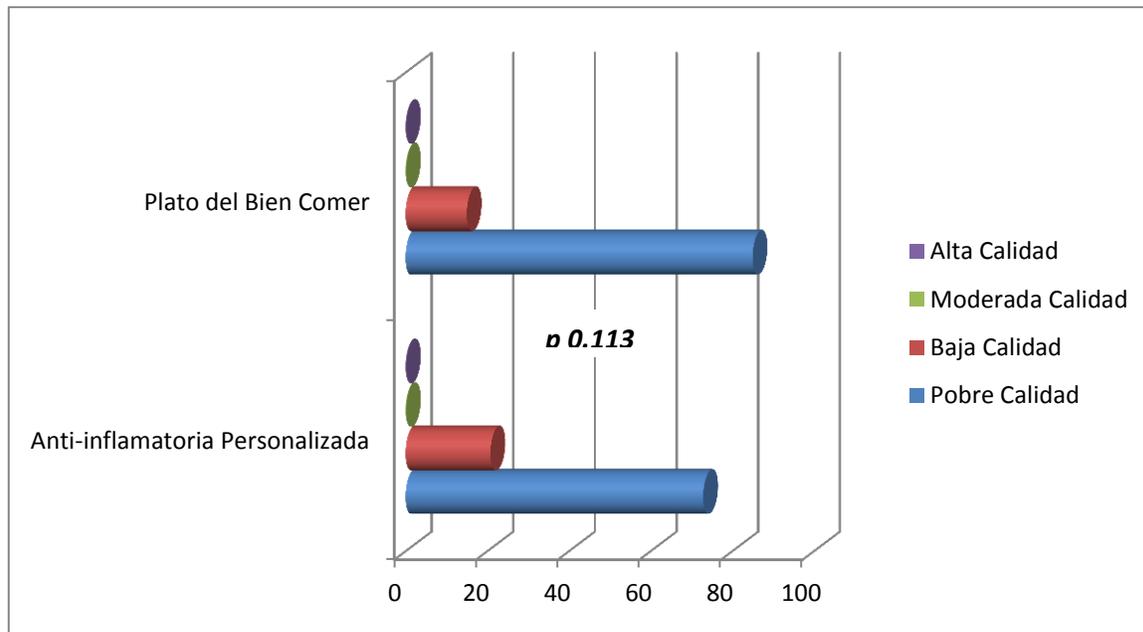
6.3 Evaluación de la Calidad de la Dieta.

La evaluación de la calidad de la dieta se realizó utilizando como instrumento el Índice de Alimentación Saludable Alternativo, un instrumento relacionado con niveles de inflamación y de 9 componentes dietéticos, frutas y vegetales, nuez y soya, ratio de consumo de carne blanca y carne roja, fibra, grasa trans, ratio de consumo de grasa poliinsaturada y saturada, uso prolongado de multivitamínicos y consumo regular de alcohol.

Se pudo observar que en ambos grupos la calidad de dieta de los pacientes es deficiente, predominan criterios de pobre calidad dietética (85% y 72.9%) y el resto corresponde a la categoría de baja calidad de dieta (15% y 20.8%), en ningún caso se alcanzan criterios para las categorías de moderada y alta calidad dietética.

Cabe mencionar que los componentes notablemente deficientes fueron el consumo de nuez, el ratio de carne blanca respecto roja, el ratio de consumo de grasa poliinsaturada y saturada y el consumo regular de alcohol; los datos se muestran en la **Figura 7**.

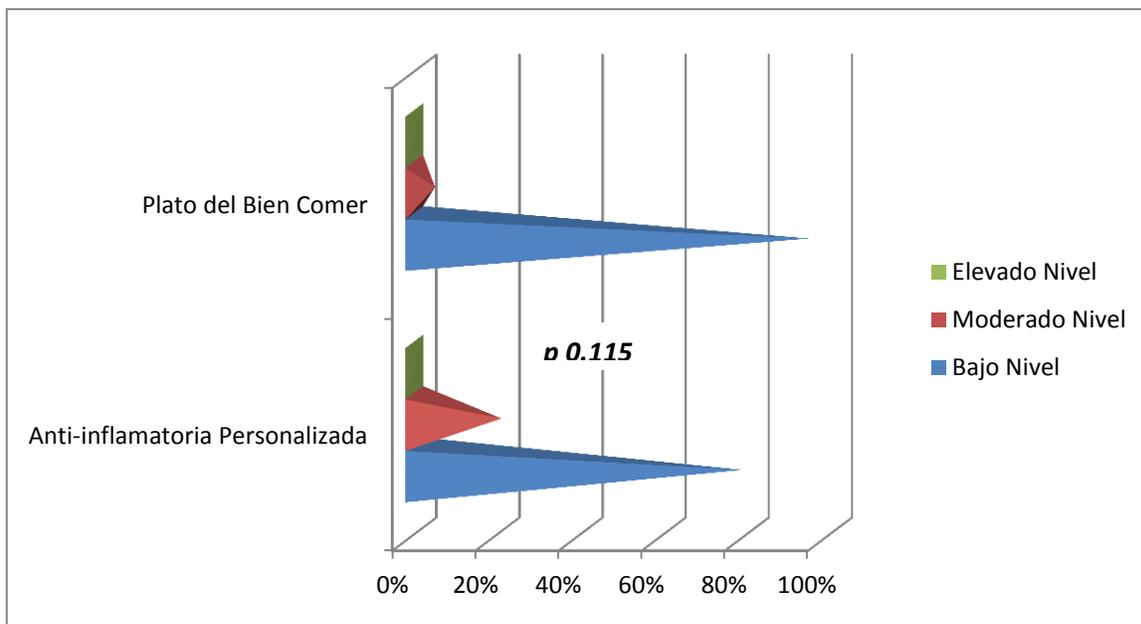
Figura 7. Índice de Alimentación Saludable Alternativo. Calidad de dieta.



6.4 Evaluación del Nivel de Actividad Física.

La evaluación del nivel de actividad física se realizó utilizando el Cuestionario Global de Actividad Física, herramienta que contempla los diferentes tipos de actividad cotidiana (transporte, recreación, hogar y trabajo); se observó una conducta sedentaria en ambos grupos, la cual fue más notable en el Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer respecto del Grupo con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada (95% vs. 79% $p 0.115$) pero sin diferencia estadística. Cabe mencionar que ningún paciente cumplió con criterios de nivel de actividad física elevada, los datos puedes observarse en la **figura 8**.

Figura 8. Cuestionario Global de Actividad Física. Nivel de Actividad.



6.5 Evaluación de la Ingesta calórica.

Mediante recordatorios de 24 horas se observó que los pacientes de ambos grupos mantenían un consumo calórico elevado, aproximadamente de 35.6kcal/kg, rebasando el 100% de la estimación del gasto energético, siendo más marcado en el Grupo con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada (144.6% vs. 127.5% $p 0.028$). En cuanto a la distribución de macronutrientes, está se mantiene

dentro del margen considerado normal HC 57% del VET, Proteína 14 % y Lípidos 29%; sin embargo las fuentes de obtención de pobre o baja calidad nutrimental.

6.6 Análisis de la Evolución de los Grupos durante el Periodo de Intervención.

Para evaluar la evolución de cada uno de los grupos durante el tiempo de estudio se realizó un análisis intragrupo. Cabe mencionar que la determinación de biomarcadores se realizó en los primeros 44 pacientes acoplándonos al número máximo de pruebas posibles por placa de ELISA, por lo que el siguiente análisis contempla a 20 pacientes del Grupo de intervención con Plato del Bien Comer y 24 pacientes del Grupo con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada,

En el Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer podemos observar mejoría significativa en la actividad de la enfermedad según DAS28, valores de presión arterial sistólica, la cantidad y calidad de la dieta mejoran respecto basales según el AHEI y el estimado de la ingesta calórica mediante recordatorios de 24h, lo que también se refleja en medidas antropométricas como el peso, el IMC, la Circunferencia de cintura y de cadera así como el porcentaje de masa grasa; metabólicamente se observa mejoría en los niveles de insulina en ayunas así como datos de resistencia a la insulina por HOMA; en cuanto a los biomarcadores solo se observa mejoría significativa en los niveles de adiponectina; los resultados se muestran en la **tabla 4**.

Tabla 4. Grupo de Intervención con Plato del Bien Comer. Análisis Intragrupo de variables Clínicas, Antropométricas, Metabólicas, Dietéticas y de Biomarcadores de inflamación y trombosis.

INTRAGRUPPO			
Plato del Bien Comer (n= 20)			
Variable	X / D.E PRE	X / D.E POST	p
DAS28	4.25 / .88	3.54 / .68	.005
PAS	136.6 / 13	129 / 10.46	.006
PAD	84 / 6.6	83.8 / 5.1	.593
Framingham	10 / 6.5	10 / 7	.778
AHEI	29.4 / 10	41.3 / 9.2	.000
GPAQ	.05 / .2	.2 / .4	.083
Ingesta calórica real	125.3 / 16.9	105.3 / 9.9	.001
Peso	75.4 / 12.7	72.8 / 12.6	.000

IMC	31 / 3.5	30 / 3.4	.001
C. Cintura	106.9 / 4	105.3 / 11.4	.001
C. Cadera	115 / 8.1	114.2 / 14.8	.002
ICC	.92 / .06	.91 / .06	.447
PMG	35.6 / 3.9	33.9 / 3.1	.001
Colesterol	199.8 / 37.7	192.5 / 30.3	.198
c-HDL	48.1 / 12	46.8 / 11.7	.881
c-LDL	131.5 / 35.6	126.9 / 28	.490
VLDL	33.3 / 13.5	31.1 / 12	.350
TG	166.7 / 67.6	154.5 / 64.5	.390
Glucosa	99.7 / 18.3	96.2 / 17.3	.100
Adiponectina	31.57 / 73.64	17.89 / 3.85	.021
Insulina	13.2 / 12.4	9.3 / 6.6	.046
H.O.M.A	3.2 / 2.8	2 / 1.6	.019
Urea	26.6 / 8.9	25.1 / 7.7	.383
BUN	12.4 / 4.1	11.6 / 3.7	.306
Ácido Úrico	5 / .99	4.8 / 1	.231
Albúmina	3.7 / .27	3.8 / .20	.351
Hemoglobina	14.1 / .85	14.5 / 2.7	.698
Leucocitos	6.8 / 2.2	6.3 / 2.2	.048
Plaquetas	292 / 65	298.7 / 78	.601
VSG	27.7 / 10.7	26.6 / 10.8	.808
VPM	8 / .98	7.8 / 1.4	.102
CRP	.75 / .91	.75 / .96	1.0
TNF- α	16.8 / 11.2	15.6 / 10.1	.601
p-Selectina	51.5 / 18.5	45.7 / 16.1	.179
PAI-1	3075.7 / 1688.3	2756.6 / 1393.2	.526
sCD40L	1.88 / 1.38	122 / 1.27	.102
IL-6	7.19 / 18	3.37 / 7.15	.683

Prueba de Wilcoxon (Muestras relacionadas, 2 colas, p < 0.05)

En el Grupo de Intervención con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada la mejoría es más notable. Podemos observar una disminución de la actividad de la enfermedad según DAS28, disminución en los valores de presión arterial no solo la sistólica sino también en la diastólica y además también se observa disminución de los niveles de triglicéridos, insulina en ayuna y puntaje de resistencia a la insulina HOMA, todo esto se ve reflejado en una mejoría significativa en el riesgo CV por Framingham; en cuanto a las variables dietéticas hay mejora en la cantidad y calidad de dieta según el AHEI y el estimado de la ingesta calórica mediante recordatorios de 24h, lo que se refleja en una disminución de toda medida antropométrica, peso, IMC, Circunferencia tanto de cintura como de cadera y porcentaje de masa grasa, además de reflejarse en el ICC un indicador importante de riesgo CV; en cuanto a los biomarcadores de inflamación y trombosis hay mejoría

significativa no solo en los niveles de adiponectina como en el grupo 1 sino también en los niveles de VPM, PAI-1, TNF- α e IL-6; los datos se muestran en la **tabla 5**.

Tabla 5. Grupo de Intervención con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada. Análisis Intragrupo de variables Clínicas, Antropométricas, Metabólicas, Dietéticas y de Biomarcadores de inflamación y trombosis.

INTRAGRUPPO			
Anti-inflamatoria Personalizada (n= 24)			
Variable	X / D.E PRE	X / D.E POST	p
DAS28	3.89 / .81	2.86 / .65	.000
PAS	132 / 15.2	122.9 / 7.3	.001
PAD	85 / 7	81.2 / 3.6	.007
Framingham	7.1 / 5.8	5.4 / 3.8	.001
AHEI	31.7 / 9.6	53.7 / 7.5	.000
GPAQ	.21 / .41	.71 / .69	.001
Ingesta calórica real	145 / 33	108 / 14.8	.000
Peso	83.1 / 14.2	77.7 / 13.6	.000
IMC	34.4 / 4.9	32.1 / 4.8	.000
C. Cintura	112 / 12.6	107.7 / 12.4	.000
C. Cadera	121.8 / 13.9	118.5 / 14	.000
ICC	.92 / .05	.90 / .05	.000
PMG	36.3 / 3.5	32.9 / 3.4	.000
Colesterol	185 / 37.1	180.5 / 31.9	.943
c-HDL	44.4 / 12.2	44.5 / 10.1	.749
c-LDL	122.2 / 33.3	127.5 / 42.6	.700
VLDL	40.5 / 28.8	30.3 / 11.6	.051
TG	204.9 / 143	148.6 / 42.6	.025
Glucosa	108.7 / 49.1	97.6 / 25	.203
Adiponectina	36.7 / 78.5	18 / 3	.049
Insulina	11.8 / 6	97.6 / 25	.003
H.O.M.A	3.4 / 3.6	1.9 / .79	.001
Urea	23.9 / 9.1	21.6 / 6.9	.180
BUN	11.1 / 4.2	10.2 / 3	.237
Ácido Úrico	5.2 / 1.4	5.1 / .96	.493
Albúmina	3.6 / .27	3.8 / .37	.003
Hemoglobina	13.4 / 1.2	13.6 / 1	.590
Leucocitos	6.4 / 2.4	6.4 / 2.2	.841
Plaquetas	36.7 / 78.5	18 / 3	.886
VSG	25.5 / 12.3	25.8 / 8.1	.703
VPM	8.1 / .98	7.7 / .83	.013
CRP	.83 / .63	.67 / .70	.317

TNF-α	14.2 / 5	12.1 / 4.3	.023
p-Selectina	51.3 / 13.7	12.1 / 4.3	.775
PAI-1	4351.9 / 1774.4	2286.4 / 1819	.000
sCD40L	1.5 / 1.1	1.2 / 1	.267
IL-6	3.5 / 8	.97 / 1.9	.017
<i>Prueba de Wilcoxon (Muestras relacionadas, 2 colas, $p < 0.05$)</i>			

Además del análisis intragrupo presentado, se realizó un análisis intergrupo considerando solo los deltas de cada variable, es decir, la magnitud del cambio de la toma pre a la post intervención en cada uno de los grupos. Este análisis confirma que la mejoría se da en forma más notable en el Grupo de Intervención con Dieta Anti-inflamatoria Personalizada, siendo significativa la disminución de toda medida antropométrica, la mejora en la cantidad y calidad de dieta y además la disminución del riesgo CV mediante la disminución significativa de los niveles de PAI-1, biomarcador ampliamente reconocido como protrombótico; los datos se observan en la **tabla 6**.

Tabla 6. Análisis Intergrupo de DELTAS variables Clínicas, Antropométricas, Metabólicas, Dietéticas y de Biomarcadores de inflamación y trombosis.

DELTAS INTERGRUPO (n=44)			
	Plato del Bien Comer (n=20)	Anti-inflamatoria Personalizad (n=24)	
Variable	X/D.E	X/D.E	p
AHEI	12.5 / 8.3	22 / 10	.003
GPAQ	.15 / .36	.50 / .59	.028
Peso	2.6 / 1.9	5.3 / 2.4	.001
IMC	1.1 / .87	2.2 / .98	.001
C. Cintura	1.6 / 1.5	3.8 / 2	.001
C. Cadera	.81 / .96	3.4 / 2.6	.000
PMG	1.6 / 1.7	3.3 / 1.6	.002
PAI-1	824.7 / 1141.1	2211.4 / 1658.3	.006
<i>Prueba U de Mann-Whitney (Grupos independientes, 2 colas, $p < 0.05$)</i>			

Posteriormente para analizar la relación que muestran nuestras variables pre intervención y post intervención se realizó una correlación bivariada no paramétrica, mediante el coeficiente de correlación de Spearman. A continuación se muestran solo las relacionadas directamente con el objetivo del trabajo:

Tabla 7. Correlación de Framingham risk score. Riesgo Cardiovascular.

Correlación	FRAMINGHAM	VPM	CRP	Plaq			
Rho	PRE INTERVENCION	.265	0.410	0.398			
Valor de p		.008	.006	.007			
	POST INTERVENCION	GPAQ	AHEI	RDI	ICC	VSG	TNF- α
Rho		-0.302	-0.358	.300	.329	.381	.432
Valor de p		.046	.017	.048	.029	.011	.003

**Correlación de Spearman. Nivel de significancia $p < 0.05$.*

El Framingham risk score pre-intervención además de mostrar asociación positiva con variables clínicas y metabólicas esperables como la edad, el perfil de lípidos y nivel de glucosa en ayuno, también se asoció positivamente con los valores de volumen plaquetario medio y cuenta de plaquetas, indicadores de riesgo cardiovascular y con los niveles de CRP.

Post-intervención además de mostrar asociación positiva con variables clínicas y metabólicas esperables como la edad, PAS, el perfil de lípidos y datos de resistencia a la insulina por HOMA, también se asoció positivamente con la velocidad de sedimentación globular; a su vez mostró asociación negativa con variables de calidad de la dieta y nivel de actividad física según AHEI y GPAQ además del porcentaje que consumen de su requerimiento ideal y de los niveles de TNF- α , biomarcador inflamatorio; los datos se observan en la **tabla 7**.

Tabla 8. Correlación del AHEI. Calidad de la Dieta.

Correlación	AHEI	Edad	Framingham			
Rho	PRE INTERVENCION	.315	-0.301			
Valor de p		.037	.047			
	POST INTERVENCION	DAS28	Framingham	GPAQ	TNF- α	IL-6
Rho		-0.422	-0.358	.595	-0.313	-0.335
Valor de p		.004	.017	.000	.038	.026

**Correlación de Spearman. Nivel de significancia $p < 0.05$.*

La calidad de la dieta de acuerdo al indicador AHEI pre-intervención se asoció positivamente con la edad y negativamente con el riesgo cardiovascular según el Framingham risk score.

Post-intervención se asoció positivamente el nivel de actividad física según GPAQ y negativamente con la actividad de la enfermedad según DAS28 y niveles de biomarcadores de inflamación como TNF- α e IL-6, así como con el riesgo cardiovascular según Framingham risk score; los datos se observan en la **tabla 8**.

Tabla 9. Correlación del GPAQ. Actividad Física.

Correlación	GPAQ PRE INTERVENCION	Glucosa					
Rho			-0.407				
Valor de p		.006					
	PRE INTERVENCION	Edad	DAS28	Framingham	AHEI	C. Cintura	PMG
Rho			-0.352	-0.426	-0.342	.595	-0.327
Valor de p		.019	.004	.046	.000	.030	.000

**Correlación de Spearman. Nivel de significancia p<0.05.*

El nivel de actividad física según el indicador GPAQ pre-intervención mostro una asociación negativa con los niveles de glucosa en ayuno.

Post-intervención mostro una asociación positiva con la calidad de la dieta según AHEI y negativa con la edad, actividad de la enfermedad según DAS28, valores de presión arterial sistólica, variables antropométricas de riesgo CV como la C. cintura y el PMG así como con el riesgo CV por Framingham; los datos se observan en la **tabla 9**.

7. DISCUSION

La alimentación ha demostrado ser un factor importante en la modulación del estado inflamatorio (Panagiotakos et al., 2009); varios estudios han intentado determinar el efecto de ciertos abordajes dietoterapeúticos sobre la actividad de la enfermedad en AR; habiéndose ensayado la suplementación de antioxidantes, aumento en el consumo de omegas de la serie 3, dietas de reto y eliminación, vegetarianas estrictas, ayunos periódicos, aumento en el consumo de isoflavonas, fitoesteroles y estanoles (Gargantilla et al., 2010; Sang-Cheol et al., 2009; Canter et al., 2007; Sharkey et al., 2007; Haugen et al., 1999; McDougall et al., 2002; Karatay et al., 2004); estudios con resultados controversiales, por otro lado la dieta Mediterránea ha mostrado en población Europea con AR disminuir la actividad de la enfermedad, el peso corporal y el riesgo CV, además de mejorar la capacidad funcional (Sköldstam et al., 2003; Kjeldsen-Kragh, 2003; McKellar G et al., 2007); por lo que nuestro grupo de estudio considero importante el ensayar un tipo de dieta anti-inflamatoria que sea adecuada a la cultura y gastronomía de México, población en la que la Artritis reumatoide tienen alta prevalencia y suele coexistir con la presencia de obesidad (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011; Puente et al., 2009; Hootman et al., 2011), las cuales se potencian aumentando la actividad de la enfermedad y erosión osteoarticular (Crowson et al., 2012; Karakoc et al., 2012; Giles et al., 2009; Müller et al., 2011) así como el riesgo de ECV que se estima es del doble en este tipo de pacientes (Sang-Cheol et al., 2009; Brennan y McInnes 2008; Calder 2008; Peláez-Ballestas et al., 2011; Balagopal et al., 2011; Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011) y cuya tasa de mortalidad por esta causa es del 35% - 50% de los casos (Karakoc et al., 2012; González y González 2009; Bisoendial et al., 2011).

Para poder determinar el efecto de la dieta ensayada fue necesario evaluar el estado basal o pre-intervención de los pacientes, tanto el estado clínico como bioquímico y nutricional para poder tener una comparación directa con el estado post-intervención.

Diferentes grupos de investigadores se han interesado en los cambios en la composición corporal que sufre el paciente con AR debido al proceso inflamatorio crónico y su efecto en la actividad de la enfermedad, **Targonska y Majdan en el 2011** reportan que de una cohorte Polaca de 140 pacientes con AR en su mayoría mujeres de 19-76 años con actividad de la enfermedad moderada y un tiempo de evolución >10 años la presencia de caquexia reumatoide afecta a 2/3 partes de los pacientes, la que relacionó con una menor capacidad funcional según M-HAQ, mayor DAS28 y

niveles de CT (Targonka y Majdan, 2011); por otro lado **Chen y colaboradores en el 2011** evalúan también a una cohorte de 149 pacientes Chinos con AR activa pero a diferencia de **Targonska y colaboradores** incluyeron controles sanos, observaron también una disminución del componente magro respecto el componente graso, sin embargo no hubo diferencia significativa con controles; solo al analizar por separado al grupo con AR se observó que aquellos con disminución significativa del componente magro y aumento significativo del componente grasa presentaban mayor actividad de la enfermedad según DAS28, menores niveles de albumina y menor capacidad funcional por M-HAQ (Chen et al., 2011).

Sin embargo en el mismo año **Stavropoulos-Kalinoglou en el 2011** mediante una cuidadosa revisión de la literatura revelan una prevalencia mundial de obesidad en AR del 18% de obesidad en AR (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011); para el caso de la población Mexicana con AR **Puente y colaboradores en el 2009** reportaron que de 100 pacientes evaluados en su mayoría mujeres de una media de edad de 47.6 años y tiempo de evolución medio de 10.1 años, el 65% presentaba sobrepeso u obesidad y en el 34% la distribución de la grasa era del tipo central, si bien estos dejan ver que en México la presencia de obesidad en AR al parecer tiene una alta prevalencia (Puente et al., 2009) ésta cifra puede aumentar si tomamos en cuenta la sugerencia de **Stavropoulos-Kalinoglou** quien propone que debido a los ya mencionados cambios de composición corporal por la fisiopatología de la AR los puntos de corte de IMC para sobrepeso y obesidad deben disminuirse hasta $2\text{kg}/\text{m}^2$ en este tipo de pacientes; por lo que se podría estar reportando solo a una pequeña parte de la prevalencia real de obesidad; la cual podría alcanzar del 25%-31% a nivel Mundial (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2011).

En nuestro estudio, en cuanto a la valoración antropométrica no podemos hablar en términos de prevalencia pues la presencia de obesidad clínica fue un criterio de inclusión pero si podemos mencionar que a diferencia de **Puente y colaboradores** nosotros utilizamos indicadores antropométricos doblemente indirectos respetando técnica de Lohman para optimizar los resultados, si bien todo paciente presentaba obesidad de acuerdo a la NOM 008 SSA3 2010, en el 92.6% de los pacientes la distribución de la grasa fue del tipo central según cálculo del ICC alrededor de 2.7 veces lo reportado en la cohorte de Puente (Puente et al., 2009) y el porcentaje de grasa corporal estimado mediante sumatoria de pliegues cutáneos medio fue de 36.4%.

Puente y colaboradores no buscaron asociaciones del estado nutricional con otro tipo de variables pero en el caso de nuestro trabajo podemos resaltar algunas asociaciones de interés, pre-intervención o de forma basal el peso, IMC y la C. cintura se asociaron positivamente con datos de resistencia a la insulina por HOMA (Rho=0.322 p=0.033), (Rho=0.310 p=0.041), (Rho=0.386 p=0.010), el Índice cintura cadera mostró asociación positiva con los niveles de LDL (Rho=0.333 p=0.027) y el Porcentaje de masa grasa con niveles de biomarcadores de inflamación y trombosis como Adiponectina (Rho=0.328 p=0.030) y sCD40L (Rho=-0.515 p=0.000).

En el estudio de Puente y colaboradores se analizó además el comportamiento dietético de los pacientes, los cuales mostraron un patrón dietético inadecuado cuantitativa y cualitativamente según análisis de recordatorios de 24h y frecuencias de consumo (Puente et al., 2009); en nuestro trabajo se buscó analizar tanto la calidad de la dieta como el patrón de actividad física de los pacientes, aspectos no solo relacionados con la obesidad sino también con el grado de inflamación, actividad de la enfermedad, riesgo cardiovascular y capacidad funcional.

Cuando se trata de evaluar la dieta cualitativa y cuantitativamente son varias las herramientas prácticas que se pueden utilizar como el recordatorio de 24 horas, registros de alimentos, frecuencias de consumo e Índices previamente diseñados y validados como el Índice de Alimentación Saludable Alternativo (AHEI) cuyo uso está respaldado cuando se pretende relacionar con el riesgo de ECV (Fung et al., 2005) se considera que a mayor puntaje de AHEI, menores niveles de biomarcadores inflamatorios (Akbaraly et al., 2011).

Grimstvedt y colaboradores en el 2010 analizaron la composición nutrimental de la ingesta dietética de 52 pacientes con AR de Corvallis USA, >55 años de edad y con un tiempo de evolución aproximado de 23 años y 56 controles pareados mediante registros de alimentos, el software Food processor 7.11 y el AHEI-2005 (Grimstvedt et al., 2010); En nuestro estudio nos basamos en el análisis de los recordatorios de 24 horas aplicados en la primera consulta obteniendo en ambos grupos un puntaje medio de 30.4 correspondiente a pobre calidad de dieta, incluso menor a lo reportado por Grimstvedt (30.4 vs. 56.7) cuyos grupos alcanzaron valores de baja y moderada calidad de dieta (54.8 y 58.6), en su trabajo los componentes dietéticos del AHEI de menor puntaje fue el consumo de frutas, granos enteros, fibra total y ratio de grasa poliinsaturada respecto la saturada (Grimstvedt et al., 2010); en nuestros pacientes los componentes notablemente deficientes fueron el consumo de

nuez, el ratio de carne blanca respecto roja, el ratio de consumo de grasa poliinsaturada y saturada y el consumo regular de alcohol. A la primera consulta nuestros pacientes ingieren en términos energéticos casi 1.4 veces la recomendación ideal (136%), consumo mayor a lo reportado por Puente en el mismo tipo de pacientes (35.6kcal/kg vs. 26.4 kcal/kg) (Puente et al., 2009).

En el trabajo de **Grimstvedt y colaboradores** no buscaron asociaciones del AHEI con otras variables (Grimstvedt et al., 2010) sin embargo en nuestro estudio el puntaje del AHEI pre-intervención se asoció negativamente con el riesgo CV por Framingham risk score ($Rho=-0.301$ $p=0.47$) y con la edad ($Rho=0.315$ $p=0.037$); post-intervención se hace evidente que conforme la calidad de la dieta aumenta disminuye la actividad de la enfermedad según DAS28 ($Rho= -0.422$ $p=0.004$) y biomarcadores inflamatorios como TNF- α ($Rho= -0.313$ $p=0.038$) e IL-6 ($Rho= -0.335$ $p= 0.026$), así como disminuye el riesgo CV según Framingham risk score ($Rho= -0.358$ $p=0.017$) y aumenta el nivel de actividad física ($Rho=0.595$ $p=0.000$).

Para evaluar el patrón de actividad física de una forma práctica se pueden utilizar cuestionarios, hasta donde sabemos existen 2 cuestionarios validados, el Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ) desarrollado por Organización Panamericana de la Salud y el Cuestionario Global de actividad física (GPAQ), este último utilizado en nuestro trabajo y mediante el cual nuestros pacientes presentan un bajo nivel de actividad física, con un puntaje menor a lo reportado por **Elkan y colaboradores en el 2011** mediante IPAQ (345/27 METS/min/sem vs. 400 METS/min/sem) (Elkan et al., 2011) y en porcentaje de sedentarismo más parecido aunque mayor aún a lo reportado por Hootman, Hagfors y Naranjo (44%-87% vs. 79%-95%) (Hootman et al., 2011; Hagfors et al., 2005; Naranjo et al., 2008); esta conducta sedentaria pudiera ser una explicación simple de la disminución en el gasto energético total de 321kcal/día que fue reportado por **Roubenoff y colaboradores desde el 2002**, estimación realizada mediante el método de agua doblemente marcada en pacientes con AR con un tiempo de evolución medio de 7.7 años y 47.5 años de edad media (Roubenoff et al., 2002).

Elkan y colaboradores utilizando IPAQ no encontraron asociación significativa del nivel total de actividad física con la actividad de la enfermedad por DAS28, ni con la capacidad funcional según HAQ o con variables antropométricas (Elkan et al., 2011), sin embargo en nuestro trabajo utilizando el

GPAQ, la actividad física total pre-intervención solo se asoció negativamente con los niveles de glucosa en ayuno ($Rho=-0.407$ $p=0.006$); pero post-intervención mostró que a mayor actividad física menor es la actividad de la enfermedad por DAS28 ($Rho=-0.426$ $p=0.019$), el riesgo CV por Framingham risk score ($Rho=-0.342$ $p=0.046$) y disminuyen medidas antropométricas como la C. cintura ($Rho=-0.327$ $p=0.030$) y el porcentaje de masa grasa ($Rho=-0.504$ $p=0.000$), además Elkan y colaboradores encontraron que aquellos con menor actividad física presentaban un consumo mayor de SFAs (Elkan et al., 2011) y en nuestro trabajo se mostró una asociación positiva del nivel de actividad física con la calidad de la dieta global según AHEI ($Rho=0.595$ $p=0.000$).

Tanto la actividad física como la calidad de la dieta determinan en gran parte el estado nutricional de las personas, la literatura refiere que la obesidad es un proceso inflamatorio de bajo grado que provoca un desequilibrio en la producción de adipocinas (Diamant y Tushuizen 2006; Hermsdorff et al., 2008), en cuanto a pacientes con AR la presencia de obesidad es un tema controversial, se le relaciona con la aparición de la enfermedad, la actividad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular (Karakoc et al., 2012; Crowson et al., 2012; Balagopal et al., 2011).

Crowson y colaboradores en el 2012 analizaron los diferentes factores ambientales que pudieran considerarse detonantes de la enfermedad, tomaron datos del “Proyecto Epidemiológico Rochester” que incluyó a 813 pacientes con AR y 813 controles sanos y encontraron que el 40% de los pacientes tenía historia de obesidad al menos durante la edad adulta, el IMC era significativamente mayor al momento del diagnóstico de AR (Crowson et al., 2012); si bien nuestro trabajo no tiene la finalidad de establecer el riesgo de AR por obesidad podemos mencionar que en nuestra cohorte el 95% de los pacientes habían padecido obesidad durante la edad adulta.

Desde el **2010 Giles y colaboradores** reconocen al tejido adiposo visceral como un órgano secretor de sustancias bioactivas que contribuyen tanto al riesgo CV como a la actividad de enfermedad en pacientes con AR (Giles et al., 2009) y se cree que la Adiponectina, adipocina hormonal, puede ser un link de estos aspectos en el paciente con AR.

Se sabe que la Adiponectina tiene una relación inversa con el grado de adiposidad de la persona (Puglisi y Fernández 2008; Cardillo et al., 2006) y hasta el momento se le considera cardioprotectora (Puglisi y

Fernández 2008; Zhang et al., 2010; Pedrianes y Velasco, 2009; Sattar et al., 2006; Poehls et al., 2009) a la vez que pro-inflamatoria a nivel articular en AR (Giles et al., 2009; Rho Y, Müller et al., 2011; Rho Young et al., 2009).

En el caso de nuestros pacientes pre-intervención o de forma basar los niveles de Adiponectina se asociaron positivamente con el los niveles de c-HDL (Rho=0.359 p=0.019) concordando con lo encontrado por **Sattar y colaboradores** en pacientes con AR y controles sanos (Sattar et al., 2006), misma asociación observada con el porcentaje de masa grasa (Rho=0.328 p=0.030) lo que pudiera explicarse debido a que la adiponectina se produce tanto en tejido en tejido adiposo visceral como articular ambos disfuncionales en pacientes con AR activa y obesidad (Müller et al 2011), también mostró asociación positiva con los valores de VPM, importante indicador de riesgo CV (Rho=0.357 p=0.017) (Gaurav y Jeffrey 2011).

Post-intervención se observan asociaciones similares a la de una persona sana, los niveles de adiponectina se asociaron negativamente con el IMC (Rho=-0.332 P=0.028) y el Porcentaje de masa grasa (Rho=-0.337 P=0.025) posiblemente por la mejora en la actividad de la enfermedad y la disminución de medidas antropométricas, lo que también se refleja en una disminución del riesgo CV al mostrar asociación negativa con los niveles de PAI- 1 (Rho=-0.308 P=.042), reconocido biomarcador trombótico (Södergren et al., 2010; Faisel, 2010) y asociación positiva con los niveles de c-HDL (Rho=0.359 P=.017).

Para evaluar el riesgo CV existen diferentes herramientas; se pueden utilizar factores de riesgo tradicionales (edad, genero, perfil lipídico, presión arterial sanguínea, tabaquismo, actividad física, diabetes mellitus) (Balagopal et al., 2011; Alfonso et al., 2008) así como factores de riesgo no tradicionales (biomarcadores implicados en procesos inflamatorios y trombóticos como IL-1 α , IL-6, TNF- α , proteína C reactiva (CRP), el sistema de CD40 y su ligando (sCD40L) así como PAI-1 y la selectina P (Lutgens et al., 2007; Graf et al., 2009; Kim et al., 2011; Herder et al., 2011); Otros medios de valoración de la aterosclerosis preclínica son la determinación del grosor del complejo íntima-media mediante ecografía carotídea comunmente por ultrasonido doppler para determinar la presencia de placas ateromatosas (Chain et al., 2005) y prueba vasomotora del endotelio por medio de estimulación farmacológica y mecánica, pero resulta invasiva y poco utilizada (Carranza y Sánchez 2005).

Una de las formas utilizadas en este trabajo para la evaluación del riesgo CV fue mediante factores de riesgo tradicionales utilizando el Framingham risk score, escala validada en población Mexicana (Alcocer et al., 2011) y de la cual existen antecedentes de su utilización en diferentes pacientes incluyendo AR (Chung et al., 2006; McKellar et al., 2007; Naranjo et al., 2008; Maradit-Kremers et al., 2008; Hee et al., 2009).

Nuestros pacientes pre-intervención presentan un importante riesgo CV según Framingham risk score, 37.7% un riesgo ligero, 60.7% un riesgo moderado a alto y el 1.6% un riesgo elevado, el riesgo CV semejante a lo reportado por **McKellar y colaboradores en el 2007** (McKellar et al., 2007) pero mayor que lo encontrado por **Chung y colaboradores en el 2006**, donde alrededor del 42.6% de los pacientes presentaron un riesgo moderado a alto, en su estudio no correlacionó con la actividad de la enfermedad según DAS28, pero sí con la presencia de calcificación coronaria por lo que sugieren que el riesgo que identifica Framingham es inferior al real (Chung et al., 2006); en nuestro trabajo no evaluamos la presencia de calcificación coronaria pero el Framingham risk score pre-intervención correlacionó positivamente con los valores de VPM (Rho=0.265 p=0.008) y la cuenta total de plaquetas (Rho=0.398 p=0.007), ambos importantes indicadores de riesgo CV (Gaurav y Jeffrey 2011).

De acuerdo a **Naranjo y colaboradores en el 2008** el estudio QUEST-RA que incluyó 4'363 pacientes con AR de 48 lugares y 15 ciudades se tomaron en cuenta factores de riesgo cardiovascular tradicionales más algunos propios por AR para estimar la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, en este estudio los factores que contribuyeron al riesgo fueron un 33% para HTA, 14% dislipidemia, 8% DM, 43% tabaquismo, 72% inactividad física y 18% de obesidad (Naranjo et al., 2008), para nuestro trabajo la presencia de HTA contribuyó al 31.9%, dislipidemia al 57.3%, la DM al 75.4%, el tabaquismo al 8.3%, la inactividad física al 67.2% y la obesidad al 100% y de acuerdo a **Maradit-Kremers y colaboradores en el 2008** el riesgo absoluto de ECV aumenta independientemente del grupo de edad con cada factor de riesgo que presente el paciente (Maradit-Kremers et al., 2008).

Müller y colaboradores en el 2010 sugieren que el control del riesgo CV y de la actividad de la enfermedad forma un círculo positivo o negativo en la evolución de los pacientes (Müller et al., 2010), teoría que apoya nuestro trabajo, ya que el Framingham risk score pre-intervención se asoció

positivamente con los niveles de CRP ($Rho = -0.410$ $p=0.006$), indicador de inflamación por excelencia y con la actividad de la enfermedad según DAS28 ($Rho=0.306$ $p=0.044$).

Existe aún controversia sobre el uso de escalas predictivas de riesgo CV como Framingham en el paciente con AR, los resultados de **Young y colaboradores en el 2009** al utilizar tanto Framingham como biomarcadores de inflamación y trombosis sugieren que la estratificación del riesgo CV en estos pacientes debería ser por determinación de biomarcadores, al asociarse los niveles elevados de éstos con mayor gravedad de calcificación coronaria (Hee et al., 2009); sin embargo un año después **Solomon y colaboradores** desarrollaron varios modelos estadísticos para determinar si los factores de riesgo tradicionales tenían mayor o menor peso que los no tradicionales para predecir el riesgo CV en AR dando seguimiento a alrededor de 17 000 pacientes de la base de datos The Consortium of Rheumatology Researches of North America (CORRONA), sus modelos sugieren que ambos tipos de factores tienen un peso importante en el proceso del desarrollo de eventos CV y no puede desestimarse el uso de cualquiera, por el contrario, hacer uso de ambos para la detección y tratamiento oportuno (Solomon et al., 2010).

Parte integral del tratamiento de factores de riesgo CV como la obesidad, DM, HTA y dislipidemia es una adecuada alimentación, pues se ha demostrado que contribuye a la modulación del estado inflamatorio, al reducir la presión arterial, el IMC, la agregación plaquetaria, factores hemorrágicos, la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria atenuando el proceso aterogénico (Panagiotakos et al., 2009; Basu et al., 2011; Klack et al., 2012; Galland, 2011; Giugliano et al., 2011; Pino et al., 2009).

El modelo de dieta anti-inflamatoria es una estilo Mediterránea, la cual ha demostrado efectos anti-inflamatorios, inmunomoduladores y cardioprotectores, recientemente **Estruch y colaboradores en el 2013** llevan a cabo un estudio controlado por sorteo con 3 grupos, uno con dieta mediterránea con suplementación de aceite de oliva, un segundo con suplementación de una mezcla de nueces y el tercero con dieta control; todos los grupos sin restricción calórica, con visitas y educación nutricional así como revisiones médicas de seguimiento y provisión de los suplementos por una media de 4.8 años. Los participantes fueron 7447 mujeres y hombres entre 55 -80 años de edad, sin enfermedad CV diagnosticada pero con factores de riesgo como DM, tabaquismo, dislipidemia, obesidad o historia familiar de ECV, evaluaron apego mediante frecuencias de consumo diseñadas para los grupos así como pruebas bioquímicas específicas; la

evaluación de la calidad de dieta con el Índice de dieta mediterránea. Durante el estudio el número de abandonos fue mayor en el grupo control que en los otros dos (11.3% vs. 4.9%), el los grupos de estudio aumento el consumo de pescado y de legumbres, no se reportó ningún efecto adverso, el número de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, infarto fulminante o muerte por cualquier causa cardiaca fue de 96 casos en el grupo del aceite de oliva extra virgen, 83 en el de la mezcla de nueces y 109 en los controles; después de varios ajustes ambos grupos experimentales demostraron un efecto protector sobre la salud cardiovascular y reducción en la incidencia de eventos CV adversos principalmente infarto fulminante (Estruch et al., 2013).

En el caso del paciente con AR se ha intentado mediante diferentes abordajes dietoterapéuticos mejorar la actividad de la enfermedad y controlar factores de riesgo CV, ensayándose dietas con suplementación de vitaminas y minerales con propiedades antioxidantes, aumento en el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega de la serie 3 (n-3) mediante alimentos o suplementos, dietas de reto y eliminación, vegetarianas estrictas, dieta mediterránea, ayunos periódicos, aumento en el consumo de isoflavonas, fitoesteroles y estanoles (Gargantilla et al., 2010; Sang-Cheol et al., 2009; Canter et al., 2007; Sharkey et al., 2007; Haugen et al., 1999; McDougall et al., 2002; Karatay et al., 2004; Ritterhouse et al., 2011; Sharkey et al., 2007).

De los abordajes dietoterapéuticos ensayados en AR es la dieta Mediterránea, la que en Población Europea ha mostrado disminuir la actividad de la enfermedad, el peso corporal y el riesgo CV, además de mejorar la capacidad funcional (McKellar et al., 2007; Sköldstam et al., 2005; Sköldstam et al., 2003; Kjeldsen-Kragh, 2003); por lo que el ensayar este tipo de dieta en población Mexicana es razonable debido a que tanto la AR como la obesidad y las ECV tienen alta prevalencia.

Sköldstam y colaboradores en el 2003 son los pioneros en ensayar una dieta Mediterránea en la que proporcionaron alimentos y consultas nutricionales en un grupo, contra una dieta control por 3 meses, en pacientes con AR, actividad de la enfermedad y farmacoterapia habitual; observándose la mejoría en el grupo de dieta Mediterránea en cuanto a actividad de la enfermedad y capacidad funcional (Sköldstam et al., 2003).

Posteriormente en el **2007 McKellar y colaboradores**, ensayan el mismo tipo de estudio pacientes con AR por 6 meses quienes mejoraron significativamente la calidad dietética, escala del dolor, rigidez matutina y presión arterial sistólica (McKellar et al., 2007).

Son los estudios de Sköldstam y McKellar los únicos antecedentes de los que tenemos conocimiento de intervención nutricia con dieta tipo mediterránea en AR, ambos realizados en países del Reino Unido, donde este tipo de dieta es la habitual.

Nuestro estudio tiene similitudes con los anteriores, al ser un estudio clínico controlado por sorteo con dos grupos, para el G.1 se manejó el “plato del bien comer” instrumento de orientación alimentaria validado en México, para la prevención de enfermedades crónico-degenerativas, sin personalizar ni calcular menús: al G.2 se les proporciono una dieta que se apegó al tipo Mediterránea adaptada a la población mexicana con menús ejemplo calculados e individualizados basados en el sistema mexicano de alimentos equivalentes.

En el estudio de **Sköldstam** al grupo de dieta dieta Mediterránea les proporcionaron los alimentos y mantuvieron durante los 3 meses de estudio consultas nutricionales, contrario a su grupo control al que no se les proporcionó dieta específica ni recibió consultas nutricionales, en nuestro estudio el grupo de dieta Mediterránea no les proporcionamos ningún alimento ni suplemento con la finalidad de que en las consultas nutricionales los pacientes aprendieran a manejar su alimentación por si solos y logaran un cambio en la conducta alimentaria y estilo de vida a largo plazo, además a nuestro grupo de dieta con plato del bien comer también se les proporcionó el mismo número de consultas, cada quince días durante los 3 meses de intervención, lo que permitió tener un bajo porcentaje de abandono total 11.4% sobre todo en el grupo de dieta Mediterránea respecto el grupo de plato del bien comer (3.2% vs. 8.1%), en el estudio de **Sköldstam** el abandono total fue ligeramente menor al de nuestro estudio (8.9% vs.11.4%) pero mayor en el grupo de dieta Mediterránea (5.3% vs. 3.2%), ellos evaluaron el apego mediante cuestionarios designados para sus pacientes, en nuestro trabajo el apego fue evaluado de forma estricta mediante el número de consultas a las que asistieron los pacientes y mediante registros de alimentos de 48h, analizados con el sistema mexicano de alimentos equivalentes y comparados con las recomendaciones específicas del plan alimenticio del grupo de dieta Mediterránea.

En cuanto al estudio de **Mckellar y colaboradores en el 2007** hablamos también de un estudio clínico controlado por sorteo de 2 grupos de pacientes con AR, uno con dieta control sin consultas nutricionales y otro con dieta mediterránea al que además de las consultas se les proporciono clases de cocina mediterránea, en su trabajo en lugar de los registros de alimentos que nosotros utilizamos ellos prefirieron las frecuencias de consumo para después calcular por software la cantidad de vitamina A, D y C ingerida, evaluando la evolución de los grupos a los 3 y 6 meses (Mckellar et al., 2007). En cuanto a las características de los pacientes pre-intervención existen similitudes con ambos trabajos, como lo son el que los pacientes presentaban AR activa, factores de riesgo CV y tratamiento habitual con FARMES y a diferencia de **Sköldstam y Mckellar** tomamos en cuenta la farmacoterapia para los factores de riesgo CV, con la finalidad de asegurarnos que ambos grupos fueran equiparables en toda variable al inicio del estudio.

Sköldstam observa una mejoría significativa en el grupo de dieta Mediterránea al final del estudio en actividad de la enfermedad según DAS28 (p 0.001), capacidad funcional por HAQ (p 0.020), niveles de CRP (p 0.001) y plaquetas totales (p.001), sin cambios significativos en el medidas antropométricas ni en el perfil de lípidos (Sköldstam et al., 2003); en cuanto a **Mckellar** se observó mejoría significativa en la escala del dolor por (p 0.049), rigidez matutina (p 0.041), PAS (p 0.014) y al igual que **Sköldstam** no observaron mejoría significativa en medidas antropométricas ni en el perfil de lípidos (Mckellar et al., 2007).

En nuestro estudio pudimos observar mediante un análisis intragrupo mejoría significativa en variables de actividad de la enfermedad, antropométricas, metabólicas y de calidad de la dieta tanto en el grupo de plato del bien comer (G.1) como el de dieta Mediterránea (G.2) al final del estudio; a saber DAS28 (p 0.005/p .000), PAS (p 0.006/p 0.001), AHEI (p 0.000/p 0.000), peso (p 0.000/p 0.000), IMC (p 0.001/p 0.000), C. cintura (p 0.001/p 0.000), C. cadera (p 0.002/p 0.000), PMG (p 0.001/p 0.000), insulina (p 0.046/p 0.003) y HOMA (p 0.019/p 0.001); con una mejoría más evidente en el grupo de dieta Mediterránea en el que también se observó mejoría en otras variables clínicas, antropométricas, metabólicas, de actividad física y riesgo CV como PAD (p 0.007), GPAQ (p 0.001), ICC (p 0.000), TG (p 0.25) y Framingham risk score (p 0.001).

Otra diferencia con los trabajos de **Sköldstam y Mckellar** es que nosotros además realizamos un análisis intergrupo usando solo la magnitud del cambio de cada variable o delta, en el que se

observa que es el grupo de dieta Mediterránea el que conserva la mejoría significativa en variables antropométricas, de calidad de la dieta y actividad física como peso, IMC y C. cintura (p 0.001), C. cadera (p 0.000), PMG (p 0.002), AHE (p 0.003) y GPAQ (p 0.028).

Una fortaleza de nuestro trabajo es la determinación de varios biomarcadores de inflamación y trombosis, **Mckellar** tomó en cuenta IL-6 y CRP pero no obtuvo cambios significativos post-intervención; en nuestro trabajo en el análisis intragrupo pudimos observar mejoría para el grupo de plato del bien comer en los niveles de Adiponectina (p 0.021) y para el grupo de dieta Mediterránea hay mejoría significativa en los niveles de VPM (p 0.013), TNF- α (p 0.023), PAI-1 (p 0.000) e IL-6 (p 0.017); posteriormente con el análisis intergrupo con deltas la mejoría favorece al grupo de dieta mediterránea en la disminución de los niveles de PAI-1 (p.006); por lo que es evidente que es en el grupo de dieta Meditteránea donde se obtiene una mejoría clínica, de actividad de la enfermedad, de control metabólico, calidad de la dieta, patrón de actividad física y de riesgo CV tanto por factores de riesgo tradicionales como no tradicionales.

8. CONCLUSIONES

Los pacientes presentan un riesgo CV importante según Framingham risk score, que resultó ser una escala práctica para la identificación y estimación del riesgo CV por factores de riesgo tradicionales y correlaciona con biomarcadores tanto de inflamación como de trombosis.

Los pacientes presentan una patrón de alimentación aumentado en cantidad según el análisis de recordatorios de 24h y deficiente en calidad nutrimental según el Alternative healthy eating index, índice que a pesar de haber sido creado según las guías alimentarias de EUA resultó en un indicador factible para su utilización en México, posiblemente debido a las similitudes de estilo de vida y alimentación así como el que ambas poblaciones se consideran de alto riesgo CV, además en nuestros pacientes se relacionó inversamente con la actividad de la enfermedad y el riesgo CV tanto por escalas como por biomarcadores.

Los pacientes presentan un bajo nivel de actividad física según el Global Physical Activity Questionnaire, el cual en nuestro estudio además de relacionarse con variables antropométricas, metabólicas, de actividad de la enfermedad y riesgo CV por escalas, este indicador resultó ser útil en nuestros pacientes, sin embargo, la interpretación de los resultados se complican cuando el nivel de física aumenta, problema que no se presentó en nuestros pacientes debido a su conducta sedentaria predominante.

Los tipos de dietoterapia ensayados ofrecen mejoría clínica, metabólica y cardiovascular en diferentes variables y de grado variable.

El uso del plato del bien comer como indicador resulto en una herramienta sencilla y práctica de orientación alimentaria pero que hace difícil el individualizar las recomendación tanto cualitativa como cuantitativamente y requiere de varias repeticiones para su total comprensión por parte del paciente, sin embargo su uso se reflejó en una mejoría antropométrica, metabólica, clínica y en la actividad de la enfermedad por la escala DAS28, en biomarcadores solo mejoran los niveles de adiponectina.

La implementación de la dieta inflamatoria propuesta por nuestro trabajo fue aceptado fácilmente por los pacientes y las herramientas utilizadas para la orientación alimentaria como las réplicas de

porciones de alimentos, menús ejemplo y trípticos informativos facilitaron tanto la comprensión como la adherencia al plan alimenticio; este abordaje dietoterapéutico resultó una notable mejoría antropométrica, metabólica, clínica, dietética, de actividad física así como en actividad de la enfermedad y riesgo CV tanto por escalas como DAS28 y Framingham como por biomarcadores de inflamación y trombosis (Adiponectina, VPM, PAI-1, TNF- α e IL-6), el análisis estadístico favoreció a este tipo de abordaje no solo con números absolutos sino también utilizando solo los deltas, conservando la mejoría respecto el plato del bien comer en toda variable antropométrica, en la calidad de la dieta y en el riesgo CV por niveles de PAI-1.

Por tanto la Dieta Mediterránea se puede adaptar a la cultura y gastronomía de la población mexicana; en el paciente con AR se traduce en la disminución de la actividad de la enfermedad y del riesgo cardiovascular por indicadores clínicos, bioquímicos y antropométricos.

9. CONSIDERACIONES ETICAS

9.1 Buena Práctica Clínica

El estudio se llevó a cabo con conformidad con las Buenas prácticas Clínicas y en concordancia con la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en Materia de Investigación de México.

9.2 Consentimiento Informado

Se hizo uso del conocimiento a todo posible sujeto de investigación de las características del estudio, los propósitos, procedimientos, beneficios y potenciales riesgos que involucra ser voluntario del proyecto de investigación de manera clara, asegurándose de que ha comprendido completamente. El posible sujeto de investigación tuvo plena libertad de aceptar o rechazar el participar. Aquellos pacientes que aceptaron debieron firmar el consentimiento en presencia de dos testigos para considerarse incluido en la investigación.

10. REFERENCIAS

1. Ajejanova S, Anderson M, Hafström I. Association of Obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term follow up from disease onset. *Arthritis care and research* 2013; 65:78-87.
2. Akbaraly T, Ferrie J, Berr C, Brunner E, Head J, Marmot M, Singh-Manoux A, Ritchie K, Shipley M, Kivimaki . Alternative healthy eating index and mortality over 18y of follow-up: results from the Whitehall II cohort. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 247-253.
3. Akbaraly T, Singh-Manoux A, Tabak A, Jokela M, Virtanen M, Ferrie J, Marmot M, Shipley M, Kivimaki M. Overall diet history and reversibility of the metabolic syndrome over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes care* 2010; 1: 1-5.
4. Alarcón D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH, Angulo JM. Tratado hispanoamericano de reumatología. Ed Nomos S.A 2007 Colombia.
5. Alcocer L, Lozada O, Fanghónel G, Sánchez L, Campos E. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. *Cir Ciruj* 2011; 79: 168-174.
6. Alexánder-Rosas Erick, Calleja-Torres Rodrigo, Martínez-García Alfonso, Lamothe-Molina Pedro Alberto, Ochoa-López Juan Manuel, Meléndez Gabriela, Kimura-Hayama Erick, Meave-González Aloha. El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80: 36-40.
7. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular ¿Siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol* 2010; 61: 291-298.
8. Al-Katma M, Bisada N, Bordeaux J, Sue J, Askari A. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 134-137.
9. Álvarez M. Nutrición Pública. Una visión integral e Integradora. *Perspect Nutr Humana* 2007; 9: 63-77.
10. Anaya JM, Pineda-Tamayo R, Gómez LM, Galarza-Maldonado C, Rojas-Villaraga A, Martin J. Artritis reumatoide: bases moleculares, clínicas y terapéuticas. Medellín CIB 2006 Universidad del Rosario, FUNPAR.

11. Arbel Y, Birati E, Shapira I, Finn T, Berliner S, Rogowski O. Comparison of different anthropometric measurements and inflammatory biomarkers. *Int J Inflam* 2012; 2012: 1-5.
12. Aristazábal J, Restrepo M, Estrada A. Evaluación de la composición corporal de adultos sanos por antropometría e impedancia bioeléctrica. *Biomédica* 2007; 27: 216-224.
13. Badimón Lina, Martínez-González José. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6: 21-30.
14. Balagopal P, de Ferranti S, Cook S, Daniels S, Gidding S, Hayman L, McCrindle B, Mietus-Snyder M, Steinberger J. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research and clinical consideration for youth. *Circ* 2011; 123: 1-21.
15. Barracco R, Barrenechea S y Santisteban S. Determinación de la sensibilidad a la insulina utilizando el método HOMA en poblaciones adultas habitantes de grandes alturas y a nivel del mar. *Rev Med Hered* 2006; 17: 205-211.
16. Barreto J, Santana S, Martínez C, Espinosa A, Zamora R, González M. Alimentación, nutrición y metabolismo en el proceso salud-enfermedad. *Acta Med* 2007; 11: 26-37.
17. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 26: 995-1001.
18. Berdasco A. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante antropometría. *Revista Cubana Aliment Nutr* 2002; 16: 146-152.
19. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapää dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 454-460.
20. Bezares V, Cruz R, Burgos M, Barrera M. El proceso de evaluación y diagnóstico nutricional. Evaluación del estado nutricional en el ciclo vital humano. McGraw-Hill editorial 2012 1ra edición. 15pp.
21. Bilate A. Inflamación, proteínas de fase aguda e implicaciones terapéuticas. *Reumatol Clin* 2007; 8: 47-51.
22. Bisioendial R, Boekholdt S, Vergeer M, Stroes E, Kastelein J. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2087 – 2095.

23. Bisoendial R, Stroes E, Tak P. Critical determinant of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2011; 17:21-26.
24. Brennan F, McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008; 18: 3537-3545.
25. Calder P. Sesión 3: Joint nutrition society and Irish nutrition and dietetic institute symposium on "Nutrition and autoimmune disease", PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008; 67: 409-418.
26. Calderón M, Ibarra F, García J, Gómez C, Rodríguez A. Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar. *Nutr Hop* 2010; 25: 669-675.
27. Calle M, Vega-López S, Segura-Pérez S, Pérez-Escamilla R, Fernandez M. Dietary pattern low in fruits explains variation in inflammation and in biomarkers of cardiovascular disease in latinos diagnosed with type-2 diabetes. *BMJ* 2013; 3: 1558-1573.
28. Canter P, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and Selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2007; 46: 1223-1233.
29. Cardillo S, Seshadri P, Iqbal N. The effects of a low-carbohydrate versus low-fat diet on adipocytokines in severely obese adults, three year follow-up of a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol* 2006; 10: 99-106.
30. Carranza J, Sánchez L. Propuesta de un método de exploración para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. *Med Int Mex* 2005;21: 171-175.
31. Castrejón I, Ortiz A M, Toledano E, Castañeda S, Garcia- Vadillo A, Patiño E, González-Álvaro I. Estimated cutoff points for the 28- joint disease activity score based on C- reactive protein in a longitudinal register of early arthritis. *Rheumatology* 2010; 37: 1439-1443.
32. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Groso V, Caporali R. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: More than a simple association. *Mediators of Inflammation* 2012; 2012: 1-8.
33. Chain S, Luciardi H, Feldman G, Valberdi A. El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34: 392-402.
34. Chen Y, Chen H, Hsieh C, Hsieh T, Lan J, Chen D. A close association of body cell mass loss with disease activity and disability in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clinics* 2011;66: 1217-1221.

35. Cherniack P. A ray of hope for tender joints: Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 38: 5-7.
36. Chung C, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein M. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: 1-7.
37. Chung S, Kwon Y, Park M. Correlation between increased concentrations of interleucine-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J* 2011; 52: 113-120.
38. Cooper D, Deangelis C. Diabetes Mellitus a call for papers. *JAMA* 2001; 286: 968-969.
39. Cortés B, Fernández R, Morote G, Caballero J, López J, Pérez-Jiménez F. Relación entre disfunción endotelial y resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide. *Med Clin* 2007; 128: 4-6.
40. Crowson C, Matteson E, Davis J, Gabriel S. Obesity may contribute to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 65: 1-18.
41. De Jager J, Dekker J, Kooy A, Kostense P, Nijpels G, Heine R, Bouter L, Stehouwer C. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1086-1093.
42. Diamant M, Tushuizen. The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: Common highway to type 2 diabetes and CVD? *Current Diabetes Reports* 2006; 6: 279-286.
43. Diario Oficial de la Federación 2012 Proyecto de Modificación de la Norma 043 Servicios Básicos de Salud. Promoción y Educación para la Salud Alimentaria. PROYNOM-SSA2-043-2012.
44. Elkan A, Hakansson N, Frostegard J, Hafström I. Low level of physical activity with rheumatoid arthritis is associated with cardiovascular risk factors but not with body fat mass- a cross sectional study. *Musculoskeletal Disorders* 2011; 12: 1-6.
45. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 27: 15-20.
46. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Pharm D, Arós F, Gómez-García E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapreta J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J,

Muñoz MA, Sorlí J, Martínez JA, Pharm D y Martínez González MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1-12.

47. Faisel K. Assessment of endothelial function as a marker of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatic diseases* 2010; 13: 189-195.

48. Fargnoli J, Fung T, Olenczuk D, Chamberland J, Hu F, Mantzoros C. Adherence to healthy eating patterns is associated with higher circulating total and high molecular weight adiponectina and lower resistin concentrations in women from the Nurses's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1213-1224.

49. Flores M, Barquera S, Carrión C, Rojas R, Villalpando S, Olai-Fernández G, González-Villalpando C. Concentraciones de proteína C reactiva en Mexicanos, alta prevalencia un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Pública de México* 2007; 49: 348-360.

50. Franquelo P, Serrano S, Moya M, Buendía J, Sánchez M, Solera M, Notario B. Asociación entre distintas medidas de composición corporal y factores de riesgo cardiovascular en población adulta. *Revista Clínica de Medicina Familiar* 2007; 2: 149-155.

51. Fung T, Mc-Cullough M, Newby PK, Manson J, Meigs J, Rifai N, Willett W, Hu F. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endotelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005; 83: 163-73.

52. Gagliardino J, Sereday M, González C, Domínguez J, Mazza C. Consenso sobre el criterio de glucosa alterada en ayunas. *Rev Soc Arg Diabetes* 2006; 41: 95-106.

53. Galland L. Diet and Inflammation. *Nutr Clin Pract* 2011; 25: 634-640.

54. Gargantilla P, Rintor E y Herreros B. What is the importance of nutrition in rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin* 2010; 6: 182-184.

55. Garmendia M, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1409-1416.

56. Gasparyan A, Ayyazyan L, Mikhailidis D, Kitis G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. *Curr pharm des* 2011; 17: 47-58.

57. Gasparyan A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms E, Douglas K, Kitas G. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflammation & Allergy-Drug Targets* 2010; 9: 45-50.
58. Gaurav S, Jeffrey S. Platelet and cardiovascular risk in apparently healthy individuals: a review of the data. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 201-208.
59. Giles J, Allison M, Bingham C, Scott W, Bathon J. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1248-1256.
60. Giles J, Allison M, Blumenthal R, Post W, Gelber M, Petri M, Tracy R, Szklo M, Bathon J. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3173-3182.
61. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of diet on inflammation: Emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 48: 677-685.
62. González Buitrago J, Ferreira L, Muñoz M. Proteómica clínica y nuevos biomarcadores en los líquidos biológicos. *Med Clin* 2008; 13: 426-34.
63. González L, Molina J. Evaluación de la Inflamación en el Laboratorio. *Rev Colom Reumatol* 2010; 17: 35-47.
64. González-Gay M, González-Juanetey C. Enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide. Importancia y tratamiento clínico. *Reumatol Clin* 2008; 5: 95-97.
65. GPAQ Cuestionario Mundial de Actividad Física. Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud basada en la Población. Organización Mundial de la Salud 2013 [fecha de consulta: 15 de mayo del 2013] Disponible en: www.who.int/chp/steps/GPAQ/en/index.html
66. Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. Levels of C-Reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *Plos One* 2009; 4: 1-7.
67. Grimstvedt M, Wool K, Milliron B, Manore M. Lower Healthy Eating Index-2005 dietary quality scores in older women with rheumatoid arthritis vs. controls. *Public Health Nutr* 2010; 13: 1170-1177.
68. Guzmán. Manual de Fisiología Articular. Editorial Moderno 2007 Primera Edición. 179pp.

69. Hagfors L, Westerterp K, SKöldsman L, Johanasson G. Validity of reported energy expenditure and reported intake of energy, protein, sodium and potassium in rheumatoid arthritis patients a dietary intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 238-245.
70. Hannawi S, Haluska B, Marwick T, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Research and Therapy* 2007; 9: 1-9.
71. Harrison T, Braunwald E, Fauci A, kasper D, Hauser S, Longo D y Jameson L. Principios de medicina interna. Editorial Mc Graw-Hill 2002 15ª edición.
72. Hart J, Laden F, Puett R, Costenbader K, Karlson E. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1065-1069.
73. Haugen M, Fraser D, Forre. Diet therapy for the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 1: 1039-1044.
74. Hee Y. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1580-1585.
75. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA , Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH. Estimates of prevalence of arthritis and other rheumatic Conditions in the United States. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25.
76. Herder C, Schöttker B, Rothenbacher D, Roden M, Kolb H, Müller H, Brenner H. Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: Results from the ESTHER study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 244-247.
77. Hermsdorff H, Zulet M, Bressan J, Martínez A. Efecto de la dieta en la inflamación crónica y de bajo grado relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr* 2008; 55: 409-419.
78. Hernández A, Inglada-Galiana L, García R, Castillejos N, Gil M. El Ligando CD40 soluble: marcador potencial de riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp* 2007; 207: 418-421.
79. Hootman J, Murphy L, Helmick C. Arthritis as potential barrier to physical activity among adults with obesity, United States 2007 and 2009. *JAMA* 2011; 306:262-264.
80. Hughes M, Kee F, Saloma V. Clinical Utility of Multiple Biomarker Panels for Cardiovascular Disease Risk Prediction. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5: 165-173.

81. James M, Proudman S, Cleland L. Session 3: Fatty acids and the immune system fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proceedings of the Nutrition Society* 2010; 69: 316-323.
82. Karakoc M, Batmaz I, Akif Sariyildiz M, Tahtasiz, Cevik R, Tekbas E, Yildiz I y Celepkolu T. The Relationship of Metabolic Syndrome with Disease Activity and the Functional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Research: J Clin Med Res* 2012; 2: 279-285.
83. Karatay S, Erdem T, Yildirim K, Melikoglu, M, Ugur E, Akcay F, Senel K. The effect of individualized diet challenges consisting of allergenic foods on TNF- α y IL-1 β levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 1429-1433.
84. Karlson E, Chang S-C, Cui J, Chibnik L, Fraser P, De Vivo I. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 54-60.
85. Karlson E, Costenbader K. Interpreting studies of interactions between RA risk factors. *Rheumatology* 2010; 6: 72-73.
86. Kim T, Febbraio M, Robinet P, Dugar B, Greene D, Cerny A, Latz E, Gilmour R, Staschke K, Chisolm G, Fox P, Dicorleto P, Smith J, Li X. The critical role of IL-1 receptor-associated kinase 4-mediated NF- κ B activation in modified low-density lipoprotein-induced inflammatory gene expression and atherosclerosis. *J Immunol* 2011; 186: 2871-80.
87. Kjeldsen-Kragh. Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis. Is the controlled clinical trial the only tool for testing the efficacy of dietary treatment? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 193-195.
88. Klack K, Bonfa E, Ferreira E. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 384-408.
89. Kooten C, Banchereau J. CD40- CD40 ligand. *J Leuk bio* 2000; 67: 1-16.
90. Kwape L, Crilly M, Kyle J, Sarwar N, Masson L, McNeill G. Is saturated fat intake associated with CVD risk, arterial stiffness or disease severity in patients with rheumatoid arthritis? *Proceedings of the Nutrition Society* 2011; 69: E115.
91. Ladino L, Velásquez O. Manual de Nutrición Clínica. Capítulo 1. Conceptos generales de alimentación y nutrición. Primera edición 2010 Health Book's editorial. 33-38pp.

92. Ledesma S, Palafox M. Manual de fórmulas antropométricas. McGraw-Hill editorial 2006 1ra edición. 136pp.
93. Ledue T, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C. reactive protein measurement: Implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003; 49: 1258-1271.
94. Lequin R. Enzyme immunoassay (EIA) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chem* 2005; 51: 2415-2418.
95. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121: S21-S31.
96. Linos A, Kaklamani V, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, Montzoros C. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables?. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1077-1082.
97. Lorenzo O, Blanco-Colio LM, Martín JL, Sánchez E, Ares S, Zubiri I, Eguidio J, Tuñon J. Nuevos mediadores implicados en la génesis de la aterosclerosis. *Clin invest arterioscl* 2009; 21: 25-33.
98. Lutgens E, Lievens D, Beckers L, Donners M, Deamen M. CD40 and its ligand in atherosclerosis. *Trends Cardiovascular Medicine* 2007; 17: 118-123.
99. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease. *Heart Inst J* 2013; 40: 17-29.
100. Maldonado J, Ocampo M, Córtes J, Acosta C, Fortino J, Álvarez A, Ortiz M. Índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas pre menopáusicas con dislipidemia aterogénica y no aterogénica. *Med Int Mex* 2009; 25: 191-196.
101. Maradit-Kremers H, Crowson C, Therneau T, Roger V, Gabriel S. High 10-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed Rheumatoid Arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2268-2274.
102. Marchena P, Nieto J, Serrano S, Belinchón O, Cortés A, Díaz de Tuesta A, Bruscas M y Ruiz M. Reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: correlación con parámetros clínicos y evolutivos. *Anal Med Int* 2006; 23: 11-15.

- 103.** McDougall J, Bruce B, Spiller G, Westerdahl J, McDougall M. Effects of a very low fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 71-75.
- 104.** McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, Scoula J, Scott J, Capell H. A pilot study of Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1239-1243.
- 105.** Metsios G, Stavropoulos-Kalinoglou A, Tretharne G, Nevill A, Sandoo A, PANoulas V, Toms T, Koutedakis Y, Kitis G. Disease activity and low physical activity with number of hospital admissions and length of hospitalization in patients with theumatoid arthritis 2011; 13: 1-7.
- 106.** Meyer P, Hodkinson B, Ally M, Musenge E, Wadee A, Fickl H, Tikly M, Anderson R. Circulating cytokine profile and the relationship with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation* 2011; 2010:1-10.
- 107.** Mody GM, Cardiel MH. Changes in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 621-641.
- 108.** Montecucco F, Mach F, Pende A, Schindler T, da Silva R, Vuilleumier N. Inflammatory cardiovascular risk biomarkers: Update on novelties and limitations. *Mediators of Inflammation* 2012; 2012: 1-3.
- 109.** Morgan A, Thomson W, Martin S, Carter A, Erlich H y Barton A. Reevaluation of the interaction between HLA-DRB1 shared epitopes alleles, PTPN22 and smoking in determining susceptibility to autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2565-2576.
- 110.** Mosca L, Edelma D, Mochari H, Christian A, Paultre F, Pollin I. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk amonh women screened during National woman's heart day. *J Womens Health* 2006; 15: 24-34.
- 111.** Müller-Ladner U, Tarner I, Hamm C, Lange U. Cardiovascular risk management in patients with inflammatory arthritis: what's good for joint is good for the heart and vice versa. *Med Rep* 2010; 2: 1-7.
- 112.** Müller-Lander U, Frommer K y Neumann E. What fat does to arthritis. *The Rheumatologist* 2011; 5: 36-39.

- 113.** Naoum P. Citocinas e Interleucinas. Academia de Ciencia y Tecnología de San José de Rio Prieta Brasil 2009; 1: 1-8.
- 114.** Naranjo A, Sokka T, Descalzo M, Calvo-Além J, Horslev-Petersen K, Luukkainen R, Combe B, Burmester G, Devlin J, Ferraccioli G, Morelli A, Hoeksta M, Majdan M, Sadkiewicz S, Belmonte M, Holmqvist A, Choy E, Tunc R, Dimic A, Bergman M, Toloza S, Pincus T. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 1-10.
- 115.** Nolasco M, Salcedo M, Vázquez- Ortiz G. Activación del sistema plaminógeno- plasmina y el papel del PAI-1 en patologías humanas. *Cancerología* 2007; 2: 171-183.
- 116.** O'Malley P, Taylor A, Jackson J, Doherty T, Detrano R. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85: 945-948.
- 117.** Pangiotakos D, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander M, Koenig W, Lanki T, Pistelli R, Schneider A, Peters A. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 856-866.
- 118.** Pattison D, Symmons D, Young A. Does diet have a role in the etiology of rheumatoid arthritis? *Proceedings of the Nutrition Society* 2004; 63: 137-143.
- 119.** Pedrianes M, Velasco P. La adiponectina y el Riesgo de Enfermedad Coronaria. *Revista Española de Obesidad* 2009; 7: 128-134.
- 120.** Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J, Goycochea-Robles MV, Madariaga M, Zamudio J, Santana N, Cardiel MH. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *Rheumatology* 2011; 86: 3-8.
- 121.** Perry M, Kirwan J, Jessop D; Hunt L. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumor necrosis factor α and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 63-68.
- 122.** Pino A, Cediel G, Hirsch S. Ingesta de alimentos de origen animal versus origen vegetal y riesgo cardiovascular. *Rev Chil Nutr* 2009; 36: 210-216.

- 123.** Poehls J, Wassel C, Harris T, Havel P, Swarbrick M, Cummings S. Association of adiponectin with Mortality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Diabetologia* 2009; 52: 591-595.
- 124.** Popa C, Netea M, Van riel P, Vander Meer J, Stalenhoef A. The role of TNF-a in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism and cardiovascular risk. *J Lipid res* 2007; 48: 751-762.
- 125.** Porter J. The role of long chain fatty acid (n-3 PUFA) supplementation in rheumatoid arthritis. *The Plymouth Student Journal of Health and Social Work* 2010; 2: 12-18.
- 126.** Puente L, Hurtado G, Abud C, Ramírez B. Evaluación del estado nutricional en una población mexicana de pacientes adultos con artritis. *Nutr Hop* 2009; 24: 233-238.
- 127.** Puglisi M, Fernández M. Modulation of C-Reactive protein, tumor necrosis factor alpha and adiponectin by diet, exercise and weight loss. *J Nutr* 2008; 38: 2293-2296.
- 128.** Rho Y, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung C, Gebretsadik T, Shintani A, Pincus T, Stein M. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 70: 1906-1914.
- 129.** Rivera M. La educación en nutrición, hacia una perspectiva social en México. *Rev Cubana de Salud Pública* 2007; 33: 1-5.
- 130.** Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L, Gómez L, Lopera D. Inmunología de Rojas. Ed Corporación para investigaciones Biológicas 2010 15ª edición.
- 131.** Rosito G, Massaro J, Hoffmann Um Ruberg F, Mahabadi A. Pericardial Fat, Visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors and vascular calcification in a community-based sample: The Framingham heart study. *Circ* 2008; 117: 605-6013.
- 132.** Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, Snyderman L, Dolnikowski G, Roberts S. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis implications for dietary intake recommendations. *JAMA* 2002; 76: 774-779.
- 133.** Ruy-Díaz J y Barragán R. Endonutrición. Estado del arte en nutrición clínica. Intersistemas editorial 2007 México D.F. 117-140pp.
- 134.** Salazar A, Shamah T, Escalante E, Jiménez A. Validación del Material Educativo: Estrategia sobre Alimentación y Actividad Física en Escuelas Mexicanas. XV Congreso Internacional de Cultura Física y Deporte. UNAM 2012; 3: 96-109.

135. Sang-Cheol B, Won-Jin J, Eun-Ju L, Rina Y, Mi-Kyung S. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules an disease severity of rheumatoid arthritis patients. *JAMA* 2009; 28: 56-62.
136. Santilli F, Basili S, Ferroni P, Daví G. CD40/CD40L system and vascular disease. *Inter Emerg Med* 2007; 2: 256-268.
137. Santos MJ, Carmona-Fernandez D, Canhao H, Canas da Silva J, Fonseca J, Gil V. Early Vascular Alterations in SLE y RA patients- A Step Towars Understanding the Associated Cardiovascular Risk. *Plos One* 2012; 7; 1-5.
138. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace M. Adiponectin and Coronary Heart Disease. *Circ* 2006; 114: 623-629.
139. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernoval J, Cherry L, Wallace A, Danesh J, Whincup P. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circ* 2006; 114: 623-629.
140. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64: S27-47.
141. Serra-Majem LI, Roman B, Struch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64: S27-S47.
142. Shamah T, Villalpando H, Dommarco J. Manual de procedimientos para proyectos de nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública 2006 Cuernavaca, México. 3-128pp.
143. Sharkey P, Paskin D, Meade T, Rothman R. Diet, nutrition, obesity and their role in arthritis. *Seminars in Arthroplasty* 2007; 18: 117-121.
144. Sharma G, Berger J. Platelet activity and cardiovascular risk in apparently healthy individuals: a review of the data. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 201-208.
145. Shriver B, Román-Shriver C, Long J. Technology-based methods of dietary assesment: recent develops and cnsiderations for clinical practice. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 548-551.
146. Sköldstam L, Brudin L, Hagfors L, Johansson G. Weight reduction is not major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lactovegetarian, vegan or Mediterranean diets. *Nutr J* 2005; 4: 1-6.

- 147.** Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. En experimental study of Mediterranean diet intervención in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 208-214.
- 148.** Smolen J, Beaulieu A, Rubbert- Roth A, Ramos- Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double- blind, placebo- controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97.
- 149.** Södergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundström E, Smedby T, Söderlund L, Rantapaa- Dahlgvist S, Wallberg- Jonsson S. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 1-9.
- 150.** Sofi F, Abbate R, Franco G, Casini A. Accruing evidence of benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic reviews and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-1196.
- 151.** Sohn C, Kim J, Bae W. The Framingham risk score, diet and inflammatory markers in korean men with metabolic syndrome. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 246-253.
- 152.** Solomon D, Kremer J, Curtis J, Hochberg M, Reed G, Taso P, Farkouh M, Setoguchi S y Greenberg J. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthtritis: traditional risk factors vs. Markers of rheumatoid arthtritis severity. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1920-1925.
- 153.** Song Y, Li T, Van Dam R, Manson J y Hu F. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *JAMA* 2007; 85: 1068-1074.
- 154.** Stavropoulos-Kalinoglou A, MetsiosG, Koutedakis y Kitas G. Obesity en rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50: 450-462.
- 155.** Steffel J, Lüscher T. Predicting the development of atherosclerosis. *Circ* 2009; 119: 919-921.
- 156.** Suverza A, Haua K. Manual de antropometría. Universidad Iberoamericana 2009 Primera edición. México D.F. 121pp.
- 157.** Svrbely J, Emery P, Medal. Reumatología. Serie Springer de Algoritmos Médicos 2009 Editorial Springer.

- 158.** Targonska B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 122-127.
- 159.** Thompson F, Subar A, Loria C, Reedy J, Baranowski T. Need for technological innovation in dietary assessment. *JADA* 2010; 110: 48-51.
- 160.** Velázquez, O, Barinagarrementeria F, Rubio A, Verdejo J, Méndez M, Violante R, Pavía A, Alvarado R, Esqueda A. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77: 31-39.
- 161.** Verlarde M, Prado M, Carrizo T, Abregú A, Sánchez S. Evaluación de la disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Acta Bioquim Clin L* 2007; 41: 491-497.
- 162.** Vetter M, Wade A, Wumble L, Dalton-Bakes C, Wadden T, Iqbal N. Effect of a low-carbohydrate diet versus a low-fat, calorie restricted diet on adipokine levels in obese, diabetic participants. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 357-361.
- 163.** Wang T. Assessing the role of circulating, genetic and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circ* 2011; 123: 151-165.
- 164.** Yacizi S, Yacizi M, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21: 122-125.
- 165.** Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J Cardiol* 2010; 2: 370-376.
- 166.** Zhang H, Park Y, Wu J, Chen XP, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF- α in vascular dysfunction. *Clin Sci* 2009; 116: 219 – 230.

11. ANEXOS

11.1 Carta de consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

CARTA DE **CONSENTIMIENTO INFORMADO** PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO:

Biomarcadores Protrombóticos y de Inflamación en Pacientes con Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular Sometidos a Dieta Anti-Inflamatoria.

INTRODUCCION: La siguiente información describe el protocolo al cual se le está invitando para participar de forma activa. El investigador deberá responder cualquier duda que surja a partir de la lectura de ésta.

PROPOSITO DEL ESTUDIO: La presente investigación pretende contribuir a la comprensión del manejo dietético-nutricional del paciente con artritis reumatoide que esté en riesgo de enfermedad cardiovascular y su relación con biomarcadores protrombóticos y de inflamación a fin de que la intervención nutricional contribuya a prevenir un evento cardiovascular adverso.

PROCEDIMIENTO: Ha sido elegido para participar en este estudio, si usted desea participar, será asignado por sorteo al grupo de intervención nutricional o al grupo de intervención control. Se le realizarán una serie de preguntas sobre su historia clínico-nutricia, se le tomarán algunas medidas corporales como peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera y pliegues cutáneos para su valoración nutricional. Se someterá a un régimen dietoterapéutico por un lapso de 3 meses durante el cual tendrá que acudir a citas quincenales para el seguimiento nutricional. En la consulta inicial y al término de los 3 meses del estudio se le tomará una muestra de sangre para determinar niveles de biomarcadores como IL-6, hs-CRP, TNF- α , adiponectina, vWF, sCD40L, PAI-1 y niveles séricos de vit D.

BENEFICIOS PARA PARTICIPANTES: Durante el periodo de investigación contará con asesoría nutricional. Los resultados proporcionarán información relevante del papel de la dietoterapia sobre biomarcadores protrombóticos y de inflamación a fin de prevenir la aparición o progresión de enfermedad cardiovascular.

CONFIDENCIALIDAD. La información obtenida durante el desarrollo de este estudio es absolutamente confidencial y no puede ser utilizada con otro fin. Usted será informado acerca de cualquier hallazgo de importancia para su salud durante el desarrollo de este estudio.

PARTICIPACION VOLUNTARIA: Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que lo desee. Además sé que puedo pedir información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Comprendo que acepto someterme al plan dietoterapéutico indicado con el mejor apego posible. Debo informar a la brevedad a los investigadores de cualquier cambio importante que ocurra en mi salud, incluyendo el consumo de alimentos, medicamentos, suspensión o inicio de algún hábito (p. ej. tabaquismo, alcoholismo) o cambio de domicilio. Recibiré, si así lo solicito una copia de los resultados de los estudios de laboratorio que se me practiquen. Los costos del estudio los cubrirán los fondos de la unidad de investigación y yo como paciente no pagaré por la asesoría nutricional ni por los estudios paraclínicos propios del proyecto de investigación.

He comprendido el contenido de esta carta de consentimiento informado, mis dudas han sido resueltas y voluntariamente acepto participar en este estudio.

Para cualquier duda o pregunta se puede comunicar a la Unidad de Investigación dirigiéndose al Dr. Mario H. Cardiel Ríos tel.: 3-13-95-52.

NOMBRE, FIRMA DEL INVESTIGADOR Y FECHA.

NOMBRE, FIRMA DEL PACIENTE Y FECHA

NOMBRE, FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

NOMBRE, FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

11.2 Disease Activity Score.

11.3 Framingham Risk Score.

11.4 American Healthy Eating Index (AHEI).

11.5 Global Physical Activity Questionnaire.

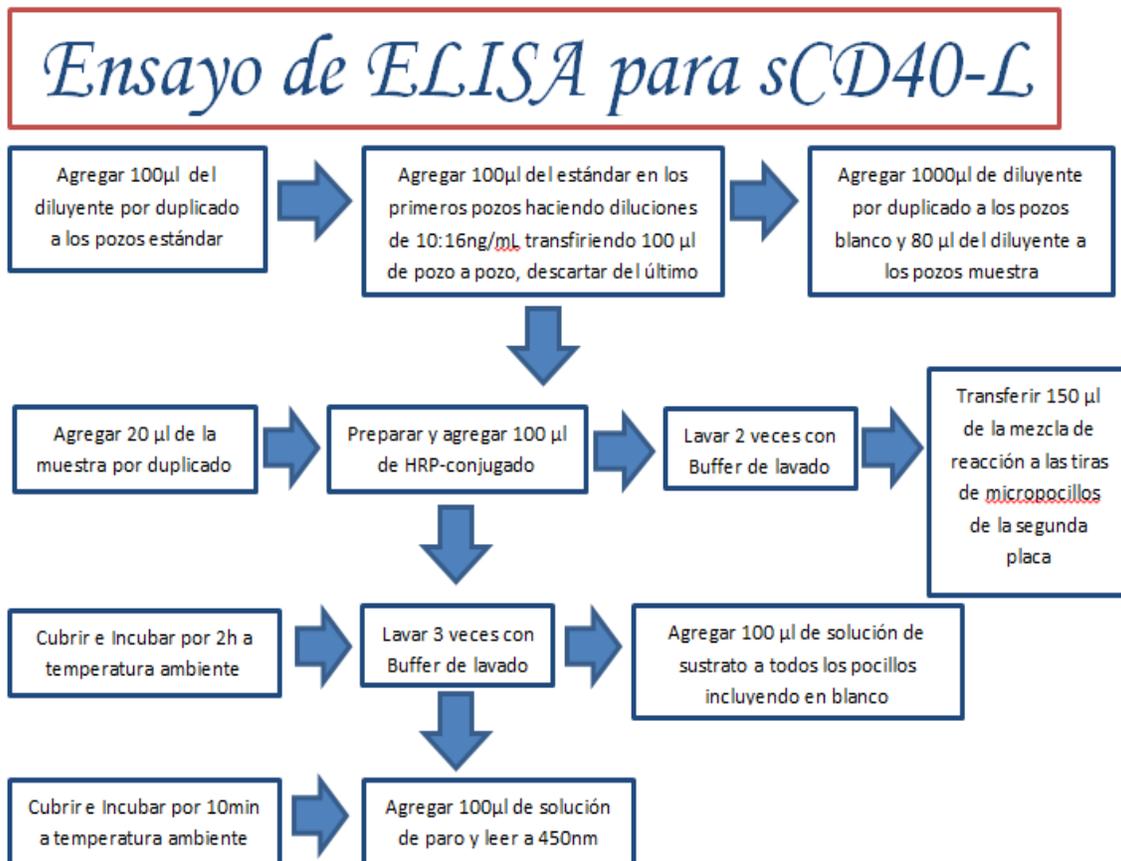
11.6 Plato del Bien Comer NOM-043-SSA2-2005.

11.7 Registro de Alimentos.

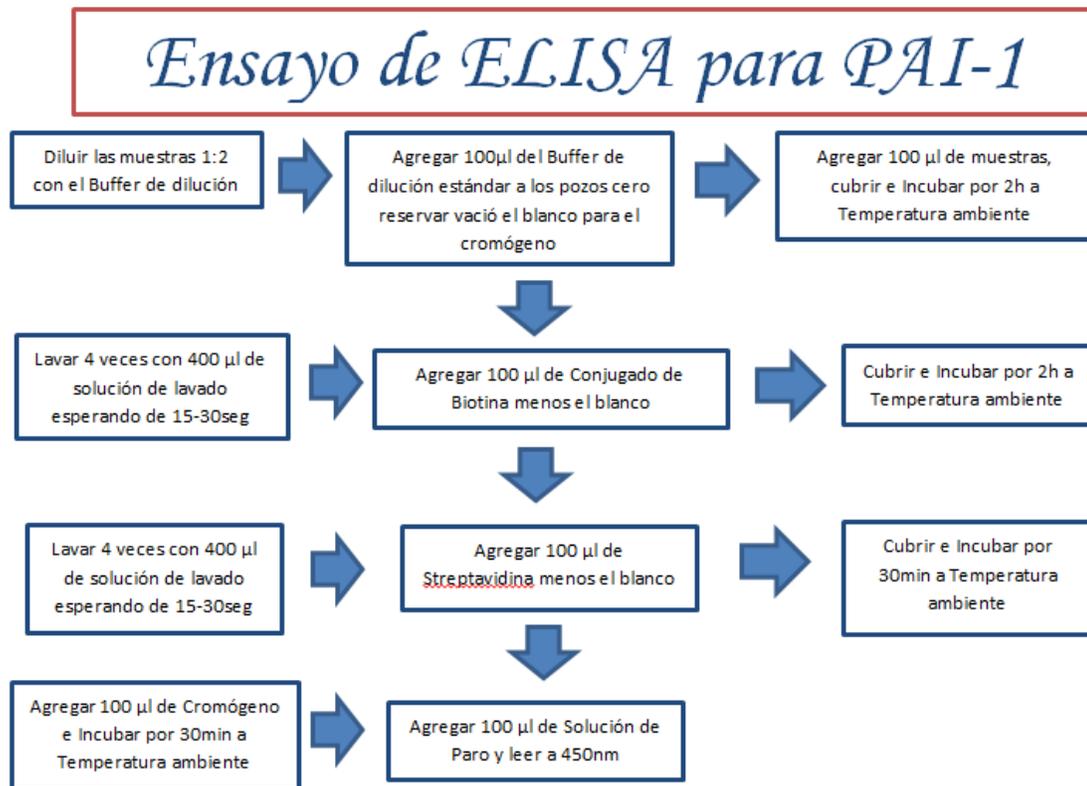
11.8 Ensayo de Elisa para TNF- α .

11.9 Ensayo de Elisa para IL-6.

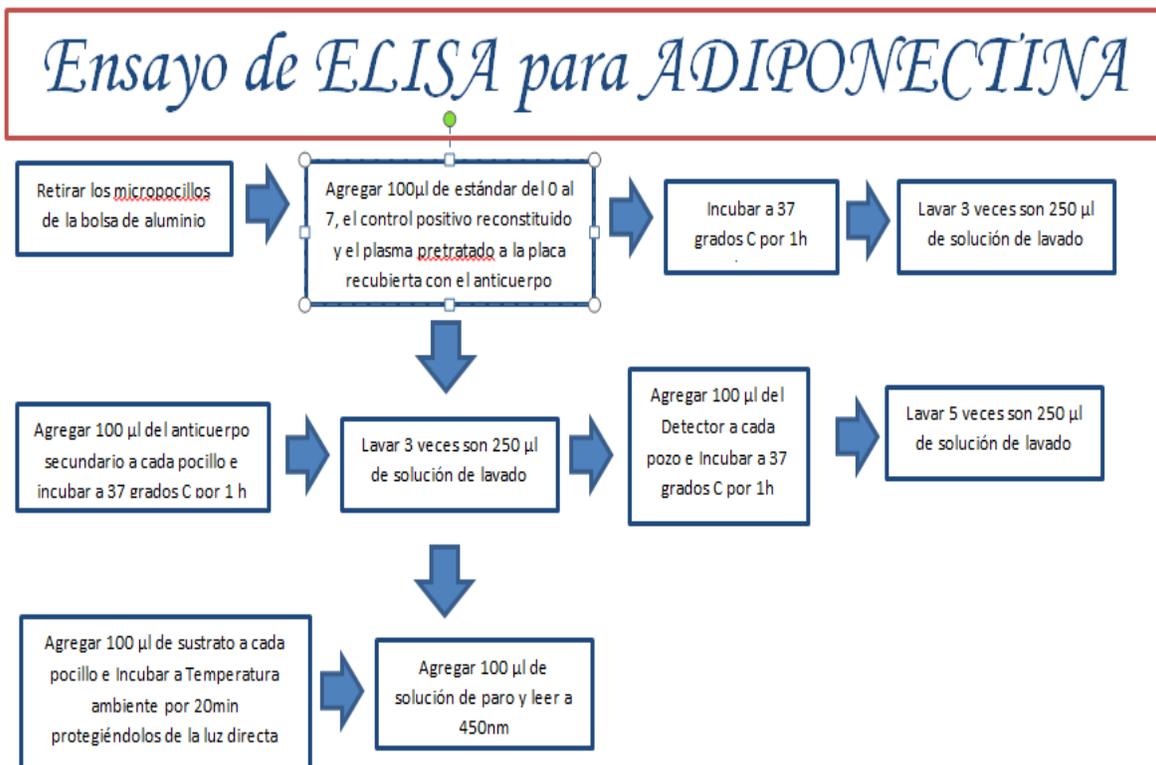
11.10 Ensayo de Elisa para sCD40L.



11.11 Ensayo de Elisa para PAI-1.



11.12 Ensayo de Elisa para Adiponectina.



11.13 Ensayo de Elisa para p-Selectina

