



SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

E. Acosta Bazaga¹, C. Oliveira Fuster¹, F. Espildora Hernández¹, E. García Escobar², J. Pérez Frías³, G. Oliveira Fuster².

¹Servicio de Neumología. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. CIBERDEM, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (Instituto de Salud Carlos III). ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por una beca de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (05/0342). CIBERDEM (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas) y CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto Carlos III, España.

Agradecimientos: Nuestro más sincero agradecimiento a Laboratorios Nutergia SA por el suministro de las cápsulas de suplementación libres de cargo.

Resumen

Objetivo: valorar el efecto de la suplementación oral de una combinación a dosis bajas de diversos ácidos grasos sobre parámetros respiratorios e inflamatorios en pacientes adultos con fibrosis quística (FQ).

Método: 17 pacientes recibieron diariamente: 324 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA), 216 mg de docosahexaenoico (DHA), 480 mg de linoleico (LIN) y 258 mg de gammalinolénico (GLA) durante un año. Se valoraron parámetros espirométricos, número y gravedad de las reagudizaciones respiratorias, uso de antibióticos y marcadores inflamatorios.

Resultados: se ha observado un incremento de parámetros espirométricos, así como una reducción estadísticamente significativa en el número de reagudizaciones (totales y graves) y en los días totales de tratamiento antibiótico, comparado con el año previo a la suplementación. Concomitantemente se observó una reducción significativa de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) así como un incremento de los receptores solubles del TNF alfa.

Conclusiones: la suplementación con una mezcla definida de ácidos grasos durante un año parece mejorar parámetros espirométricos, clínicos (menor número de reagudizaciones y tandas de antibióticos) e inflamatorios en pacientes adultos con FQ.

Palabras clave: fibrosis quística, inflamación, tratamiento antiinflamatorio, ácidos grasos, suplementación, DHA, EPA, gammalinolénico, TNF alfa, espirometría, reagudizaciones respiratorias.

Long term polyunsaturated fatty acid supplement in patients with cystic fibrosis

Abstract

Objective: to evaluate the effect of a combination of low doses oral supplement of various fatty acids on respiratory and inflammatory parameters in adult patients with cystic fibrosis (CF).

Method: 17 patients received: 324 mg of eicosapentaenoic acid (EPA), 216 mg of docosahexaenoic acid (DHA), 480 mg of linoleic acid (LIN) and 258 mg of gamma-linolenic acid (GLA) daily during a one-year period. The parameters evaluated included spirometry, number and severity of the acute respiratory attacks, use of antibiotics and inflammatory markers.

Results: an increase in spirometry parameters was observed, as well as a statistically significant reduction in the number of acute respiratory attacks (total and severe) and in the total number of days of antibiotic treatment, compared with the year prior to taking the supplement. At the same time, there was a reduction in the levels of the alpha tumor necrosis factor (alpha TNF), as well as an increase of the soluble receptors of alpha TNF.

Conclusions: supplements with a specific mix of fatty acids for the period of one year appears to improve spirometry, clinical (lower number of the acute respiratory attacks and rounds of antibiotics) and inflammatory parameters in adults with CF.

Key words: cystic fibrosis, inflammation, anti-inflammatory treatment, fatty acids, supplement, DHA, EPA, gamma-linolenic acid, alpha TNF, spirometry, acute respiratory attacks.

INTRODUCCIÓN

La afectación pulmonar es la causa más importante de morbilidad en la fibrosis quística (FQ), lo cual está directamente relacionado con la instauración de un proceso de inflamación-infección bronquial crónico que da lugar al deterioro progresivo de la función pulmonar¹. La vía aérea de las personas con FQ presenta un importante aumento de la inflamación, con incremento de neutrófilos activados, elevación

de citoquinas proinflamatorias y descenso de citoquinas antiinflamatorias. Los tratamientos de mantenimiento destinados a reducir de forma sostenida la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria no sólo evitan el deterioro de la función pulmonar, sino que también pueden favorecer su recuperación². Por otro lado, acciones dirigidas sobre el complejo inflamatorio, como la administración de ibuprofeno han demostrado ser beneficiosas en la disminución del deterioro progresivo de la función pulmonar³.

Recibido: 4 de junio de 2009. Aceptado: 3 de noviembre de 2009.

Dra. Casilda Oliveira Fuster.
casi1547separ.es

En pacientes con FQ es frecuente encontrar niveles anormales de ácidos grasos esenciales en suero, plasma, en las membranas de células sanguíneas y en biopsias de tejidos^{4,9}. El hallazgo más relevante es (respecto a la población general) encontrar niveles descendidos de linoleico (LIN) así como de docosahexaenoico (DHA) con incrementos relativos en el porcentaje de monoenoicos y eicosatrienoicos⁵⁻⁹. En algunos trabajos, se ha demostrado una correlación entre la alteración de los niveles de ácidos grasos y el peor estado clínico (flujo espiratorio forzado en el primer segundo - FEV₁-) en la FQ^{6, 10, 11}.

En los últimos años se han realizado intentos de normalizar o de modificar el patrón de ácidos grasos existente en pacientes con FQ con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria mediante la suplementación de la dieta con diferentes ácidos grasos (linoleico, eicosapentaenoico (EPA), gammalinolénico (GLA) y DHA)^{5, 7, 12-23}.

En ellos se ha demostrado que es posible modificar el perfil de ácidos grasos en plasma y membranas celulares^{5,7,12,13,15,19-23} y, en algunos, se han observado mejorías en parámetros nutricionales, antropométricos, bioquímicos, inflamatorios o espirométricos, al menos a corto y medio plazo^{5,13,16,17,21,23}.

Se desconoce en la actualidad cual debe ser la composición más adecuada de la suplementación en cuanto al contenido de ácidos grasos (tipo de los mismos y dosis óptima) así como la duración apropiada de la misma, siendo necesaria mayor investigación al respecto^{4,24}.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la suplementación a largo plazo (durante un año) con una combinación de ácidos grasos poliinsaturados sobre parámetros respiratorios (espirometría, número y gravedad de las reagudizaciones y uso de antibióticos) y marcadores inflamatorios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio incluyó a pacientes que presentaban criterios diagnósticos de FQ según el documento de consenso que publicó la Cystic Fibrosis Foundation en 1998 y que seguían controles periódicos (cada 2 o 3 meses) en las consultas de la unidad de adultos de FQ del Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya (Málaga)²⁵. Los pacientes se reclutaron prospectivamente, coincidiendo el inicio de la suplementación con la fecha prevista de su estudio anual. El

periodo de selección duró 7 meses. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Carlos Haya y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Criterios de inclusión

Sujetos con FQ con 16 años de edad o más, que hubieran completado el desarrollo puberal (Tanner V) y que hubieran acudido a consulta al menos 4 veces durante el año previo al inicio de la suplementación, para asegurar una correcta recogida de los datos.

Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido previamente suplementación oral con productos dietoterapéuticos o lácteos enriquecidos con ácidos grasos $\Omega 3$ (≤ 3), que presentaran insuficiencia renal, tomaran anticonceptivos orales, o estuvieran en tratamiento crónico con glucocorticoides orales o antiinflamatorios no esteroideos, que presentaran un tiempo de protrombina $< 90\%$, un recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$, o una insuficiencia hepática grave, que hubiesen sufrido algún episodio reciente de hemoptisis masiva o amenazante, que presentasen un valor de FEV₁ $< 20\%$ del predicho o aquellos pacientes que hubieran recibido trasplante de órganos o estuviesen en lista de espera de trasplante.

Diseño del estudio

Se estableció un periodo de observación de un año donde se recogieron prospectivamente las mismas variables que posteriormente se analizaron durante el año de suplementación. Se realizó un estudio prospectivo de intervención, administrando seis perlas diarias de Synerbiol® (laboratorio Nutergia S.L. Paseo de Francia, 14. 20012 San Sebastián), dos con cada comida principal, durante doce meses. La composición por perla fue: ácido eicosapentaenoico (54 mg), ácido docosahexaenoico (36 mg), ácido linoleico (80 mg), ácido gammalinolénico (43 mg), Vitamina E (10 mg).

Se valoró el cumplimiento terapéutico mediante visita programada trimestral y contacto telefónico mensual, así como la aparición de posibles efectos secundarios digestivos en relación con la suplementación (diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico), y todos los efectos adversos que pudieran acontecer durante el periodo de estudio. Durante el periodo de observación y los 12 meses de suplementación dietética ningún paciente inició tratamiento con macrólidos. Seis de ellos recibían tratamiento con azitromicina antes de comenzar el periodo de observación.

Variables respiratorias

Siguiendo las indicaciones de la Normativa SEPAR²⁶, se realizó una espirometría forzada al inicio del estudio, a los seis meses del inicio de la suplementación y tras finalizar el año de suplementación. El flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) se expresaron en términos absolutos (en ml) y como porcentaje del valor teórico para sujetos de la misma edad, peso y altura de una población española de referencia²⁷.

La gravedad de la enfermedad se evaluó en el momento basal y tras la suplementación utilizando los sistemas de valoración NIH modificado²⁸ y el sistema de puntuación radiológico Bhalla (basado en la tomografía computerizada de tórax)²⁹.

En cada visita se recogió una muestra de esputo para estudio microbiológico que incluía siembra en medio general y selectivo para patógenos habituales en FQ y recuentos bacterianos. Hemos analizado la colonización inicial por microorganismos, considerando la primera aparición en el esputo (al menos 3 muestras positivas) independientemente de su persistencia en el momento del estudio.

Las exacerbaciones respiratorias fueron registradas de manera prospectiva tanto durante el año previo a la suplementación (periodo de observación) como durante el año de la misma. Las exacerbaciones fueron consideradas como: 1) reagudización leve-moderada: Aumento en el volumen y purulencia del esputo y/o incremento de la disnea no debidos a otras causas, asociado o no a otros síntomas y tratado con antibiótico oral y/o presencia de un cultivo positivo a un microorganismo a una dilución $\geq 10^5$ y tratado con antibiótico oral; 2) reagudización grave: si, además, se asocia a un empeoramiento clínico significativo (fiebre de 38°C, taquipnea, disminución significativa de la saturación de oxígeno o de la función respiratoria, hipercapnia...) o la aparición de complicaciones y tratado con antibiótico intravenoso¹.

Se recogieron también el número de días con tratamiento antibiótico oral y parenteral en el año previo a la suplementación y durante el mismo.

Mediciones de laboratorio

En el momento basal y al final de la suplementación (coincidiendo con la realización del estudio anual) se realizó una analítica completa que incluía hemograma, bioquímica, inmunoglobulinas, curva de glucemia (mediante autoanalizador); albúmina, vitaminas liposolubles (High Performance Liquid

Chromatography, Modelo 1310. Bio-Rad. Richmond. EEUU). Se recogieron las heces de 72 horas para la determinación cuantitativa de grasa y nitrógeno fecales por técnica espectrofotométrica (FENIR 8820, Esetek Instruments, SL, Roma, Italia)³⁰. También se realizó una curva de glucemia de 75 g siguiendo los criterios de la OMS de 1998 y el Consenso Español de FQ³¹. A partir de las muestras extraídas en el estudio anual congeladas a -70° C se realizó la determinación de los marcadores de inflamación (TNF α y sus receptores solubles TNF 60 y TNF 80) mediante la técnica ELISA (BLK Diagnostics Internacional, Barcelona, España).

Para la comparación de los marcadores de inflamación, se utilizó un grupo control con el mismo número de personas sanas (n: 17) utilizando como criterios de selección iguales características de sexo (8 hombres y 9 mujeres) y similares respecto a edad (26,23 \pm 1,92) y estado nutricional (índice de masa corporal: 22,65 \pm 3,16), procedentes de un estudio nutricional realizado en la población de Pizarra (Málaga)³². Las muestras extraídas a las personas del grupo control se congelaron a -70°C y se realizó la determinación de los marcadores de inflamación simultáneamente a las de los pacientes con FQ.

Estudio estadístico

Los datos se recogieron en una base de datos diseñada a tal efecto, con parámetros validados en la literatura y se procesaron en el programa estadístico SPSS para Windows versión 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Los resultados han sido expresados como valores de media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en porcentaje para las cualitativas. La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas fue examinada mediante la prueba de Shapiro-Wilks. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la chi cuadrado, utilizando la fórmula exacta de Fisher en casos necesarios. Las asociaciones de variables simples fueron evaluadas mediante la estimación del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Para determinar los efectos de la intervención, se compararon las variables cuantitativas pareadas (antes y después de la suplementación) usando el test de la t de Student o Wilcoxon, en función de la normalidad de la muestra para cada parámetro analizado. Para hacer comparaciones con varias variables (relacionadas en el tiempo) se utilizó el test de ANOVA para medidas repetidas. En el modelo se introdujeron diversas covariables que podrían influenciar los resultados. Se

considera que existen diferencias estadísticamente significativas para una $p < 0,05$ para dos colas.

RESULTADOS

En la fase de reclutamiento se valoraron 38 pacientes con FQ. De ellos, 19 no cumplían todos los criterios de inclusión o presentaban algún criterio de exclusión. De los 19 pacientes restantes, dos abandonaron el estudio en la primera semana de tratamiento debido a la aparición de efectos secundarios (eructos, epigastralgias, y reflujo gastroesofágico). La tabla 1 muestra las características de los pacientes que completaron el estudio.

Al inicio de la suplementación, todos los pacientes presentaron niveles normales de vitamina A (retinol) y vitamina E (tocoferol). Sólo un paciente presentó niveles bajos de 25-OH-vitamina D (< 20 ng/ml). Los pacientes incluidos en el estudio presentaban las siguientes mutaciones: $\Delta F508\delta/\Delta F508\delta$ (n=6), G542X/G542X (n=1), $\Delta F508\delta/N1303K$ (n=1), $\Delta F508\delta/Q890X$ (n=1), $\Delta F508\delta/R1066C$ (n=1), R334W/R334W (n=1), G551D/712-1G>T1890 (n=1), F508delta/G85E (n=1), F508delta/R709X (n=1), R334W/621+1G->T (n=1), N1303k/V232D (n=1) y N1303K/N1303k (n=1).

Variables respiratorias

Durante el año de suplementación se redujeron significativamente el número de reagudizaciones graves y totales, así como el número de tandas y días de consumo de antibióticos, en comparación con el año previo.

Las puntuaciones Bhalla y NIH no presentaron cambios. Con respecto al momento basal, se encontró una elevación estadísticamente significativa, al final del periodo de suplementación, del FEV₁ (ml), FVC (ml) y el FVC (%). El FEV₁ (%) presentó mejoría pero sin alcanzar la significación estadística. Los datos se exponen en la tabla 2.

Mediciones de laboratorio

Tras el año de suplementación no se encontraron diferencias significativas en los niveles de lípidos, glucosa, insulina o péptido C tras la sobrecarga oral de glucosa, hemoglobina glicosilada, albúmina, nitrógeno y grasas en heces, % de absorción de grasas, vitaminas liposolubles o inmunoglobulinas (Ig). Tabla 3. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles, en los niveles de TNF α y el receptor soluble TNF 60 (descendido); estas diferen-

Tabla 1. Características de los pacientes.

	n= 17	
	Media	DS
Edad (años)	26,4	10,6
Edad al diagnóstico	8,5	3,4
Hombres n (%)	8 (47%)	
Mujeres n (%)	9 (53%)	
Genética:		
• $\Delta F508/\Delta F508$		35%
• $\Delta F508/\text{no } \Delta F508$		35%
• $\text{no } \Delta F508/\text{no } \Delta F508$		30%
Afectación predominante al diagnóstico:		
• Digestiva n (%)	7 (41%)	
• Respiratoria n (%)	8 (47%)	
• Golpe de calor n (%)	1 (6%)	
• Fallo de medro n (%)	1 (6%)	
• Insuficiencia pancreática n (%)	13 (77%)	
• Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado n (%)	12 (70%)	
IMC (Kg/m ²) (media \pm DS)	21,37 \pm 2,54	
Primera colonización por patógenos:		
• Pseudomonas n (%)	14 (82%)	
• <i>Staphylococcus aureus</i> n (%)	10 (59%)	
• <i>Haemophilus influenzae</i> n (%)	14 (82%)	
Tratamiento con antibióticos en aerosol		
• Tobramicina n (%)	10 (59%)	
• Colistina n (%)	6 (35%)	
• Sin tratamiento n (%)	1 (6%)	

DS: desviación estándar.

cias desaparecieron al final de los 12 meses de suplementación. En comparación con la situación basal, a los 12 meses, el grupo con FQ presentó un descenso lineal de los niveles de TNF α y un incremento (según un modelo cuadrático) de los receptores solubles TNF 60 y TNF 80. Tabla 4.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos observado que es posible mejorar los parámetros respiratorios (espirométricos y descenso de reagudizaciones y tandas de antibióticos) en sujetos adultos con FQ, tras un año de suplementación con una mezcla definida de ácidos grasos. Estos cambios se han producido a la vez que han mejorado los marcadores de inflamación y sin alterarse otros parámetros bioquímicos. Las reagudizaciones respiratorias son muy frecuentes en pacientes adultos con FQ¹ y los tratamientos que las reducen podrían mejo-

Tabla 2. Parámetros respiratorios.

Sistemas de puntuación (clínico-radiológico y radiológicos)							
	Basal		Tras 12 meses de suplementación				
	Media	DS	Media	DS			
NIH	75	12	79	11			
BAHLLA (TACAR)	15	2	15	2			
Número de reagudizaciones							
	Durante el periodo de observación		Durante los 12 meses de suplementación				
	Media	DS	Media	DS			
Total	3,1	2,2	2,2	1,4 *			
• Ninguna n (%)	2(12%)		2(12%)				
• Alguna n (%)	15(88%)		15(88%)				
Graves	0,7	0,8	0,4	0,6			
• Ninguna n(%)	8 (47%)		12 (71%) †				
• Alguna n(%)	9 (53%)		5 (29%) †				
Días con tratamiento antibiótico							
	Durante el periodo de observación		Durante los 12 meses de suplementación				
	Media	DS	Media	DS			
Días tratamiento oral / año	39	25	27	21			
Días tratamiento IV / año	8	12	4	8			
Días totales (oral e IV) / año	47	33	32	22*			
Parámetros espirométricos							
	Basal		A los 6 meses		Al año		(p)
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
FEV ₁ (ml)	1.960,6	913,5	2.013,7	899,4	2.127,5	1.064,9§	0,02*
FEV ₁ (%)	57	18	58	18,03	59	18	ns
FVC (ml)	2.883,1	1.143,6	3.130,6	1.108§	3.037,5	1.192,5	0,03†
FVC (%)	67	15	73	14 a	71	15	0,03†

NIH: sistema de puntuación modificado del National Institutes of Health for cystic fibrosis; BAHLLA: sistema de puntuación de Bhalla basado en la tomografía computarizada del tórax (TACAR). Wilcoxon o t de Student * p < 0,05; † Chi cuadrado: p<0,05. Capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) se expresó en ml y porcentaje con respecto al predicho (%). IV: intravenoso (p): ANOVA para medidas repetidas *modelo lineal † modelo cuadrático; ns: no significativo; §: p < 0,05 vs. basal. DS: desviación estandar.

Tabla 3. Datos de laboratorio.

Valores de laboratorio				
	Basal		A los 12 meses	
	Media	DS	Media	DS
Colesterol (mg /dl)	137	27	137	26
LDL colesterol (mg/dl)	70	18	72	19
HDL colesterol (mg/dl)	53	15	49	11
Triglicéridos (mg/dl)	69	20	77	26
Albúmina (g/dl)	4,0	0,4	3,9	0,4
Grasa en heces (g/24h)	12	9	10	6,5
% absorción de grasas	90	6	91	6
Vitamina A (Îg /ml)	0,54	0,14	0,49	0,13
Vitamina D (pmol /l)	24	10	22	8
Vitamina D3 (ng /ml)	100	44	113	44
Vitamina E (Îg /ml)	11,3	3,6	11,4	3,7
IgA	260	93	270	119
IgG	1.415	263	1.425	373
IgM	148	69	144	65
IgE	558	805	428	498

Wilcoxon test para datos pareados o t de Student * p < 0,05; † p < 0,01; Ig: inmunoglobulinas. LDL: lipoproteínas de baja densidad. HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 4. Marcadores de oxidación e inflamación.

	Marcadores de inflamación y oxidación										p
	Controles		Basal		3 meses		6 meses		Un año		
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
TNF alfa pg/ml	3,1	7,2 c	14,1	12,6	6,7	5,2 a	6,6	6,7 a	5,8	6,9 a	*0,003
TNF 60 ng/ml	4,3	5,5 c	1,3	0,6 d	1,1	0,2	1,7	1,1	2,8	1,2 b	†0,006
TNF 80 ng/ml	7,2	5,5 e	6,0	2,8	5,4	2,2	7,2	3,4	11,5	5,7 b	†0,004

TNF: factor de necrosis tumoral; TNF 60 y TNF 80: receptores solubles

(p): ANOVA medidas repetidas.* modelo lineal; † modelo cuadrático; ns: no significativo ; comparado con basal : a p<0,05 ; b p<0,01.

Mann Whitney o t de Student: casos vs. control basal: c p<0,05; casos vs. control a los 12 meses de la suplementación: d p<0,05 e p<0,01.

rar el pronóstico a largo plazo de los pacientes. Nuestros resultados en relación a la mejoría funcional son concordantes con los publicados por De Vizia et al¹³, que empleó dosis mayores de EPA y DHA durante ocho meses. También Lawrence¹⁶, suplementando con EPA a corto plazo, encontró un descenso del volumen del esputo y mejoría del FEV₁ y del sistema de puntuación de Shwachman. Estos resultados afianzarían las observaciones de Walkowiak¹¹, de Strandvik¹⁰ y de nuestro grupo⁶ que relacionan los niveles de linoleico con el FEV₁. Por el contrario, otros trabajos no encontraron efecto sobre la función pulmonar, quizás por la menor duración de los mismos (de 4 a 24 semanas)^{14,20-22} o por el pequeño número de pacientes evaluados (n=5)¹⁸.

Existen pocos trabajos que evalúen el efecto de la suplementación con ácidos grasos $\Omega 3$ y/o ganmalinolénico sobre marcadores de inflamación en la FQ, con resultados variables y poco concluyentes¹⁴⁻¹⁸. De Vizia postula que la mezcla de EPA y DHA administrada en forma de suplementos tiene efectos antiinflamatorios que se demuestran por la reducción en plasma de la IgG y la alfa-1-antitripsina, efectos que estarían mediados por la reducción en la incorporación del ácido araquidónico (AA) a las membranas¹³. Lawrence et al encontraron un aumento de la quimiotaxis de los neutrófilos en respuesta al leucotrieno (LT) B₄, tras suplementar con EPA¹⁶. Kurtlandsky et al, suplementando con EPA y DHA, también observaron descensos del LTB₄. Panchaud, tras la suplementación con $\Omega 3$ (EPA y DHA), objetiva un descenso en el cociente LTB₄/LTB₅³³. Por el contrario, Van Biervliet et al, no objetivaron cambios en los marcadores de inflamación medidos (IgG y velocidad de sedimentación globular). Los ácidos grasos $\Omega 3$ al competir por las mismas elongasas y desaturasas que los de la serie $\Omega 6$, favorecerían la liberación de eicosanoides menos proinflamatorios⁴. Al descender las citoquinas proinflamatorias podría

reducirse la cantidad del moco, la quimiotaxis y activación de los neutrófilos y la respuesta inflamatoria, vaso y broncoconstrictora. La administración concomitante de GLA en nuestro estudio podría haber actuado signérgicamente (junto con los $\Omega 3$) elevando el dihomogammalinolénico que competiría también con el AA y favorecería la liberación de eicosanoides menos proinflamatorios⁴.

Tanto en pacientes con FQ, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias no FQ, se han encontrado niveles plasmáticos elevados de TNF α que se asocian a una reducción de la masa magra, incremento de la proteólisis muscular, incremento de las exacerbaciones respiratorias y a fenotipos más graves, con peor función pulmonar, incluso en pacientes clínicamente estables^{34,35,36}. Al igual que otros autores^{34,36} hemos comprobado que el TNF α se encontraba basalmente elevado en los pacientes en situación estable. En este sentido el descenso en marcadores inflamatorios (TNF α) y el incremento de los antiinflamatorios (receptores solubles TNF 60 y TNF 80) podrían haber facilitado la respuesta clínica (menores reagudizaciones). Algunos trabajos han observado que los niveles de los receptores solubles del TNF α se encuentran elevados en pacientes con FQ respecto controles y que podrían estar más elevados en formas más graves³⁴. Sin embargo, en otros estudios, estos receptores estaban inapropiadamente elevados en relación al exceso de citoquinas inflamatorias observadas³⁷. En nuestro estudio, los niveles de los receptores solubles del TNF α , basalmente, fueron iguales o menores a los del grupo control y aumentaron significativamente al final de la suplementación, posiblemente como indicador de una mejor contraregulación del TNF α que descendió de forma inversa.

A diferencia de otros estudios con suplementación a dosis más altas^{15,16}, no observamos efectos secundarios importantes (diarrea, esteatorrea o necesidad de incre-

mentar las dosis de enzimas pancreáticas). No obstante, dos pacientes seleccionados para el estudio abandonaron el tratamiento en la primera semana por intolerancia digestiva (tipo eructos y regurgitación con sabor a pescado). Quizás la administración de otras formas farmacéuticas podría minimizar estos efectos.

El trabajo no está exento de limitaciones: primero, al no ser aleatorizado ni controlado con placebo no pueden descartarse sesgos a favor del tratamiento; No obstante la mejora global de la mayoría de las variables evaluadas (clínicas, espirométricas y analíticas) que habrían previsiblemente empeorado (siguiendo el curso normal de la enfermedad) da consistencia a los resultados y hacen poco probable este efecto. Segundo, al realizarse en un único centro y emplear criterios de inclusión estrictos, se ha seleccionado a una muestra relativamente pequeña de pacientes que, posiblemente, se adhieran mejor al tratamiento que la media. Tercero: con el diseño del estudio no es posible conocer qué componentes de la mezcla de ácidos grasos son los responsables de los efectos observados ni cuáles las dosis más apropiadas. También tiene algunas fortalezas como el tiempo de seguimiento (12 meses) y el estudio simultáneo de diferentes marcadores clínicos y de laboratorio.

En resumen, la suplementación con una mezcla definida de ácidos grasos durante un año parece mejorar parámetros espirométricos, clínicos (menor número de reagudizaciones y tandas de antibióticos) e inflamatorios en pacientes adultos con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.
2. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Willians-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin group. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.
3. Pírzada OM, McGaw J, Taylor CJ, Everard ML. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of macrolide antibiotics. J Cyst Fibros 2003; 2: 69-71.
4. Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalization of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4: 111-13.
5. Lepage G, Yesair DW, Ronco N, Champagne J, Bureau N, Chemtob S, et al. Effect of an organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2002; 141: 178-85.
6. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. Br J Nutr 2006; 96: 343-9.
7. Van Biervliet S, Devos M, Delhaye T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in DeltaF508 homozygous cystic fibrosis patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2008; 78: 109-15.
8. Freedman SD, Katz MH, Parker EM, Laposata M, Urman MY, Alvarez JG. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cfr* (-/-) mice. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3995-4000.
9. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. N Engl J Med 2004; 350: 560-69.
10. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, Martinsson T, Wahlström J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2001; 138: 650-55.
11. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M, Przysławski J, Walczak M. Polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis are related to nutrition and clinical expression of disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 488-89.
12. Christophe A, Robberecht E, De Baets F, Franckx H. Increase of long chain Ω 3 fatty acids in the major serum lipid classes of patients with cystic fibrosis. Ann Nutr Metab 1992; 36: 304-12.

13. De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with $\Omega 3$ fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 52-7.
14. Katz DP, Manner T, Furst P, Askanazi J. (1996) The use of an intravenous fish oil emulsion enriched with $\Omega 3$ fatty acids in patients with cystic fibrosis. *Nutrition* 1996; 12: 334-39.
15. Henderson WR, Astley SJ, McCready MM, Kushmerick P, Casey S, Becker JW, et al. Oral absorption of $\Omega 3$ fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and in healthy control subjects. *J Pediatr* 1994; 124: 400-8.
16. Lawrence RH, Sorrell TC. Eicosapentaenoic acid modulates neutrophil leukotriene B4 receptor expression in cystic fibrosis. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 12-6.
17. Kurlandsky LE, Bennink MR, Webb PM, Ulrich PJ, Baer LJ. The absorption and effect of dietary supplementation with $\Omega 3$ fatty acids on serum leukotriene B4 in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 211-17.
18. Thies NH. The effect of 12 months' treatment with eicosapentaenoic acid in five children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 349-51.
19. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, Boyd-Trull K, Lester LA, Benisek DC, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition* 2006; 22: 36-46.
20. Jumpson JA, Brown NE, Thomson AB, Paul Man SE, Goh YK, Ma D, et al. Fatty acids in blood and intestine following docosahexaenoic acid supplementation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 77-84.
21. Panchaud A, Sauty A, Kernén Y, Decosterd LA, Buclin T, Boulat O, et al. Biological effects of a dietary $\Omega 3$ polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo controlled trial. *Clin Nutr* 2006; 25: 418-27.
22. Durieu I, Vericel E, Guichardant D, Roth H, Steghens JP, Drai J, et al. Fatty acids platelets and oxidative markers following intravenous n-3 fatty acids administration in cystic fibrosis: An open pilot observational study. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 320-6.
23. Christophe A, Robberecht E, Franckx H, De Baets F, van de Pas M. Effect of administration of gamma-linolenic acid on the fatty acid composition of serum phospholipids and cholesteryl esters in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 1994; 38: 40-7.
24. Lloyd-Still JD, Jonson SB, Holman RT. Essential fatty acid status and fluidity of plasma phospholipids in cystic fibrosis infants. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1029-35.
25. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2005; 4: 7-26.
26. Sanchis J, Casan P, Castillo J, Gonzalez Mangado N, Palenciano N, Roca J. Normativa para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-42.
27. Roca J, Sanchis J, Agustí Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 18: 101-2.
28. Sockrider MM, Swank PR, Seilheimer DK, Schidlow DW. Measuring clinical status in cystic fibrosis: internal validity and reliability of a modified NIH score. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 86-96.
29. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic Fibrosis: Scoring System with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-88.
30. Picarelli A, Greco M, Di Giovambattista F, Ramazzotti A, Cedrone C, Corazziari E, et al. Quantitative determination of faecal fat, nitrogen and water by means of a spectrophotometric technique: near infrared reflectance analysis (NIRA). Assessment of its accuracy and reproducibility compared with chemical methods. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 147-56.
31. Bárrío R, Cos A, García E, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz M. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 573-79.
32. Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz-Almaráz M, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr* 2006; 136: 2325-30.
33. Greally P, Hussein MJ, Cook AJ, Sampson AP, Piper PJ, Price JF. Sputum tumour necrosis factor alpha and leukotriene concentrations in Cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 389-92.
34. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 495-500.
35. Bolton CE, Broekhuizen R, Ionescu AA, Nixon LS, Wouters EF, Shale DJ, et al. Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. *Thorax*. 2007; 62: 109-14.
36. Schmitt-Grohé S, Hippe V, Igel M, Von Bergmann K, Posselt HG, Krahl A, et al. Serum leptin and cytokines in whole blood in relation to clinical and nutritional status in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ; 43: 228-33.
37. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13: 257-61.