

## Efecto de los ácidos grasos omega 3 sobre la inflamación en fibrosis quística: revisión sistemática cualitativa

### Effect of omega 3 fatty acids on inflammation in cystic fibrosis: a qualitative systematic review.

Araceli Coss Borbón,<sup>1</sup> Carlos Quintero Martínez,<sup>1</sup> Francisco Olivas Aguirre,<sup>1</sup> Adriana Márquez Ibarra<sup>1</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) presentan una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por un desequilibrio de agua, electrolitos y moco en múltiples órganos, que se asocia una alta afluencia de células y mediadores inflamatorios persistentes. Evaluaciones recientes han empleado ácidos grasos esenciales (omega 3) como agentes inmunomoduladores, sin embargo, en la actualidad aún no se tiene suficiente evidencia para su recomendación en pacientes con FQ.

**OBJETIVO:** Evaluar los estudios clínicos aleatorizados que han empleado ácidos grasos omega-3 como terapia sobre la inflamación en pacientes con fibrosis quística.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó una revisión sistemática cualitativa de acuerdo con los elementos considerados para la planeación de una revisión sistemática por Cochrane, en la cual se incluyeron Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA) doble o triple ciego con antigüedad menor a 10 años.

**RESULTADOS:** Tres ECA con buena calidad científica presentaron efectos positivos sobre biomarcadores inflamatorios. Los principales hallazgos involucraron una mejora en el perfil de ácidos grasos circulantes y eritrocitarios ((incremento en el ácido docosahexaenoico (DHA) y disminución del ácido araquidónico). Consecuentemente esta relación mejora múltiples indicadores como Interleucina-6 (IL-6) y elastasa leucocitaria humana. Las principales limitaciones involucran la carencia de un biomarcador específico para evaluar mejoras antiinflamatorias en la FQ.

**CONCLUSIÓN:** La suplementación a largo plazo con DHA puede mejorar la inflamación en la fibrosis quística. La regulación de la actividad leucocitaria y perfil de ácidos grasos proinflamatorios parecen ser responsables de los efectos observados.

**PALABRAS CLAVES:** Ácido Docosahexaenoico, Omega 3, Fibrosis Quística, Estudios Clínicos, Inflamación

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Cystic fibrosis (CF) patients have an autosomal recessive inherited disease characterized by an imbalance of water, electrolytes, and mucus in multiple organs, which is associated with a high influx of persistent inflammatory cells and mediators. Recent evaluations have used essential fatty acids (omega 3) as immunomodulatory agents, however, at present there is still insufficient evidence for their recommendation in CF patients.

**OBJECTIVE:** Evaluate randomized clinical studies that have employed omega-3 fatty acids as a therapy on inflammation in patients with cystic fibrosis.

**MATERIAL AND METHODS:** A qualitative systematic review was carried out according to the elements considered for the planning of a systematic review by Cochrane, in which double or triple blind Randomized Clinical Trials (RCTs) less than 10 years old were included.

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad de Sonora, Sonora, México.

#### ORCID

<https://orcid.org/0009-0006-1346-0227>

<https://orcid.org/0009-0006-8614-5893>

<https://orcid.org/0000-0002-6035-1211>

<https://orcid.org/0000-0001-5693-9197>

**Recibido:** 07 de diciembre de 2023

**Aceptado:** 27 de junio de 2024

#### Correspondencia

Adriana Alejandra Márquez Ibarra  
adriana.marquez@unison.mx

**Este artículo debe citarse como:** Coss Borbón A, Quintero Martínez C, Olivas Aguirre F, Márquez Ibarra A. Efecto de los ácidos grasos omega 3 sobre la inflamación en fibrosis quística: revisión sistemática cualitativa. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (1): 51-61

**RESULTS:** Three RCTs with good scientific quality presented positive effects on inflammatory biomarkers. The main findings involved an improvement in the circulating and erythrocyte fatty acid profile (increase in docosahexaenoic acid [DHA] and decrease in arachidonic acid). Consequently, this relationship improves multiple indicators such as interleukin-6 (IL-6) and human leukocyte elastase. The main limitations involve the lack of a specific biomarker to assess anti-inflammatory improvements in CF.

**CONCLUSION:** Long-term supplementation with DHA may improve inflammation in CF. Regulation of leukocyte activity and proinflammatory fatty acid profile appear to be responsible for the observed effects.

**KEYWORDS:** Docosahexaenoic Acid, Omega 3. Cystic Fibrosis, Clinical Studies, Inflammation.

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad monogénica,<sup>1</sup> definida como un trastorno autosómico recesivo causado por variantes en el gen *CFTR* (Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística, por sus siglas en inglés), mismo que participa en la regulación del equilibrio de agua y electrolitos en diversos órganos como, vías respiratorias, páncreas, intestino, cuello uterino, intestino, conducto deferente y glándulas sudoríparas.<sup>2</sup> Hasta la fecha se han observado alrededor de 2,000 mutaciones en el gen *CFTR*, siendo la más común  $\Delta F508$ . Las mutaciones del gen *CFTR* conducen a un defecto en la proteína CFTR, y esto puede alterar la capacidad del epitelio para secretar cloro y regular la hidratación en el líquido superficial de las vías respiratorias y la capa de moco, ocasionando en consecuencia una retención excesiva de patógenos y una respuesta inflamatoria secundaria.<sup>3</sup>

La inflamación persistente en la FQ provoca un daño estructural en cada sistema y un deterioro progresivo de su función que culmina eventualmente en insuficiencia respiratoria, pancreática y, consecuentemente, muerte temprana. Este estado inflamatorio crónico

se ha asociado a la afluencia de neutrófilos y producción de citocinas proinflamatorias como Interleucina 6 (IL-6), Interleucina-7 (IL-7), Interleucina 8 (IL-8) y Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), entre otras y de manera general al desequilibrio entre metabolitos eicosanoides proinflamatorios y proresolutivos. Puntualmente, al Ácido Araquidónico (ARA) protagoniza la activación de la respuesta inflamatoria, mientras que el Ácido Docosahexaenoico (DHA) interviene en la producción de mediadores proresolución, como es el caso de resolvina D1, entre otros, que se presume podrían emplearse para contrarrestar los estados inflamatorios en el paciente con FQ.<sup>4</sup>

A lo largo de los años la supervivencia ha ido incrementando y actualmente, datos resumidos de los registros de pacientes con FQ a lo largo del mundo muestran una edad de fallecimiento que oscila entre los 29 y los 35.6 años.<sup>5</sup> Por este motivo, diversos estudios clínicos han probado múltiples tratamientos con antiinflamatorios orales que limiten la progresión de la enfermedad, mejoren la calidad y esperanza de vida.<sup>6</sup> Aunado a esto, la terapia nutricional como adyuvante se ha sugerido contribuye a un beneficio potencial en el estado del paciente

cuando se proporciona una dieta rica en grasas, calorías y dosis elevadas de enzimas pancreáticas.<sup>7</sup> Sin embargo, poco se ha escudriñado referente a los efectos positivos asociados a la suplementación con omegas 3 de manera terapéutica sobre la inflamación y progresión en la FQ. Derivado de esto, el presente estudio revisó sistemáticamente la literatura disponible de estudios clínicos aleatorizados.

## OBJETIVO

Evaluar la evidencia científica de la suplementación de ácidos grasos omega-3 sobre la Inflamación en pacientes con fibrosis quística.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión se adhirió a los elementos de informe para revisiones sistemáticas PRISMA 2020. Se tuvo como criterios de inclusión para los estudios: ensayos controlados aleatorizados realizados en pacientes con fibrosis quística que recibieron como intervención suplementos de ácidos grasos omega-3 *versus* placebo, ensayos clínicos que incluyeron pacientes con FQ de cualquier edad, ensayos clínicos que utilizaran cualquier dosificación de omega-3, ensayos clínicos doble ciego, triple ciego, ensayos clínicos sin distinción de temporalidad en la suplementación, ensayos clínicos que determinaron el efecto de la suplementación en parámetros de inflamación crónica, ensayos clínicos que evaluaran el efecto de la suplementación en parámetros indirectos de inflamación crónica. Dentro de los criterios de exclusión, no se seleccionaron ensayos clínicos que mezclaran diferentes tipos de intervenciones de suplementos y ECA que no fueran doble ciego o triple ciego.

El desenlace principal fue inflamación y como desenlace secundario se consideró el perfil de ácidos grasos en los eritrocitos.

## Métodos de búsqueda

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para lograr fundamentar la investigación se realizaron búsquedas en bases de datos y se encontraron ensayos clínicos aleatorizados en las bases de MEDLINE PubMed y Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, esto debido a dos características fundamentales: en conjunto, estas bases proveen una colección de alta calidad de evidencias independientes para la toma de decisiones en atención médica, y la asignación de términos MeSH hace el proceso de búsqueda más eficiente permitiendo la identificación de ensayos clínicos de alta calidad. Así, se optó por emplear los términos: “omega-3 supplementation” OR “DHA supplementation” OR “EPA supplementation” OR “ALA supplementation” AND “adult population” OR “Children population” OR “any race” AND “cystic fibrosis”. El rango de búsqueda se filtró en función a artículos documentados de enero 2013 hasta junio 2023. Los reportes analizados se seleccionaron considerando también el idioma (español e inglés).

La estrategia de búsqueda empleada se estructuró acorde a la estrategia PICO (*del inglés Population, Intervention, Comparison y Outcome*) siguiendo las siguientes características. La población seleccionada se acotó a los términos de búsqueda “Adult population OR Children population OR any race”, la intervención fue seleccionada por los términos “omega 3 Supplementation OR DHA supplementation OR EPA supplementation OR ALA supplementation”. Estas búsquedas se filtraron aún más a través de la selección estricta de “Randomized clinical trial” con resultados propiamente de “Inflammation”.

### Selección de estudios

Después de una búsqueda exhaustiva y recopilar los estudios, se conjuntaron en una base

de datos electrónica al cual se les integró su respectivo hipervínculo para mejorar el acceso; posteriormente, los estudios seleccionados fueron clasificados de acuerdo con el año de publicación, autor y título. De esta manera fue posible eliminar los documentos duplicados. Para hacer valer los criterios de inclusión, los artículos en duda fueron leídos por dos revisores y seleccionados o descartados por consenso.

### Extracción y análisis de datos

Posteriormente se realizó una base de datos para obtener todos los datos relevantes en los estudios elegidos y se extrajeron los datos de interés: objetivo, población, diseño de estudio, intervención, duración de la intervención, resultados principales y secundarios para después ser evaluados.

### Evaluación del riesgo del sesgo y calidad de las intervenciones

La calidad global de los ECA se puntuó mediante el sistema de puntuación de calidad de Oxford (escala JADAD) y la escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). La primera herramienta permitió al evaluador asignar una puntuación de calidad en una escala que va de cero a cinco puntos, de manera que, a mayor puntuación es mejor la calidad metodológica que presenta ECA evaluado. Así, se considera como «riguroso» un ECA de cinco puntos, mientras que un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a tres puntos. Por su parte, la escala PEDro permitió obtener ECA de buena calidad a través de 11 ítems que los ubico en alguna de las siguientes categorías: <4 calidad pobre, 4-5 calidad justa, 6-8 calidad bueno y 9-10 calidad excelente. **Ver cuadro 1.** Los principales hallazgos de los ECA seleccionados por su calidad fueron sintetizados en el **cuadro 2**, estos incluían objetivo, población, diseño de estudio, intervención, duración de la intervención y resultados.

## RESULTADOS

### Selección de los estudios

La estrategia general de búsqueda y selección de ECA se presenta en el flujograma de la **Figura 1**. La búsqueda inicial arrojó 1,042 estudios, después de la eliminación de 549 duplicados, 493 fueron analizados para revisar los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 467 ya que no cumplían con dichos criterios, posteriormente 26 artículos fueron evaluados según el resultado principal y las características de estrategia de búsqueda PICO, para verificar se cumpliera con todo lo establecido, de los 26 solo 6 estudios cumplieron con los criterios preestablecidos para esta revisión.

### Evaluación del riesgo

Se realizaron las evaluaciones de los ECA en función de las escalas de JADAD y PEDro, según los criterios descritos en la metodología. Para fines de esta investigación solo se contemplaron aquellos que tenían buena o excelente calidad después de la revisión de los criterios de las dos escalas. Dentro del análisis se encontraron 5 estudios con calidad excelente y uno con calidad buena, según la escala de PEDro y con la escala de JADAD, 5 con una puntuación entre 4 y 5, y solo uno con un puntaje de 3. Los resultados de cada estudio se pueden observar en el **Cuadro 1**.

### Características de los estudios

Los ECA analizados son limitados y presentan una alta variabilidad en los parámetros monitores. De manera general los datos obtenidos suman una población total de 202 individuos que van desde los 2 meses de edad hasta los 29 años. El principal fenotipo reportado fue la mutación  $\Delta F508$ . El 83% de las intervenciones reportadas suplementaron estrictamente con DHA y las dosis empleadas fueron desde los 5-60 mg/Kg/día durante 8-48 semanas. La pro-

**Cuadro 1.** Evaluación del riesgo de sesgo, según las escalas PEDro y JADAD

Escala PEDro												
Ítem	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Puntaje total
Hanssens (2016)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
Véricel (2016)	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9
Morin (2018)	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	8
Pastor (2018)	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
López - Neyra (2020)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10
Ayats-Vidal (2023)	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Escala JADAD												
Ítem	1	2	3	4	5	6	7	Puntaje total				
Hanssens (2016)	1	1	0	1	1	0	0	4				
Véricel (2016)	1	1	0	1	1	0	0	4				
Morin (2018)	1	0	0	1	1	0	0	3				
Pastor (2018)	1	1	0	1	1	0	0	4				
López- Neyra (2020)	1	1	0	1	1	0	1	5				
Ayats-Vidal (2023)	1	1	0	1	1	0	0	4				

ducción de 8-isoprostano, interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), proteína C reactiva (PCR), calprotectina y la relación ARA/DHA han sido alguno de los parámetros evaluados. Finalmente, 50% de las evaluaciones analizadas reportaron efectos positivos, en particular los estudios realizados por Véricel<sup>8</sup>, Morin<sup>9</sup> y Ayats-Vidal<sup>10</sup>. **(Cuadro 2)**

#### Desenlace primario: Efecto de los ácidos grasos omega 3 en el perfil inflamatorio de pacientes con FQ

De los seis estudios incluidos en este análisis, tres de ellos presentaron efectos positivos sobre biomarcadores inflamatorios. En principio, la

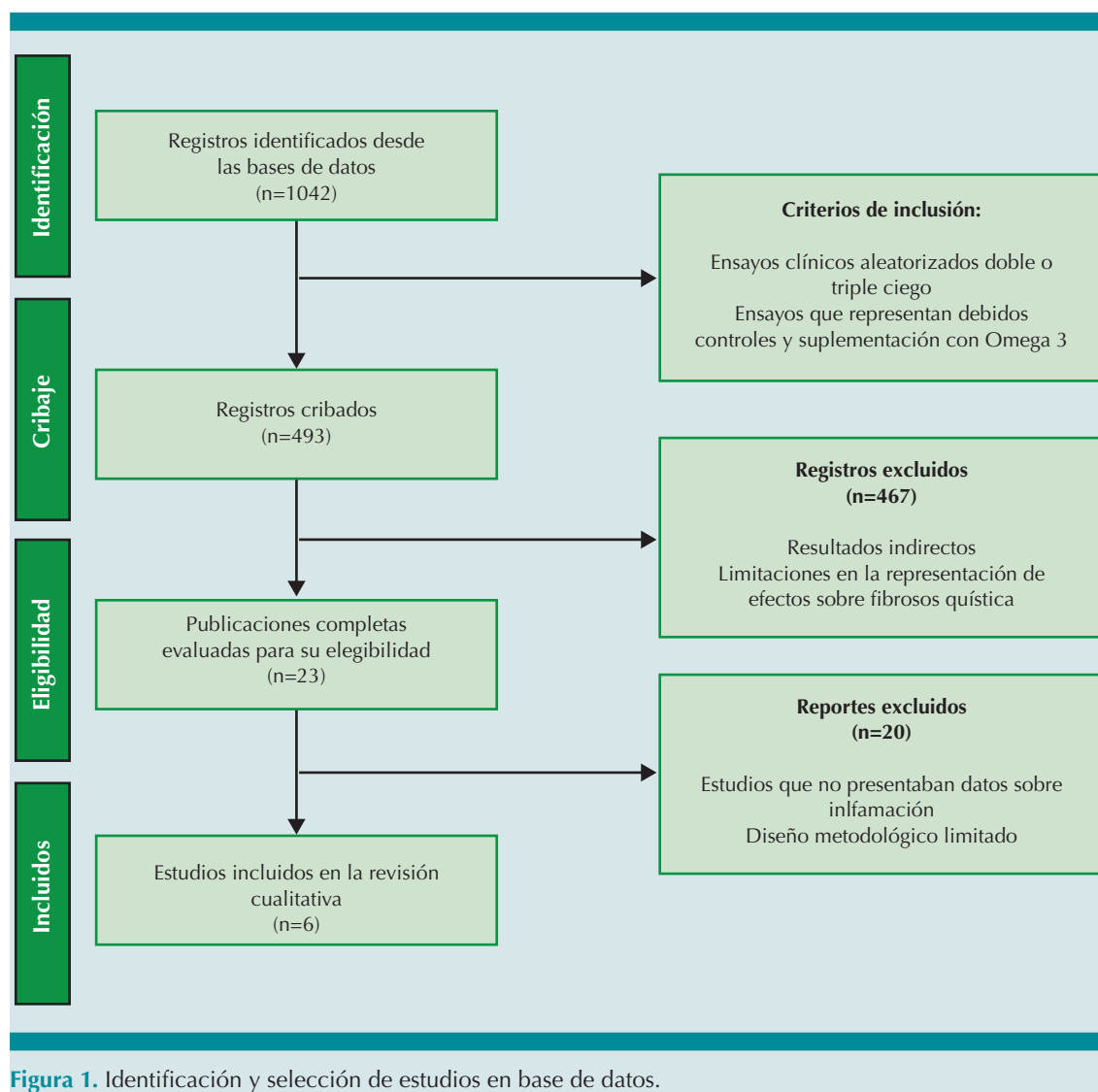
suplementación con un multivitamínico que contenía DHA (5-10mg/Kg/día) mejoró los niveles de  $\alpha$ -tocoferol plasmático tras 17 semanas de suplementación. Esta mejora plasmática se mostró inversamente relacionada con metabolitos urinarios de marcadores de daño en células de endotelio vascular, específicamente concentraciones de 8-isoprostano (0.27 vs 0.20 ng/mg en el grupo intervención y grupo control respectivamente,  $p<0.05$ ).<sup>8</sup>

Por su parte Morin *et al.*<sup>9</sup> demostró que es posible mediar la producción de iniciadores y promotores inflamatorios como IL-6 tras suplementar con DHA-monoglicérido en dosis de 5000 mg de DHA. Particularmente, los niveles

**Cuadro 2.** Estudios clínicos aleatorizados doble ciego que suplementaron con omegas 3 a pacientes con Fibrosis Quística

Estudio	N	Edad (años)	Mutación	Duración de la intervención (Semanas)	Concentraciones máximas probadas (Compuesto)	Resultado principal	Resultados adicionales
Hanssens (2016)	15	≥5	homocigotos ΔF508	48	60 mg/Kg (DHA: EPA [1:1.5])	Número de Exacerbaciones/año WBC ESR CPR	<b>Negativo</b> ↓ Número de exacerbaciones pulmonares (1.7 vs 3 episodios) ↔ WBC ↔ ESR ↔ PCR
Véricel (2016)	10	9-14 23-29	4 homocigotos ΔF508 6 heterocigotos ΔF508	17	5 mg/kg y 10 mg/kg (DHA)	Nivel Urinario 8-isoprostano. Alfa-tocoferol plasmático.	<b>Positivo</b> ↓ Se observó una reducción significativa de 8- isoprostano (p < 0.1) ↑ alfa-tocoferol plasmáticos (30%) (p< 0.001)
Morin (2018)	11	18-48	NE	8	5000 Mg (DHA-monoglicérido)	HLE Niveles plasmáticos de IL-6 Relación ARA/DHA	<b>Positivo</b> ↓ 32% HLE ↓ 56% IL-6 ↓ 3.1 veces ARA/DHA
Pastor (2018)	50	> 2*	NE	48	50 Mg/kg/día (DHA)	Evaluación IL-8 PCR sérica	<b>Negativo</b> ↔ IL-8 sérica ↔ PCR
López-Neyra (2020)	96	> 2*	35 homocigotos ΔF508 41 heterocigotos ΔF508	48	50 Mg/kg/día (DHA)	IL-8 sérica y respiratoria, IL-6, IL-10, TNF-α, PCR, Elastasa Neutrófila, IL-1β, Calprotectina	<b>Negativo</b> ↔ IL-8 sérica y respiratoria, IL-6, IL-10, TNF-α, PCR, Elastasa Neutrófila, IL-1β, Calprotectina
Ayats-Vidal (2023)	22	6-18	4 homocigotos ΔF508 12 heterocigotos ΔF508	48	50 Mg/kg/día (DHA)	Índice de ácidos grasos antiinflamatorios ARA/EPA ARA/DHA	<b>Positivo</b> ↓ 40% ARA/EPA en el grupo de intervención vs grupo placebo ↓ 42% ARA/EPA grupo de intervención (T0-T3) ↓ 33% ARA/DHA en el grupo de intervención vs grupo placebo ↓ 28% ARA/DHA EPA grupo de intervención (T0-T3)

\*expresado en meses. NE: No especificado; DHA: ácido docosahexaenoico; mg: miligramos; kg: kilogramo; EPA: ácido eicosapentaenoico; n: número de participantes; WBC: recuento de leucocitos; ESR: recuento de eritrocitos; IL: interleucina; PCR: Proteína C-reactiva; ARA: ácido araquidónico; HLE: elastasa leucocitaria humana; RBC: composición de ácidos grasos en los glóbulos rojos; T0: Tiempo basal; T3: 12 meses.



**Figura 1.** Identificación y selección de estudios en base de datos.

de interleucina IL6 disminuyeron en el grupo intervenido con DHA (basal  $5.1 \pm 0.70$  y final  $2.8$  pg/mL) en comparación con el grupo placebo que no presentó diferencias (basal  $6.37 \pm 1.03$  y final  $6.2$  pg/mL). A su vez, los niveles de elastasa humana leucocitaria disminuyeron de manera significativa en el grupo de intervención (basal  $0.69 \pm 0.2$  y final  $0.47$  pg/mL;  $p < 0.05$ ), siendo este evento sumamente relevante por el potencial que presenta la Elastasa Humana Leucocitaria para estimular receptores epiteliales

que promueven la liberación de citocinas. Aunado, se observó que la suplementación corrige el desequilibrio eritrocitario de AA/DHA, ya que la ingesta diaria por 60 días logro disminuir 3.1 veces la relación media en comparación con la determinación basal [T60 días ( $1.4 \pm 0.1$ ) vs T0 ( $4.3 \pm 0.5$ ),  $p < 0.05$ ].<sup>11</sup>

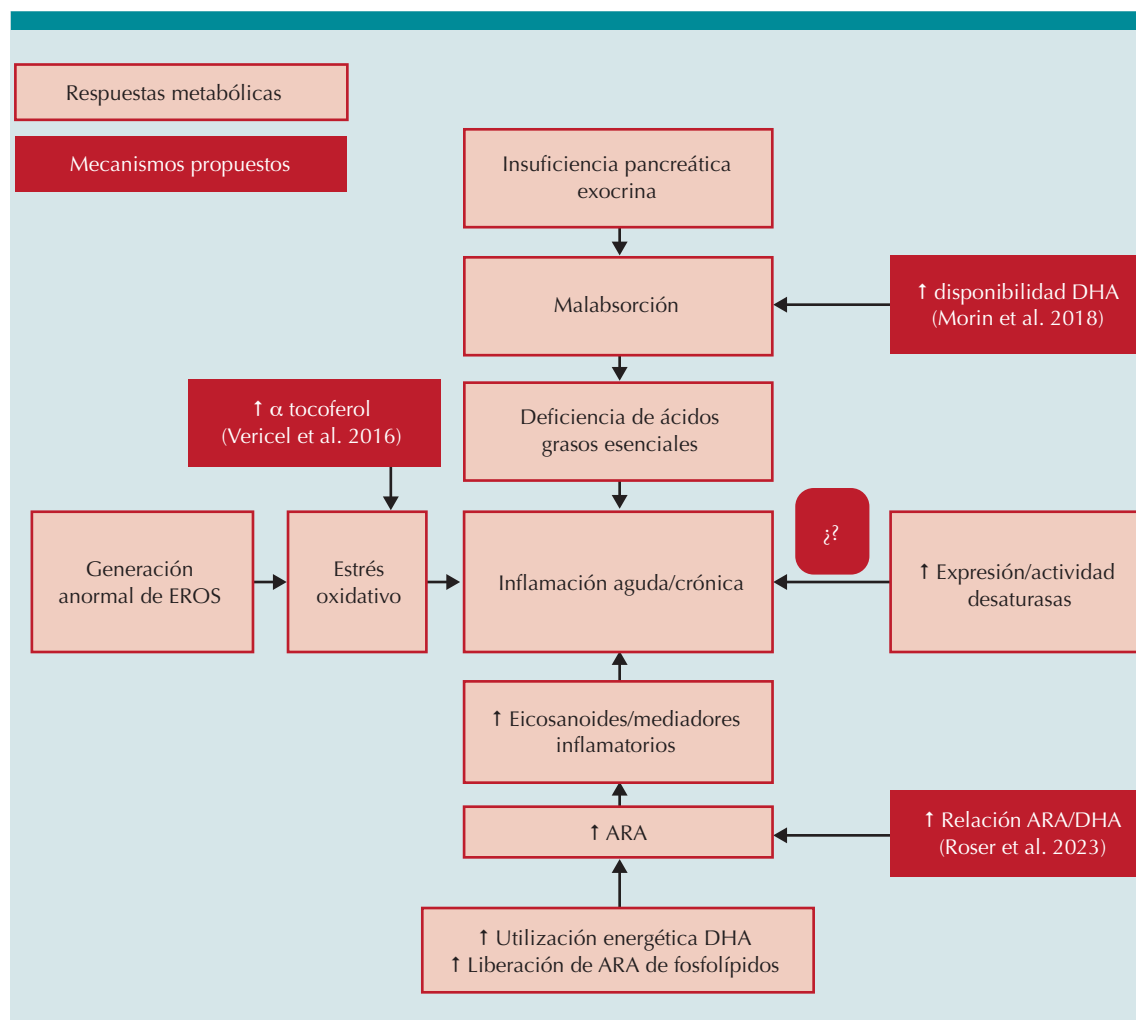
Finalmente, Ayats-Vidal *et al.*<sup>10</sup> demostró que 50 mg/Kg/día de DHA de alta concentración (70%) modifican el índice ARA/DHA (grupo



intervención  $0.84 \pm 0.09$  versus  $0.41 \pm 0.10$  grupo control  $p < 0.0001$ ), esto es notable ya que se ha reportado se encuentra alterado en 85% de los pacientes con FQ. Además, se encontraron cambios significativos en la relación ARA/EPA a los 12 meses (grupo intervención  $17.68 \pm 9.11$  versus grupo control  $43.56 \pm 23.53$ ),  $p < 0.0008$ .

Si bien, son diversas las hipótesis que explican los hallazgos reportados los principales mecanismos y puntos de control (Figura 2).

En esta revisión también se observó que tres de seis estudios evaluados no encontraron efectos estadísticamente significativos, entre ellos el estudio de Hanssens *et al.*<sup>12</sup> con suplementación a través de ácidos grasos omega-3 provenientes de triglicéridos de aceite de pescado en una dosificación de 60/mg/kg de peso corporal, en capsulas 300 mg versus placebo para el grupo control durante un lapso de 12 meses, los autores midieron el efecto de la suplementación en el perfil de PCR, recuento



**Figura 2.** Mecanismos propuestos y puntos de control por DHA en la inflamación presente en FQ. ARA: Ácido Araquidónico; DHA: Ácido Docosahexaenoico; EROS: Especies Reactivas de Oxígeno.



de eritrocitos y recuento de leucocitos antes y después de la suplementación y encontraron que estos parámetros no mostraron cambios estadísticamente significativos en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. Por su parte en el estudio de Pastor *et al.*<sup>13</sup>, suplementó participantes con DHA derivado de alga marina con dosis de 50 mg/kg/día versus placebo sin especificar la fuente para el grupo control, en un periodo de 12 meses. Los resultados obtenidos no evidenciaron cambios en las concentraciones de IL-8 séricas (grupo placebo,  $3952.9 \pm 10332.2$  pg/mL vs grupo intervención  $1617.5 \pm 4781.7$  pg/mL,  $p > 0.89$ ), IL-8 en esputo (grupo placebo,  $4771.7 \pm 4155.8$  pg/mL vs intervención,  $10452.6 \pm 17983.7$  pg/mL,  $p > 0.45$ ) ni PCR ( $5.3 \pm 7.8$  mg/L) versus intervención ( $7.1 \pm 9.0$  mg/L),  $p > 0.14$ .

López- Neyra *et al.*<sup>14</sup> utilizaron suplementos con DHA derivado de algas marinas en dosis de 50 mg/kg/día versus placebo con aceite vegetal para el grupo control, en un tiempo de 12 meses. Según los resultados, no hubo diferencias en los marcadores inflamatorios al inicio y al final de la intervención: grupo de intervención: IL-8 sérica ( $5.5 \pm 14.4$  pg/mL a  $921.3 \pm 3631.1$  pg/mL), IL-8 respiratoria ( $8073.9 \pm 15614.2$  a  $8913.9 \pm 14517.5$  pg/mL), calprotectina fecal ( $154.9 \pm 175.8$  ug/g a  $144.8 \pm 158.4$ ), versus placebo: IL-8 sérica ( $1108 \pm 4627.1$  a  $2349.1 \pm 8115.9$  pg/mL ( $p > 0.90$ ), IL-8 respiratoria ( $6322.9 \pm 5533.6$  pg/mL a  $5177.9 \pm 5338.4$  ( $p > 0.38$ ), calprotectina fecal ( $232.9 \pm 333.5$  ug/g a  $144.6 \pm 133.1$  ug/g ( $p > 0.94$ ).

#### Desenlace secundario; perfil de ácidos grasos en los eritrocitos

Dentro de la evidencia científica seleccionada se observó que tres estudios coincidieron en la determinación del perfil lipídico en eritrocitos y se evidencio que en dos de ellos el resultado fue positivo en cuanto a la mejorar de este perfil. Morin *et al.*<sup>9</sup> y Ayats-Vidal *et al.*<sup>10</sup>

En principio, Morin *et al.*<sup>9</sup> demostró que la suplementación con DHA modificaba los niveles de DHA eritrocitarios en un 158% dentro de los primeros 30 días y un 207% a los 60 días de suplementación. En contra parte, el nivel de ARA en eritrocitos disminuyó en el grupo suplementado de  $13.9 \pm 0.6\%$  a  $12.4 \pm 0.7\%$  y  $11.6 \pm 0.5\%$  a los 30 y 60 días respectivamente. Estos resultados establecen la relación ARA/DHA la cual ha sido determinada como un indicador inflamatorio temprano.

Por su parte Ayats-Vidal *et al.*<sup>10</sup> evaluó el efecto crónico del DHA sobre el perfil de ácidos grasos eritrocitarios. Tras 12 meses de intervención los niveles de DHA eritrocitario aumentaron de 2.5 a 6.1 %, mientras que el índice ARA/DHA disminuyó de 5.6 a 1.6%. La mejora en los niveles de DHA eritrocitario y consecuentemente índices como ARA/DHA y ARA/EPA toman relevancia dado que representan una mejor representación de la ingesta de ácidos grasos a largo plazo y de las condiciones de los tejidos.

## DISCUSIÓN

Las principales fortalezas de este análisis radican en su enfoque, en la selección de evidencia científica de acuerdo con estándares internacionales para revisiones sistemáticas. El empleo de criterios rigurosos permitió una evaluación de la suplementación con omega 3 en pacientes con fibrosis quística, siendo incluidos únicamente estudios clínicos aleatorizados, doble o triple ciego considerados de buena o excelente calidad, los cuales fueron evaluados utilizando sistemas de puntuación reconocidos como la escala Pedro y la escala JADAD.

Durante esta revisión se incluyeron seis estudios clínicos aleatorizados donde se obtuvo un total de 204 participantes, de estos 58 coincidían con la presentación de la mutación F508 homocigoto, mientras que 59 obtuvieron mutación heterocigota y los 87 restantes se desconocía

el tipo de mutación adquirida, la duración de intervención fluctuó de los 60 días hasta los 12 meses y la fuente del suplemento tuvo variación entre *omega 3* o DHA de distintas fuentes como algas marinas, aceite de pescado y DHA *omega 3* concentrado.

En principio es importante mencionar que no existe un consenso de biomarcador para evaluar mejoras antiinflamatorias en el paciente con FQ. Los reportes analizados han medido parámetros tales como: Recuento de Leucocitos (WBC), Proteína C Reactiva, 8-Isoprostano, IL-6, IL-8, Elastasa Humana Leucocitaria, calprotectina fecal y la relación ARA/DHA. Esta variación complica la comparación de los hallazgos entre cada uno de los estudios, por lo tanto, es una limitación.

Adicional al establecimiento de un indicador estándar, las fuentes de *omega 3* empleadas en los ECA tampoco se han estandarizado. A fin de ejemplificar, dentro del estudio de Hanssens *et al.*<sup>12</sup> no encontraron cambios significativos en los niveles de proteína C reactiva con suplementación de *omega 3* provenientes de aceite de pescado (mismos que presentaban una proporción de 1.5 EPA por cada DHA). En contraparte, el estudio de Pastor *et al.*<sup>13</sup> si reportó una disminución de PCR con dosis similares de *omega 3* derivada de alga marina (35 % DHA). López- Neyra *et al.*<sup>14</sup> tampoco observó cambios en los niveles de IL-8 sérica, IL-8 respiratoria y calprotectina, con una dosificación de DHA de 50 mg/kg/día. Esto es relevante dado que de manera previa se ha discutido que el DHA tiene un efecto antiinflamatorio prominente entre los *omega 3*, ya que son precursores de eicosanoides, en los que se incluyen mediadores pro-resolución especializados o docosanoides [(resolvinas de la serie D (RvD), protectinas (PD) y maresinas (MaR)]. Por su parte las resolvinas tienen capacidad para responder activamente a la regulación de la inflamación y estimular la resolución mediante la absorción de desechos por monocitos/macrófagos y la eliminación de

microbios; Las protectinas también tienen efectos antiinflamatorios y se ha observado su función de manera marcada en cerebro y retina y finalmente, las maresinas son potentes mediadores antiinflamatorios y actúan limitando la infiltración de neutrófilos, mejoran la fagocitosis de macrófagos, reducen la producción de factores proinflamatorios, estimulan la regeneración de tejidos y controlan el dolor.<sup>15,16</sup>

En este sentido, podemos observar que si bien, se tiene efectos en algunos parámetros que miden inflamación de forma directa o indirecta, no es posible establecer una postura clara de hallazgos de los ECA, pues es imposible monitorear efectos bioactivos asociados a moléculas específicas cuando se trabaja con mezcla de compuestos y no compuestos purificados.

Durante la revisión también se observó que no solo coincidían algunos marcadores del perfil inflamatorio estudiado, sino que, tres de los artículos seleccionados agregaron marcadores del perfil de ácidos grasos en eritrocitos, este es un indicativo de los ácidos grasos depositados en membranas por lo que aporta información de la composición y función de las membranas celulares.<sup>17</sup> De los estudios analizados, Morin *et al.*<sup>9</sup> y Ayats-Vidal *et al.*<sup>10</sup> coincidieron en tener aumentos significativos en el perfil lipídico en relación con la fracción *omega-3* de los eritrocitos con la suplementación de ácidos grasos *omega 3* como EPA y DHA, ya que durante su intervención los porcentajes aumentaron de 2 a 3 veces sus valores basales. Ambos autores hacen referencia que cuando existe una deficiencia de ácidos grasos se da una oxidación de grasas y un aumento de producción de eicosanoides que están vinculadas a respuestas inflamatorias causando disfunción en diversas células.

## CONCLUSIONES

En esta revisión podemos sugerir que, como medida importante, es necesario contar con

biomarcadores específicos y sensibles para cuantificar la inflamación y grado en función a los órganos afectados o sistemas y poder tener la capacidad de evaluar efectos de intervenciones de manera más específica.<sup>18</sup>

Probablemente la suplementación a largo plazo con DHA puede mejorar la inflamación en la fibrosis quística a través de la regulación de la actividad leucocitaria y perfil de ácidos grasos con efectos anti-proinflamatorios parecen ser responsables de los efectos observados, sin embargo, es necesario realizar mayor investigación para esclarecer esta relación en FQ.

## REFERENCIAS

- Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 2021;4(3):220-232. doi: 10.1002/ame2.12180
- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397(10290):2195-2211. doi:10.1016/S0140-6736(20)32542-3
- Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(4):419-30. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.003
- Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatric Pulmonology*. 2018;53(S3). doi:10.1002/ppul.24129
- McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57 Suppl 1(Suppl 1):S5-S12. doi:10.1002/ppul.25733
- Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD001505. doi:10.1002/14651858.
- McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Alvarez JA, Padula L, Rozga M. Dietary Macronutrient Distribution and Nutrition Outcomes in Persons with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(8):1574-1590.e3. doi:10.1016/j.jand.2020.03.016
- Véricel E, Mazur S, Colas R, Delaup V, Calzada C, Reix P, Durieu I, et al. Moderate intake of docosahexaenoic acid raises plasma and platelet vitamin E levels in cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;115:41-47. doi: 10.1016/j.plefa.2016.10.008.
- Morin C, Cantin AM, Vézina FA, Fortin S. The Efficacy of MAG-DHA for Correcting AA/DHA Imbalance of Cystic Fibrosis Patients. *Mar Drugs*. 2018;26;16(6):184. doi: 10.3390/md16060184
- Ayats-Vidal R, Bosque-García M, Cordobilla B, Asensio-De la Cruz O, García-González M, Castro-Marrero J, et al. Changes of Erythrocyte Fatty Acids after Supplementation with Highly Concentrated Docosahexaenoic Acid (DHA) in Pediatric Cystic Fibrosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Clin Med*. 2023;12(11):3704. doi: 10.3390/jcm12113704
- Voynow JA, Zheng S, Kummarapurugu AB. Glycosaminoglycans as Multifunctional Anti-Elastase and Anti-Inflammatory Drugs in Cystic Fibrosis Lung Disease. *Front Pharmacol*. 2020;11:1011. doi: 10.3389/fphar.2020.01011
- Hanssens L, Thiébaud I, Lefèvre N, Malfroot A, Knoop C, Duchateau J, Casimir G. The clinical benefits of long-term supplementation with omega-3 fatty acids in cystic fibrosis patients - A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;108:45-50. doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.014
- Pastor Ó, Guzmán-Lafuente P, Serna J, Muñoz-Hernández M, López Neyra A, García-Rozas P, García-Seisdedos D, Alcázar A, Lasunción MA, Busto R, Lamas Ferreiro A. A comprehensive evaluation of omega-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis patients using lipidomics. *J Nutr Biochem*. 2019;63:197-205. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.026
- López-Neyra A, Suárez L, Muñoz M, de Blas A, Ruiz de Valbuena M, Garriga M, et al. Long-term docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;162:102186. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102186
- Liu WC, Yang YH, Wang YC, Chang WM, Wang CW. Maresin: Macrophage mediator for resolving inflammation and bridging tissue regeneration—a system-based preclinical systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(13):11012. doi:10.3390/ijms241311012.
- Ferreira I, Falcato F, Bandarra N, Rauter AP. Resolvins, Protectins, and Maresins: Dha-derived specialized pro-resolving mediators, biosynthetic pathways, synthetic approaches, and their role in inflammation. *Molecules*. 2022;27(5): 1677. doi:10.3390/molecules27051677.
- Cortés E, Rizo-Baeza MM, Aguilar MJ, Hidalgo MJ, Gil V. Relación entre los ácidos grasos en suero y en los fosfolípidos de membrana en niños sanos [Correspondence between the fatty acids in healthy children serum and in membrane phospholipids]. *Nutr Hosp*. 2013 Sep-Oct;28(5):1541-5. Spanish. doi: 10.3305/nh.2013.28.5.6528
- Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice-Which to Use Regarding Disease Outcomes? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):414. doi: 10.3390/antiox10030414
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* 2021;74:790-9. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>.