



**Universidad
Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Fibrosis quística y ácidos grasos
esenciales.**

**Cystic fibrosis and essential fatty
acids.**

Autora:

M^a JOSÉ VICENTE ALTABÁS

Directora:

Dra. DIANA BOJ CARCELLER

Facultad de Medicina de Zaragoza, 2017

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	Pág 4
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES Y GRÁFICOS.....	Pág. 5-6
ÍNDICE DE TABLAS.....	Pág. 6
1. RESUMEN.....	Pág. 7-8
1.1 Resumen en castellano.....	Pág 7
1.2 Abstract.....	Pág 8
2. INTRODUCCIÓN.....	Pág 9-19
2.1 Definición y prevalencia.....	Pág 9
2.2 Fisiopatología.....	Pág 9-11
2.3 Manifestaciones clínicas.....	Pág 11-12
2.4 Diagnóstico.....	Pág 12-13
2.5 Tratamiento y seguimiento.....	Pág 13-14
2.6 Morbimortalidad.....	Pág 14-16
2.7 Pronóstico	Pág 16
2.8 Papel de los ácidos grasos.....	Pág 16-19
2.9 Situación actual.....	Pág 19
3. OBJETIVOS.....	Pág 20
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág 21-23
5. RESULTADOS.....	Pág 24-33
5.1 Estudio descriptivo general de la muestra.....	Pág 24-26
5.2 Estudio nutricional de la muestra.....	Pág 26-29

5.3 Estudio de la función pulmonar.....	Pág 29-31
5.4 Relación entre ácidos grasos esenciales, estado nutricional y función pulmonar.....	Pág 31-33
6. DISCUSIÓN.....	Pág 34-37
7 CONCLUSIONES.....	Pág 38
8. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág 39-40

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

FQ	Fibrosis Quística
CFTR	Proteína reguladora de la conductancia transmembrana
AA	Ácido araquidónico
LIN	Ácido linoleico
DHA	Ácido docosahexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
FVC	Capacidad vital forzada
FEV1	Volumen espiratorio máximo en el primer segundo
DM	Diabetes Mellitus
IPE	Insuficiencia pancreática exocrina
FG	Filtrado glomerular
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica
IMC	Índice de masa corporal
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Ig	Inmunoglobulinas
PCR	Proteína C reactiva
VSG	Velocidad de sedimentación globular
OMS	Organización Mundial de la Salud
ADA	Asociación Americana de Diabetes
DRFQ	Diabetes relacionada con la Fibrosis Quística

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. Cascada fisiopatológica de la Fibrosis Quística a nivel pulmonar.	Pág.10
ILUSTRACIÓN 2. Algoritmo diagnóstico de Fibrosis Quística.....	Pág. 12
ILUSTRACIÓN 3. Patogénesis de la malnutrición en la Fibrosis Quística	Pág. 15
ILUSTRACIÓN 4. Ácidos grasos poliinsaturados.....	Pág. 16
ILUSTRACIÓN 5. Síntesis de los ácidos grasos poliinsaturados.....	Pág. 17
ILUSTRACIÓN 6. Efectos de las prostaglandinas.....	Pág. 17
ILUSTRACIÓN 7. Bioconversión de ácidos grasos.....	Pág. 19

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Distribución por sexo.....	Pág. 24
GRÁFICO 2. Éxitus	Pág. 24
GRÁFICO 3. Distribución por edad.....	Pág. 24
GRÁFICO 4. Mutaciones responsables	Pág. 25
GRÁFICO 5. Diabetes relacionada con la Fibrosis Quística	Pág. 25
GRÁFICO 6. Insuficiencia pancreática exocrina	Pág. 25
GRÁFICO 7. Distribución del IMC	Pág. 26
GRÁFICO 8. Niveles de albúmina	Pág. 27
GRÁFICO 9. Niveles de hemoglobina	Pág. 27
GRÁFICO 10. Niveles de colesterol total	Pág. 27
GRÁFICO 11. Niveles de AA	Pág. 28
GRÁFICO 12. Niveles de DHA	Pág. 28
GRÁFICO 13. Niveles cociente w6/w3	Pág. 28
GRÁFICO 14. Grado de obstrucción respiratoria	Pág. 30
GRÁFICO 15. Trasplante pulmonar	Pág. 30
GRÁFICO 16. Microorganismo responsable de la reagudización respiratoria	Pág. 30

GRÁFICO 17. Niveles de PCRPág. 31

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Características generales de la muestra.....Pág. 26

TABLA 2. Características nutricionales de la muestra.....Pág. 29

TABLA 3. Características de la muestra a nivel respiratorio.....Pág. 31

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN EN CASTELLANO

INTRODUCCIÓN: La fibrosis quística es la enfermedad letal de herencia mendeliana autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. La mutación en la proteína de conductancia transmembrana afecta a la función de las glándulas exocrinas. Entre las causas de su morbimortalidad destacan la afectación pulmonar así como las alteraciones nutricionales. El objetivo principal de este trabajo ha sido observar si existe relación entre los niveles de ácidos grasos esenciales, el estado de nutrición y la función pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio retrospectivo que incluye a 40 pacientes afectos de fibrosis quística en seguimiento por la Unidad de Fibrosis Quística de Adultos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre los años 2010-2017. Se ha recurrido a la historia clínica electrónica y a la historia clínica endocrinológica y neumológica en formato papel, para recabar información sobre sexo, edad, parámetros analíticos, nutricionales y respiratorios. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0.

RESULTADOS: Un buen estado nutricional se relaciona con niveles más elevados de DHA. Alteraciones nutricionales se asocian a descenso de ácido linoleico y aumento del cociente w6/w3. No se ha objetivado que el trasplante pulmonar normalice el perfil de ácidos grasos en sangre. No se ha podido demostrar que los niveles de ácidos grasos en sangre se asocien con obstrucción respiratoria ni con su grado. El descenso de DHA se relaciona con aumento de la proteína C reactiva y el número de reagudizaciones respiratorias.

CONCLUSIONES: Un buen estado nutricional se relaciona con un perfil de ácidos grasos en sangre más favorable. No se ha demostrado relación entre los valores de ácidos grasos en plasma y la obstrucción de la vía respiratoria. Niveles descendidos de DHA se asocian con mayor número de reagudizaciones respiratorias.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis quística, ácidos grasos esenciales, nutrición, función pulmonar.

1.2 ABSTRACT

BACKGROUND: Cystic fibrosis is the most frequent lethal recessive disease between Caucasian people. There is a mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator protein which involves a dysfunction in exocrine glands. In relation to morbimortality, lung disease and nutritional alterations stand out. The main objective consists on determinate if there is relation between essential fatty acids levels at blood, nutritional state and lung function.

MATERIALS AND METHODS: It is a retrospective study about 40 patients suffering from cystic fibrosis. They have being controlled by the Adult Cystic Fibrosis Section of University Miguel Servet Hospital of Zaragoza, between 2010 and 2017. It has been used electronic and printed medical history in order to collect details as sex, age, and analytical, nutritional and respiratory parameters. Statistical study has been made using SPSS 15.0 computer programme.

RESULTS: A suitable nutritional statement is related to higher levels of DHA. Nutritional alterations are linked with a descent in linoleic acid and an increase in w6/w3. It has not been demonstrated that lung transplant normalizes fatty acids profile. Neither that fatty acids value connects with respiratory obstruction pattern. Lower levels of DHA are associated with increase in reactive C protein value and with more respiratory exacerbations.

CONCLUSIONS: A suitable nutritional statement is related to a more favorable fatty acids blood level. A link between fatty acids concentration in plasma and respiratory obstruction has not been demonstrated. Lower DHA levels are associated with more respiratory exacerbations.

KEYWORDS: Cystic fibrosis, essential fatty acids, nutrition, lung function.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética causada por la alteración del gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la proteína CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana)¹. Más de 1800 mutaciones descritas explican la amplia variabilidad clínica de la enfermedad².

Es la enfermedad letal de herencia mendeliana autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. Se estima una prevalencia en esta población de 1 cada 2500 recién nacidos vivos (1/17000 en raza negra), y la frecuencia de portadores es de 1 cada 25¹.

2.2 FISIOPATOLOGÍA

La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente de AMPc, responsable del transporte de iones cloro en las células epiteliales, por lo que su disfunción afecta fundamentalmente a las glándulas exocrinas: respiratorias, páncreas, sudoríparas, hígado, vía biliar, intestino, y sistema reproductor (sobre todo en el varón). Por ello, su alteración tiene repercusiones en múltiples órganos³.

En lo que respecta al aparato respiratorio, secundariamente a la alteración en este canal iónico, se produce una disminución en la secreción de cloro del espacio intracelular a la luz bronquial y un aumento de la reabsorción de sodio, y como consecuencia, una disminución de agua a nivel de la luz bronquial, causando disminución del líquido periciliar, alteración de la movilidad ciliar, aumento de la viscosidad del moco y retención de secreciones. En síntesis, la alteración iónica produce una disminución del volumen de líquido de superficie de la vía aérea, lo que enlentece el transporte mucoso, haciendo que se obstruya más fácilmente la luz bronquial, dificultando la eliminación bacteriana... facilitándose las infecciones e iniciándose una respuesta inflamatoria crónica que conduce, finalmente, a lesión pulmonar². La respuesta inflamatoria persistente (elastasas, proteasas, oxidación...) no

adecuadamente contrarrestada al sobrepasar la propia capacidad de la vía aérea de defensa, acaba por dañar el propio parénquima en un intento frustrado de eliminar la infección².

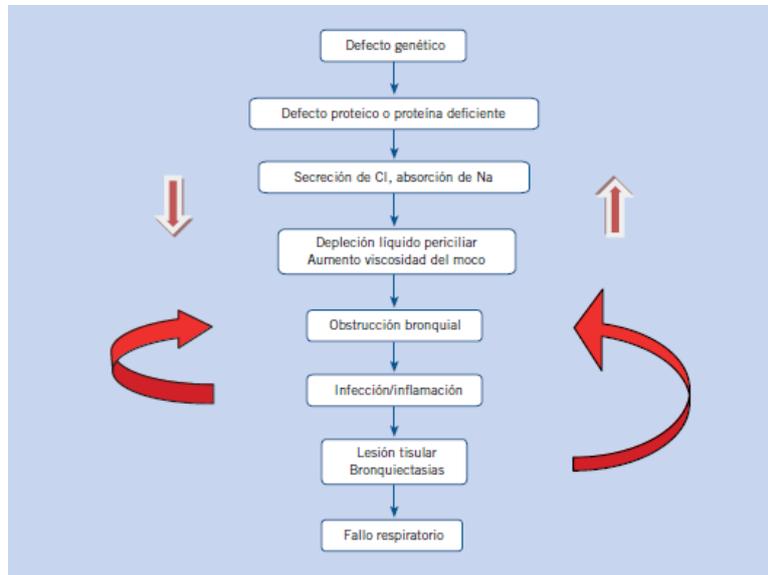


Ilustración 1. Cascada fisiopatológica de la Fibrosis Quística a nivel pulmonar².

En el páncreas, la proteína CFTR se expresa en la membrana apical de las células ductales proximales. La alteración de su función se traduce en la disminución de la secreción ductal de cloro con la consiguiente falta de activación del intercambio cloro-bicarbonato, de manera que, en el jugo pancreático, la concentración de cloro, bicarbonato y agua es baja. Las células acinares siguen produciendo enzimas y el resultado final es un jugo pancreático pobre en volumen y muy rico en proteínas, por lo que se forman precipitados proteicos que obstruyen los conductos pancreáticos. Secundariamente a esta obstrucción ductal, se produce una autólisis de las células acinares y una sustitución progresiva del parénquima pancreático por tejido fibroso, lo que da lugar a una insuficiencia pancreática exocrina⁴.

La afectación de las glándulas sudoríparas implica que estos pacientes eliminan hasta cuatro veces más sodio por el sudor que los sujetos sanos, y el exceso de sudoración puede producir liberación de aldosterona, retención renal de sodio y deshidratación, si los mecanismos de compensación son insuficientes. Las situaciones de aumento de la temperatura ambiental, la fiebre, el ejercicio físico, los factores de

estrés, vómitos o diarrea, pueden llevar al cuadro de deshidratación con alcalosis metabólica con hipocloremia e hipocaliemia³.

2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FQ se manifiesta en su forma clásica y más habitual, por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina (diarrea crónica con esteatorrea, disminución de la absorción de vitaminas liposolubles...), cirrosis biliar focal en conductillos biliares y colangiomas, infertilidad en varones por azoospermia obstructiva, y elevación de cloro en el sudor³.

Presentaciones menos frecuentes incluyen pacientes con insuficiencia pancreática, que suponen aproximadamente el 15% de los pacientes diagnosticados, y algunos casos raros con niveles normales de electrolitos en sudor y con afectación pulmonar leve³.

El fenotipo de un paciente con FQ incluye complicaciones frecuentes como la diabetes, la poliposis nasal, el íleo meconial, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis, la enfermedad hepática asociada...³

En el lactante, las alteraciones respiratorias pueden ser la primera manifestación, con tos, broncoespasmo o bronconeumonías de repetición. En este periodo suelen aparecer los primeros síntomas de insuficiencia pancreática con presencia de heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido. Los niños dejan de ganar peso, aunque con frecuencia tienen un apetito conservado o incluso aumentado, crecen más lentamente y tienen una moderada distensión abdominal³.

Durante la edad preescolar y escolar, el cuadro clínico es más florido y las manifestaciones digestivas y respiratorias están presentes en el 85% de los casos. En esta edad predominan las bronconeumonías de repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. En el ámbito digestivo pueden aparecer las crisis de dolor abdominal, que constituyen el síndrome de obstrucción distal o equivalente del íleo meconial³.

En los adolescentes y adultos aparecen complicaciones como aspergilosis broncopulmonar alérgica, asma, neumotórax, hemoptisis masiva, poliposis nasal,

diabetes mellitus... En las fases más avanzadas de la enfermedad, están presentes las bronquiectasias, hipertensión pulmonar y cor pulmonale³.

2.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz es de suma importancia ya que se trata de una enfermedad progresiva y todavía incurable. El mismo, posibilita la rápida instauración del tratamiento y seguimiento adecuados y el asesoramiento genético oportuno⁵.

El cribado neonatal se realiza a los recién nacidos a través de la prueba del talón, valorando la tripsina inmunorreactiva (TIR). Se considera patológico un valor superior a 60ng/mL. En estas circunstancias se repite la prueba, y si se confirma el resultado se realiza el estudio de mutaciones del gen CFTR. Si existen mutaciones en ambos alelos se diagnostica de FQ, si no hay mutaciones se descarta el diagnóstico, y si solamente aparece un alelo mutado se realiza la prueba del sudor, que de ser positiva diagnostica la patología.

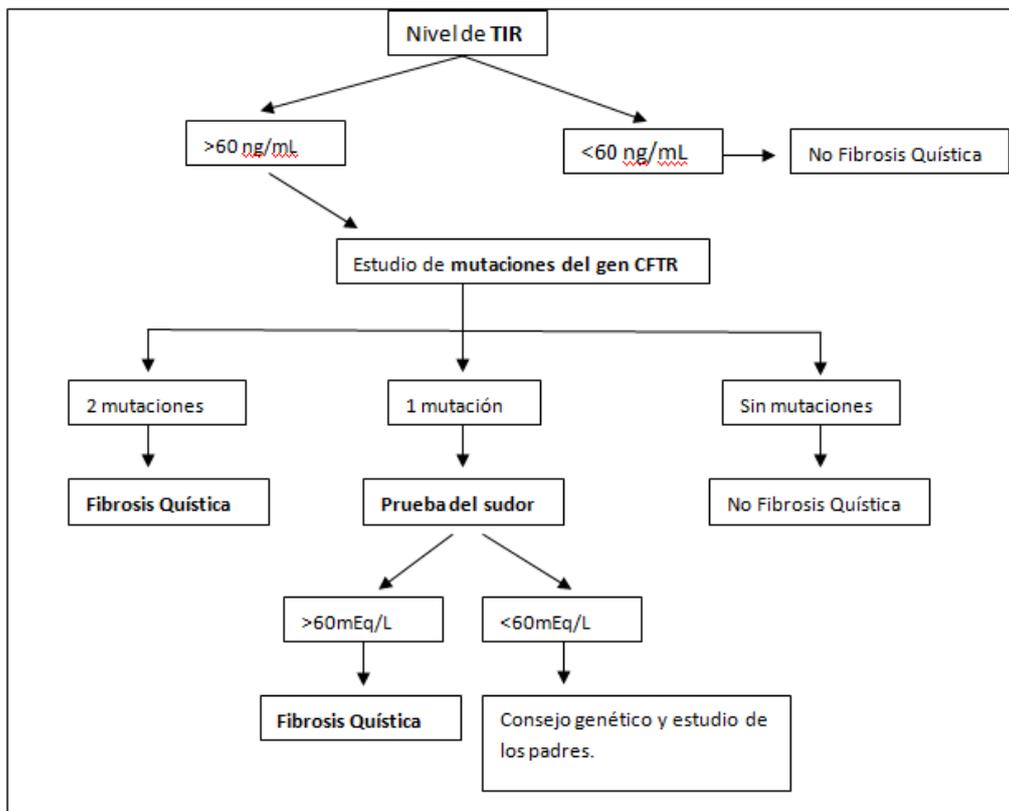


Ilustración 2. Algoritmo diagnóstico de la Fibrosis Quística.

El test del sudor es el método por excelencia para llegar al diagnóstico, ya que, pese a los avances en la genética molecular hay que tener en cuenta que sólo el 53% de los cromosomas de pacientes con FQ de la población española estudiados presentan la mutación DF508 y el 8.3% la G542X, la segunda mutación más frecuente para igual población. Las restantes mutaciones presentan frecuencias muy bajas, siendo muchas de ellas únicas⁵.

El diagnóstico de FQ se establece mediante: Test del sudor positivo (Cl >60 mEq/L) y/o presencia de dos mutaciones en el estudio genético, más cualquiera de los siguientes ítems⁵:

- Íleo meconial.
- Insuficiencia pancreática exocrina.
- Enfermedad respiratoria crónica sugestiva.
- Complicaciones asociadas a las pérdidas excesivas de sal por el sudor durante periodos calurosos.
- Screening neonatal positivo.
- Ausencia bilateral congénita de conductos deferentes.
- Historia familiar de FQ.

2.5 TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Está ampliamente demostrado que la esperanza y calidad de vida es mejor en los enfermos tratados en Unidades de FQ, que al tratarse de unidades multidisciplinares (formadas por neumólogos, endocrinos, gastroenterólogos, rehabilitadores, psicólogos...), permite realizar un seguimiento compartido por diferentes disciplinas⁵.

Una nutrición adecuada, la utilización de enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática, la limpieza mecánica de las secreciones del tracto respiratorio, la rehabilitación respiratoria y el tratamiento antibiótico de las exacerbaciones pulmonares, son las bases del tratamiento³.

Otras terapias adyuvantes son los broncodilatadores, la terapia antiinflamatoria, DNAsas, las soluciones salinas hipertónicas...³

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que es incompatible con la supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo³.

Otras opciones como la terapia intracelular y la terapia génica están aún en fase de investigación³. En relación a la primera, ésta consistiría en introducir copias no mutadas del gen CFTR en las vías respiratorias de los pacientes con FQ, usando un vector recombinante viral o nanopartículas. Por otro lado, la terapia dirigida a la restauración de la función de la proteína CFTR ha tenido más éxito. En enero de 2012 se comercializó en EEUU el primer fármaco (ivacaftor) capaz de corregir el defecto de las mutaciones Gly551Asp, con excelentes resultados en niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos...⁶

Por lo general se recomienda, en función de las posibilidades, controles cada mes, con cultivo de esputo y medición de la función pulmonar. Los controles analíticos y las pruebas de diagnóstico por imagen se realizan de forma individualizada según la evolución clínica de cada paciente².

2.6 MORBIMORTALIDAD

La mayor parte de la morbimortalidad asociada a la fibrosis quística, está relacionada con la afectación pulmonar, que se caracteriza por infecciones bronquiales de repetición y una respuesta inflamatoria exagerada. La vía aérea de estos pacientes presenta un importante aumento de la inflamación, con elevación de neutrófilos activados y de citoquinas proinflamatorias, y descenso de citoquinas antiinflamatorias. El tratamiento de la obstrucción de la vía aérea y de las infecciones respiratorias, el control de la inflamación y un adecuado soporte nutricional son claves para retrasar el daño pulmonar⁷.

La prevalencia de desnutrición entre los pacientes con FQ es elevada y se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad, independiente del grado de afectación pulmonar. Su génesis está motivada por un desequilibrio entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por tres factores¹:

- Aumento de las pérdidas: la pérdida de nutrientes en heces por la mala digestión o la absorción inadecuada es una causa conocida de desequilibrio energético. A pesar de la mejora de la potencia de las enzimas, muchos pacientes siguen con esteatorrea incluso aunque reciban las cantidades de suplementos enzimáticos que se consideran adecuadas. Alteraciones en el pH intestinal, en la secreción de sales biliares, cumplimiento inadecuado o incluso interferencias con el moco intestinal con propiedades físicas alteradas, pueden favorecer la mala absorción. Además, la diabetes relacionada con la FQ, si no se controla adecuadamente, puede aumentar las pérdidas calóricas por la glucosuria acompañante.

- Reducción de la ingesta: los pacientes con FQ son especialmente propensos a complicaciones que limitan la ingesta. La esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción intestinal distal, las alteraciones de la vía biliar extrahepática... también están relacionados con el bajo consumo calórico. Además, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por la anorexia y causan pérdida de peso aguda, y en estadios finales de la enfermedad pulmonar, la anorexia crónica es una característica constante.

- Aumento de los requerimientos: el gasto energético basal de los pacientes con FQ está aumentado. La enfermedad pulmonar junto con las sobreinfecciones, la inflamación crónica asociada con liberación de citocinas, y el aumento del trabajo respiratorio, aumentan el metabolismo basal.

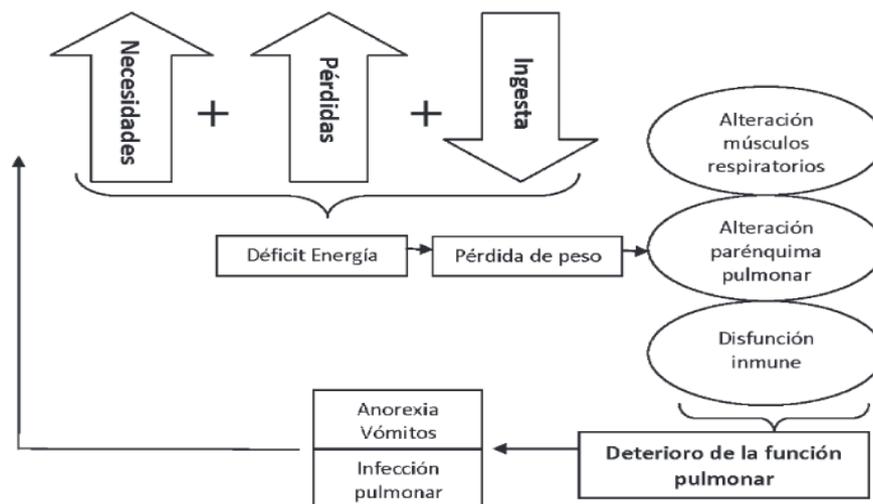


Ilustración 3. Patogénesis de la malnutrición en la FQ⁸

La interacción entre nutrición y función pulmonar, por tanto, posee gran relevancia en la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia de estos pacientes. La intervención nutricional, además de mejorar los parámetros nutricionales, podría enlentecer la disminución progresiva de la función pulmonar¹.

2.7 PRONÓSTICO

Durante las últimas cuatro décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, y ha pasado de ser una enfermedad “propia de niños y mortal”, a convertirse en una enfermedad “crónica y multisistémica”. Estos pacientes están incrementando su calidad y esperanza de vida de forma progresiva, por múltiples factores entre los que destacan: la mejora del diagnóstico tanto en edad pediátrica (por la mayor sensibilización así como por el cribado neonatal) como adulta (con un mayor diagnóstico de formas más leves con menor afección), el tratamiento integral en unidades de FQ, los avances en la terapia antibiótica, correcto seguimiento nutricional...¹

Con los conocimientos actuales, se considera que un recién nacido en los años 90, tiene una esperanza de vida de, como máximo, aproximadamente, unos 40 años².

2.8 PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos de las series omega-3 y omega-6 son los ácidos grasos poliinsaturados más abundantes en los mamíferos. Sus precursores, los ácidos alfa-linolénico (ALA) y linoleico (LIN) respectivamente, se consideran ácidos grasos esenciales (AGE) porque el organismo los requiere para su normal funcionamiento y no se pueden sintetizar endógenamente, sólo se pueden adquirir a través de la alimentación⁹.

	OMEGA-3	OMEGA-6
AGPI esenciales	Ácido alfa-linolénico (ALA)	Ácido linoleico (LA)
AGPI no esenciales	Ácido eicosapentaenoico (EPA)	Ácido gamma-linolénico (GLA)
	Ácido docosahexaenoico (DHA)	Ácido araquidónico (AA)

Ilustración 4. Ácidos grasos poliinsaturados⁹.

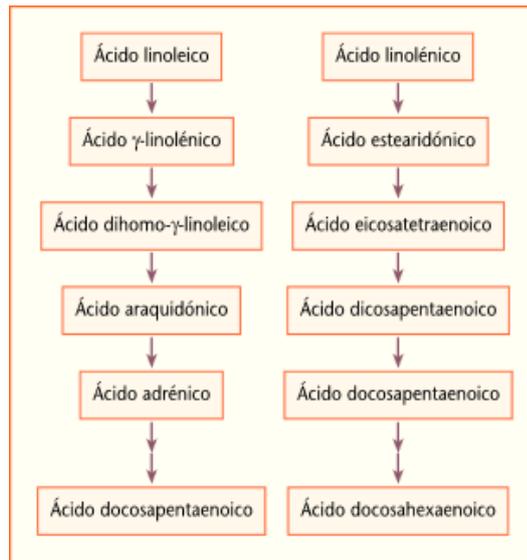


Ilustración 5. Síntesis de los ácidos grasos poliinsaturados⁹.

Los AG se utilizan como sustrato energético pero también son un componente estructural de ciertos tejidos, formando parte de membranas celulares, interviniendo en el transporte de sustancias, en la actividad de enzimas y señalización intracelular... Así mismo, participan en el proceso de la inflamación⁹.

La actividad antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3 se explica a través de la síntesis de prostaglandinas (PG). Sin las cantidades adecuadas de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido gammalinolénico (GLA) se reducirá la producción de las PG del tipo 1 y 3 (PG antiinflamatorias). Sin un balance correcto entre los ácidos grasos omega-3 y omega-6, aumentará la producción de las PG del grupo 2 (proinflamatorias). De este modo, un incremento en el consumo de ácidos grasos omega-3 aumentará la producción de PG antiinflamatorias⁹.

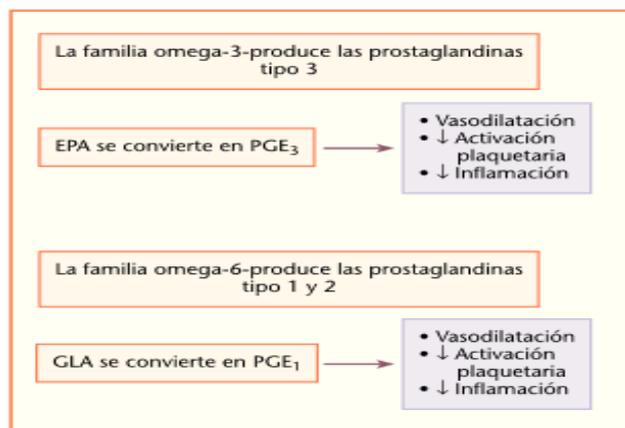


Ilustración 6. Efectos de las prostaglandinas⁹.

En pacientes con FQ es frecuente encontrar cantidades anormales de ácidos grasos esenciales en suero, plasma y membranas celulares de los tejidos. Se objetivan (respecto a la población general) valores reducidos de ácido linoleico (LIN), así como de ácido docosahexaenoico (DHA). La malabsorción por insuficiencia pancreática exocrina, la desnutrición, el incremento de la peroxidación lipídica, y posiblemente, la existencia de un defecto intrínseco en el metabolismo de los ácidos grasos, asociado al del gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ, pueden ser factores causantes de estos hallazgos. Además, de forma concomitante, parece haber un metabolismo acelerado del ácido araquidónico (AA), que es el mayor sustrato para la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, lo que podría contribuir a la fisiopatología de la FQ¹.

El aumento de LIN y de DHA y la reducción de los niveles de AA en suero (con una disminución asociada del cociente AA/DHA), podrían suponer una mejoría en los parámetros inflamatorios, clínicos y espirométricos. El descenso de las citoquinas proinflamatorias podría reducir la cantidad de moco, la quimiotaxis y activación de los neutrófilos y la respuesta inflamatoria, vaso y bronocostrictora.

Los AG omega-3, al competir por las mismas elongasas y desaturasas que los de la serie omega-6, favorecerían la liberación de eicosanoides menos proinflamatorios. Además, la inhibición de la liberación de AA por la fosfolipasa A2 (que parece estar incrementada en pacientes con FQ), podría reducir la respuesta inflamatoria y el recambio acelerado de los AG de la serie omega-6. Así mismo, el descenso en los niveles de AA en suero, y posiblemente en la vía respiratoria, podría incrementar el óxido nítrico de la vía aérea (que está descendido o normal en la FQ y tiene propiedades antimicrobianas). Por último, podría haber un aumento en la liberación de resolvinas, docosatrienos y neuroprotectinas que participan en la fase de resolución de la inflamación⁷.

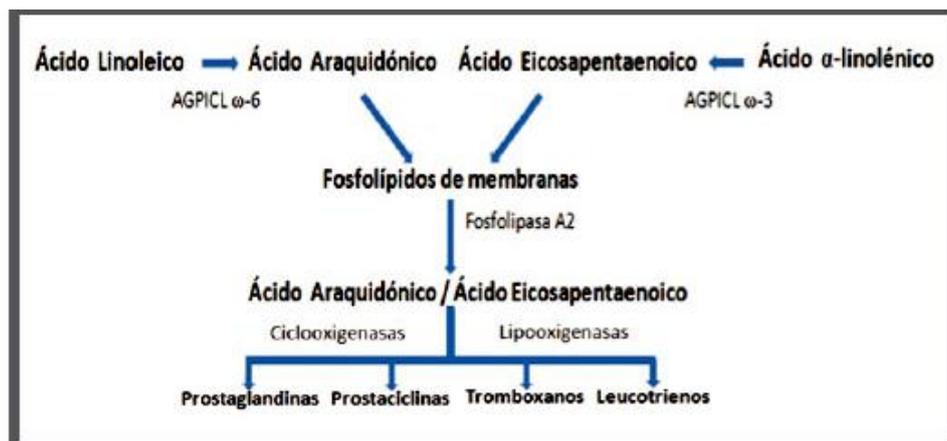


Ilustración 7. Bioconversión de ácidos grasos⁹.

En estudios recientes se ha observado que la afectación pulmonar de la FQ juega un importante papel en el desarrollo de un perfil de ácidos grasos anormal, de modo que tras un trasplante pulmonar en estos pacientes, la evolución tiende hacia la normalización de estos niveles. La etiología todavía es desconocida¹⁰.

Se ha demostrado que es posible modificar el perfil de ácidos grasos en plasma con suplementación oral de algunos de ellos, y en algunos casos, se producen mejorías en parámetros nutricionales, bioquímicos o espirométricos, a corto plazo. No obstante, su repercusión en la evolución de los pacientes en cuanto a morbilidad es un tema que no está evaluado convenientemente y se necesitan más estudios bien diseñados y a largo plazo. Por ello, en la actualidad, no se puede recomendar el consumo de suplementos farmacológicos, sino más bien la ingesta de estos ácidos grasos en el contexto de la dieta habitual¹.

2.9 SITUACIÓN ACTUAL

The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) señala explícitamente en sus guías clínicas la importancia de una buena nutrición como pieza clave a tener en cuenta para mejorar la supervivencia y calidad de vida de niños y adultos afectados de fibrosis quística¹¹.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar los niveles de ácidos grasos esenciales en una cohorte de pacientes con fibrosis quística y evaluar si existe asociación entre el estado de suficiencia/insuficiencia de ácidos grasos esenciales y la función pulmonar.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudio descriptivo general de la cohorte de pacientes con fibrosis quística.
- Estudio descriptivo nutricional de la cohorte de pacientes con fibrosis quística.
- Estudio descriptivo de la función pulmonar de la cohorte de pacientes con fibrosis quística.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con fibrosis quística. Esta cohorte está formada por 40 pacientes en seguimiento por la Unidad de Fibrosis Quística de Adultos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre los años 2010-2017.

Mediante la revisión de la historia clínica electrónica se han obtenido datos demográficos como la edad, el sexo y el estado vital actual (vivo/fallecido). También se han recogido otras variables como el patrón de mutaciones genéticas relacionadas con la fibrosis quística, datos de analíticas sanguíneas (creatinina, glucosa, hemoglobina glicosilada, sodio, colesterol total y fracciones lipídicas LDL y HDL, albúmina, hemoglobina, hematocrito, ferritina, ácido fólico, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, niveles de vitaminas A, D, E y K, niveles de inmunoglobulinas G, A y M, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, GGT y bilirrubina). Así mismo, se han tomado los valores de los niveles de ácidos grasos medidos en sangre mediante cromatografía de ácidos grasos: porcentaje en plasma de ácido linoleico, gamma linolénico, eicosatrienoico, DHA, AA, EPA y AG omega 6/ AG omega 3.

A través de la revisión de la historia clínica endocrinológica en papel, se han rescatado datos sobre peso, altura, masa magra, masa grasa, metabolismo basal, tratamiento con insulina, Kreon (enzimas pancreáticas), Ursochol (ácido ursodesoxicólico), Auxina (vitamina A y E) y Aquadeks (suplemento multivitamínico específico para FQ).

De la historia clínica de Neumología en papel, se han tomado datos sobre trasplante pulmonar y espirometría: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) e índice de Tiffeneau (FEV1/FVC). También se han recogido el número de ingresos por motivos respiratorios a lo largo de la vida de cada paciente (revisando los informes de alta físicos y electrónicos), las reagudizaciones respiratorias en el último año de vida en los fallecidos y en el 2016 en los que permanecen con vida (considerando como reagudización respiratoria las ocasiones en las que los pacientes acudían a su médico de atención primaria o a urgencias o a las consultas de neumología, refiriendo clínica de infección de vías respiratorias), los ciclos

de antibióticos en el último año de vida de los fallecidos y en el 2016 en los que permanecen con vida (tomándose los datos de las prescripciones antibióticas recibidas durante sus reagudizaciones respiratorias de dicho año) y el microorganismo responsable (asumido como aquél más prevalente entre los presentes en los diferentes cultivos de esputo de las reagudizaciones respiratorias del último año).

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS 15.0 para Windows. Los rangos de normalidad de las variables de la analítica sanguínea se han considerado como aquellos establecidos por el laboratorio de bioquímica y hematología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. El IMC ha sido descrito utilizando la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS): bajo peso ($<18.5 \text{ kg/m}^2$), normopeso ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($>30 \text{ kg/m}^2$). El aclaramiento de creatinina ha sido calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault: $[(140\text{-}edad) \times \text{Kg de peso}] / 72 \times \text{creatinina}$, $\times 0.85$ si es mujer. La definición de anemia ha sido tomada de la OMS (valores de hemoglobina menores de 13g/dL en hombres y menores de 12 g/dL en mujeres). Para establecer si existe buen control de la DM se han usado los objetivos de control metabólico establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2017: una hemoglobina glicosilada menor del 7 % es definida como buen control. La existencia de patrón obstructivo respiratorio ha sido asumida como índice de Tiffeneau inferior al 70%. El grado de severidad de la obstrucción al flujo aéreo se ha clasificado en función del valor de FEV1: Grado I (leve), 80% ; grado 2 (moderado), $50\text{-}80\%$; grado 3 (grave), $30\text{-}50\%$; grado 4 (muy grave), 30% .

Se han utilizado estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión y se ha realizado un análisis bivalente, utilizando T-student para muestras independientes cuando se ha analizado una variable cuantitativa paramétrica con una categórica con dos categorías; ANOVA cuando se trataba de una variable cuantitativa paramétrica con una categórica de más de dos categorías, y el coeficiente de Pearson para variables cuantitativas paramétricas. El test utilizado para determinar la normalidad de las variables cuantitativas fue Kolmogorov Smirnov.

Se han realizado búsquedas de otros estudios de investigación acerca de la relación entre fibrosis quística y ácidos grasos esenciales, en PubMed, un sistema de búsqueda de libre acceso a la base de datos de MEDLINE.

5. RESULTADOS

5.1 Estudio descriptivo general de la muestra

La muestra estuvo formada por un total de 40 pacientes afectados de fibrosis quística, con predominio del sexo femenino (57.5%) frente al masculino (42.5%). El 50% de ellos se encuentran en la franja de edad comprendida entre los 20 y los 30 años, mientras que el 25% lo hace entre los 30-40 años, el 15% son menores de 20 años, y el 10% mayores de 40 años. El 82.5% de los pacientes estudiados permanecen con vida en el momento actual, mientras que el 17.5% de ellos fallecieron entre los años 2010 y 2017.

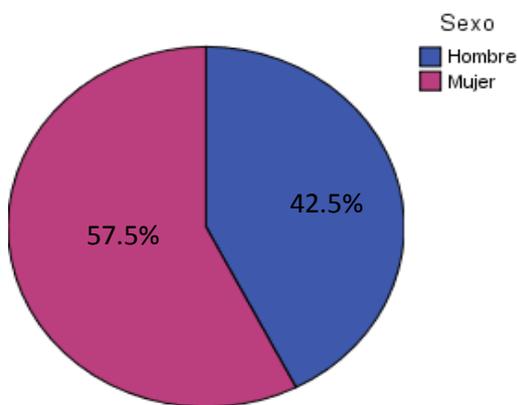


Gráfico 1. Distribución por sexo

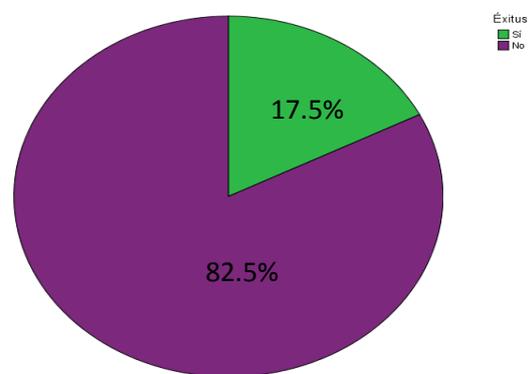


Gráfico 2. Éxito

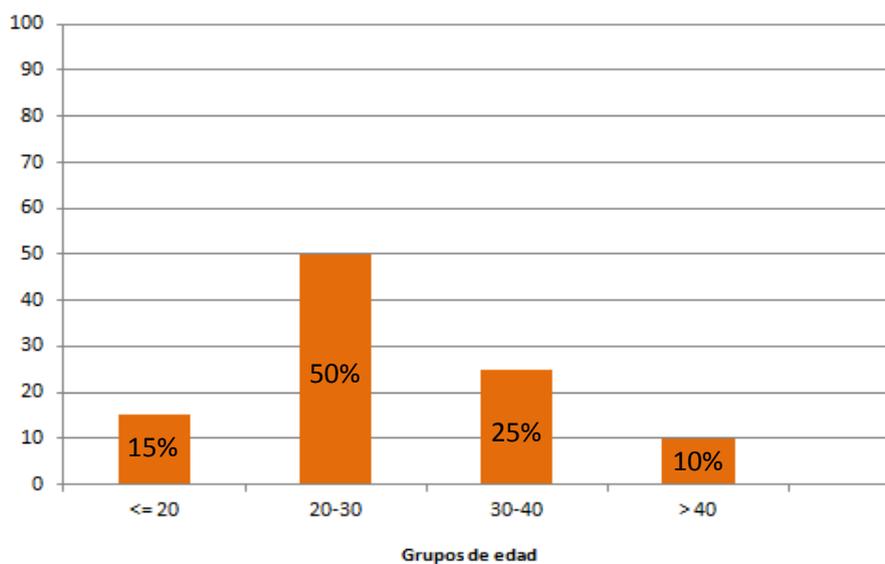


Gráfico 3. Distribución por edad

El genotipo más frecuente entre estos sujetos es la homocigosis para el alelo FDelta508 (12.5%), seguido de la heterocigosis FDelta508/N1303K (7.5%).

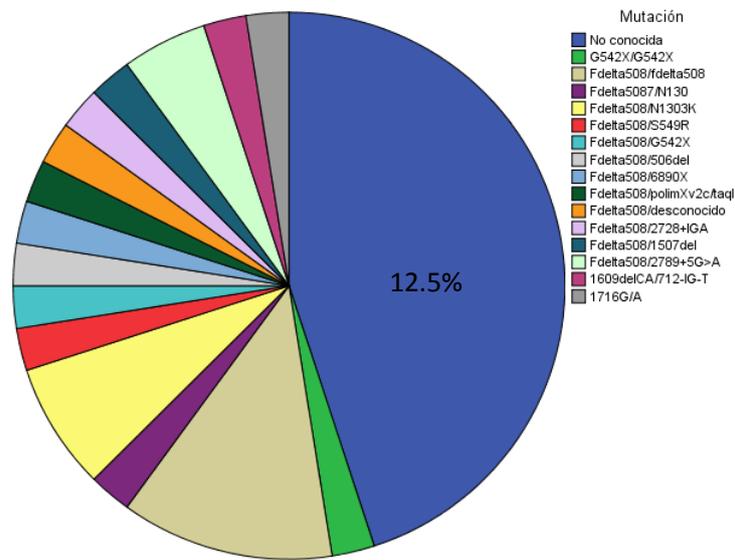


Gráfico 4. Mutaciones responsables de la FQ

Un 47.5% de los individuos sufren diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ), siendo todos ellos insulino dependientes. Atendiendo a los valores de hemoglobina glicosilada, el 77.8% presenta un buen control metabólico. Un 90% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática exocrina (IPE).

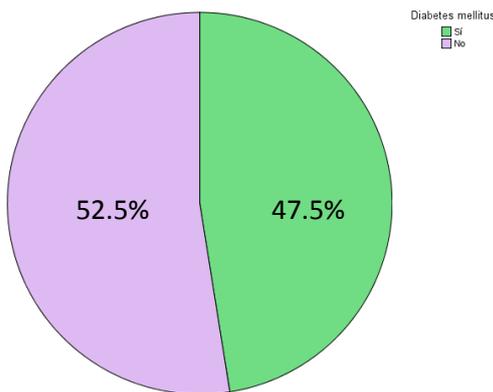


Gráfico 5. Diabetes relacionada con la FQ

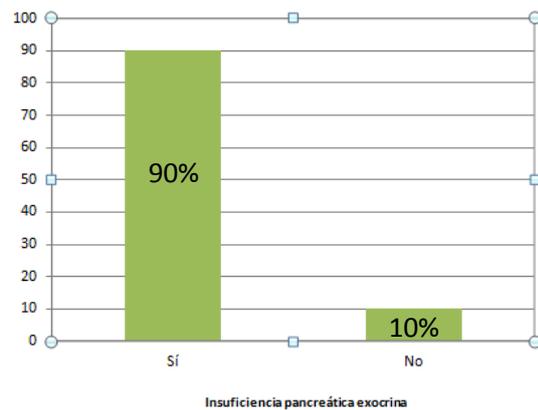


Gráfico 6. IPE

La función renal permanece conservada en un 80% de la muestra, levemente disminuida en un 12.5% y moderadamente disminuida en un 7.5% de ellos. La función hepática está conservada (92%). La natremia se encuentra en rango normal en el 90% de ellos.

Número de pacientes	40
Sexo (Hombres/Mujeres)	42.5%/57.5%
Edad (años)	28.4 ± 9.5
Vivos/Fallecidos	82.5%/17.5%
Diabetes relacionada con la FQ (Sí/No)	47.5%/52.5%
Hb glicosilada (%)	6.5 ± 2.05
Buen control metabólico (Sí/No)	77.8%/22.2%
IPE (Sí/No)	90%/10%

Tabla 1. Características generales de la muestra

5.2 Estudio nutricional de la muestra

El 67.5% de la muestra presenta un IMC normal, mientras que un 27.5% de ellos presenta bajo peso y un 5% sobrepeso. La media del IMC es de 20, con una desviación estándar de $\pm 3 \text{ kg/m}^2$.

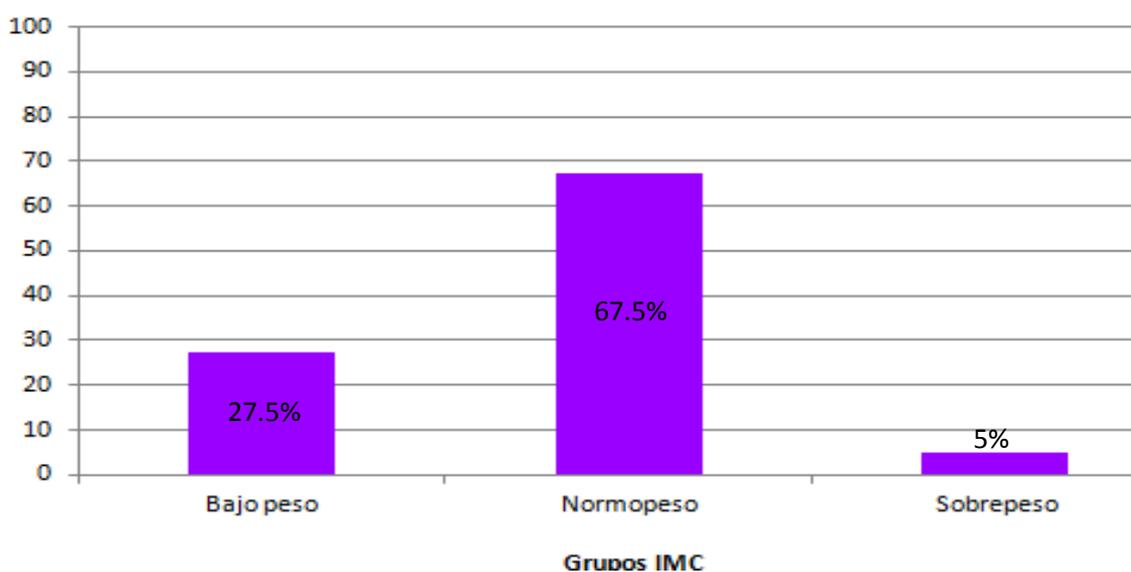


Gráfico 7. Distribución del IMC

Los niveles de albúmina son normales en un 85% de los pacientes, existiendo hipoalbuminemia en el 15% restante. Sólo un 12.5% presentaban anemia leve.

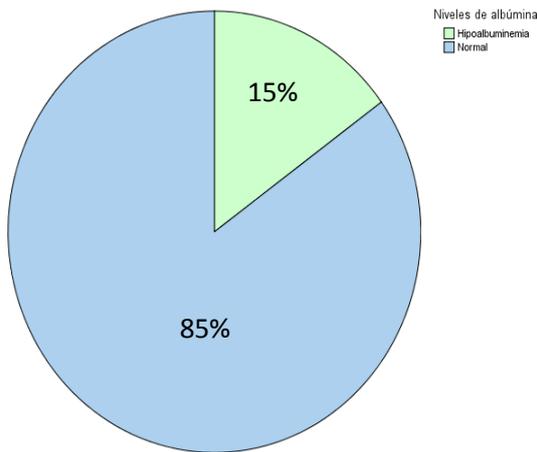


Gráfico 8. Niveles de albúmina

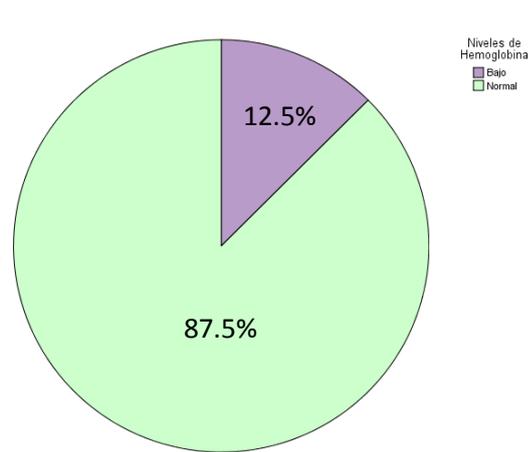


Gráfico 9. Niveles de hemoglobina

Los niveles de colesterol total son normales en el 70% de la muestra, en un 17.5% de los casos está elevado, y en un 12.5% bajo. Los niveles de colesterol LDL se sitúan dentro del rango de la normalidad en el 69.2%, normal-alto en el 23.1%, y alto en el 7.7% de los casos. Los niveles de colesterol HDL son normales en el 84.6% de los pacientes.

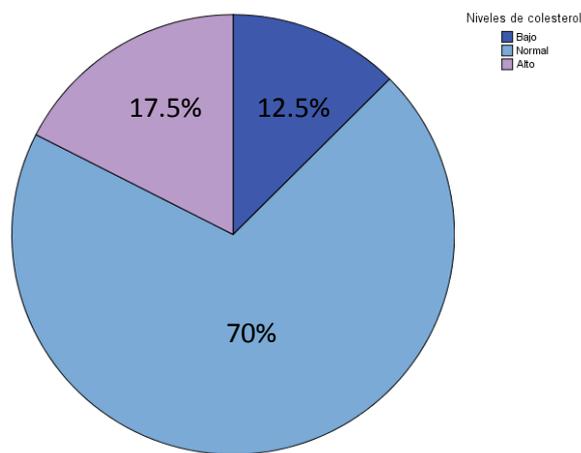


Gráfico 10. Niveles de colesterol total

Los valores de ferritina son normales en el 83.3% de los pacientes, y los niveles de ácido fólico están dentro de los límites de la normalidad en el 75%.

La vitamina A presenta unos niveles reducidos en el 84% de los pacientes mientras que la mayoría de los sujetos presentan niveles normales para vitamina D, E y K.

En cuanto a los niveles de inmunoglobulinas (Ig): la IgA presenta niveles normales en el 70.4% de los casos, la Ig G está normal en el 96.3% y la Ig M presenta niveles adecuados en el 74.1%.

El 90% de los sujetos están en tratamiento con Kreon por padecer insuficiencia pancreática exocrina. El 72,5% de los pacientes consumen Ursochol. El 65% toman suplementos de Aquadeks. El 62.5% de la muestra está recibiendo Auxina A+E.

En lo que concierne a los ácidos grasos en sangre: los niveles de ácido linoleico, gamma linolénico, eicosatrienoico y EPA son normales en el 100% de los pacientes. Los niveles de AA están elevados en el 50% de los pacientes, normales en el 45.8% y bajos en el 4.2% de ellos. Los valores de DHA están disminuidos en el 70.8% de los sujetos y normales en el 29.2% de ellos. El cociente entre AG omega 6 y AG omega 3 presenta valores superiores a los normales en el 83.3% de la muestra y normales en el 16.7% de ella.

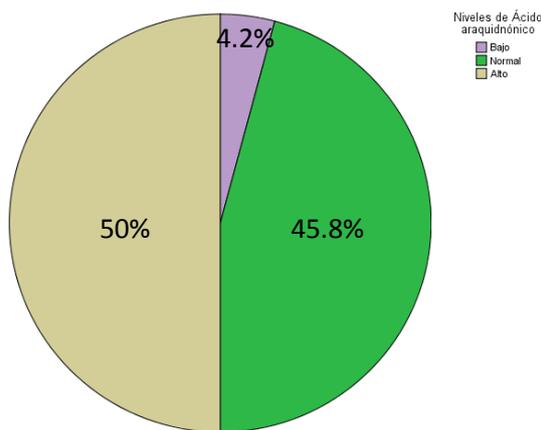


Gráfico 11. Niveles AA

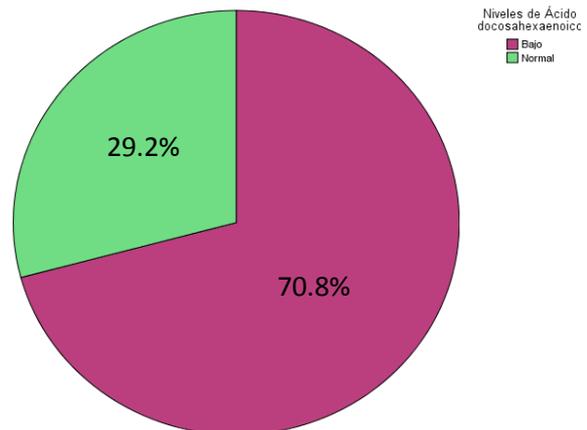


Gráfico 12. Niveles DHA

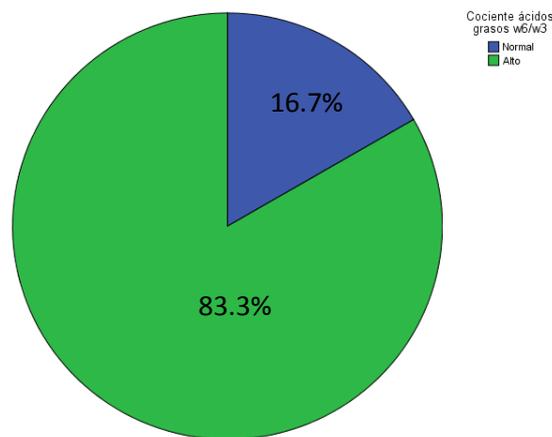


Gráfico 13. Niveles cociente w6/w3

IMC (kg/m ²)	20 ± 3
Albúmina (g/dL)	4.05 ± 0.5
Hb (g/dL)	14.1 ± 1.7
Colesterol total (mg/dL)	160.6 ± 50.8
LDL (mg/dL)	88.1 ± 44.6
HDL (mg/dL)	50.9 ± 19.9
Suplemento con Kreon (Sí/No)	90%/10%
Suplemento con Ursochol (Sí/No)	72.5%/27.5%
Suplemento con Aquadeks (Sí/No)	65%/35%
Niveles de ácido graso linoleico (%)	26.5 ± 4.2
Niveles de ácido graso linolénico (%)	0.5 ± 0.2
Niveles de ácido graso eicosatrienoico (%)	1.9 ± 0.4
Niveles de ácido graso DHA (%)	1.7 ± 0.6
Niveles de ácido graso EPA (%)	0.6 ± 0.3
Niveles de ácido graso AA (%)	8.1 ± 1.9
Niveles cociente AG w6/w3 (%)	5 ± 1.9

Tabla 2. Características nutricionales de la muestra.

5.3 Estudio de la función pulmonar

Atendiendo al índice de Tiffeneau se observa un patrón espirométrico normal en el 65% de los pacientes y obstructivo en un 35% de ellos. Entre los que presentan obstrucción, el 55% lo hacía de forma moderada, el 27.5% de forma grave, el 15% leve y el 2.5% muy grave. El 15% de los pacientes han sido sometidos a trasplante pulmonar.

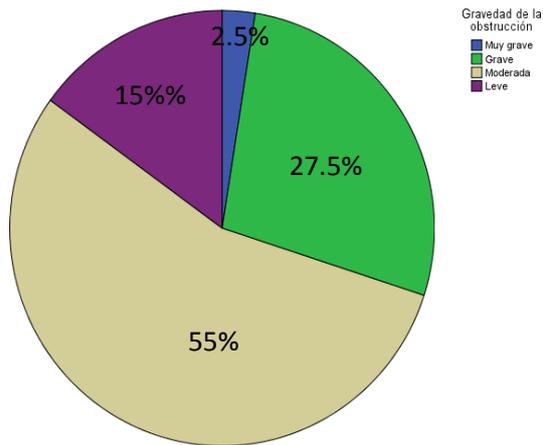


Gráfico 14. Grado de obstrucción respiratoria

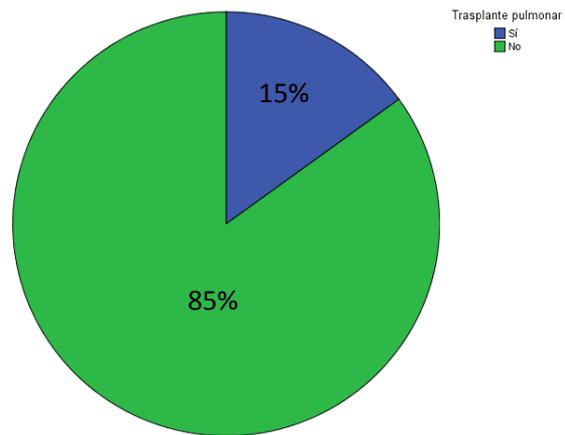


Gráfico 15. Trasplante pulmonar

En cuanto al microorganismo responsable de la reagudización, en un 57.5% de los casos está implicado el *Staphylococcus Aureus*, en un 22.5% la *Pseudomonas Aeruginosa*, en un 5% la *Moraxella Catharralis* y en el 15% restante participaban otros gérmenes diferentes a estos.

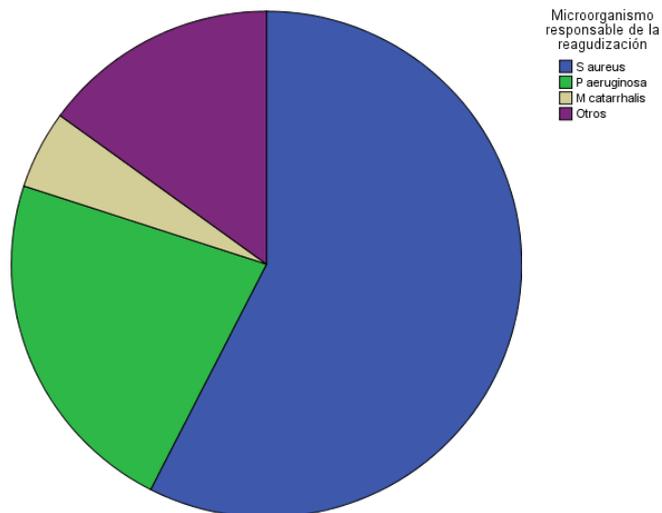


Gráfico 16. Microorganismo responsable de la reagudización respiratoria

En relación al número de hospitalizaciones a lo largo de toda su vida, se ha visto que la mediana era de 3. La mediana del número de reagudizaciones y ciclos de antibioterapia en el último año es de 2.

La PCR está elevada en el 92.3% de los sujetos y la VSG presenta valores normales en el 65.6% de ellos.

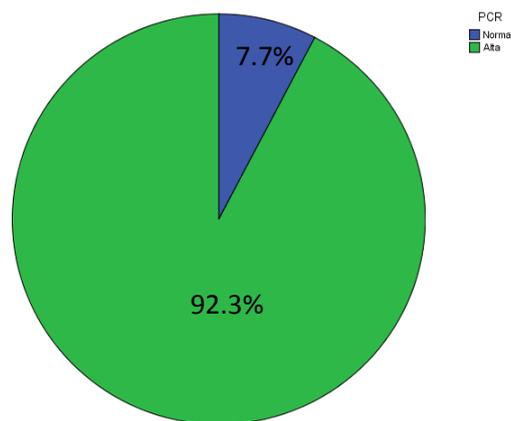


Gráfico 17. Niveles de PCR

Trasplante pulmonar (Sí/No)	15%/85%
FCV (%)	76.2 ± 19.7
FEV1 (%)	60.9 ± 18.2
Índice de Tiffeneau (%)	72.5 ± 12.7
Obstrucción respiratoria (Sí/No)	35%/65%
Hospitalizaciones por causa respiratoria	3.6 ± 4
Reagudizaciones respiratorias en el último año	2.1 ± 1.6
Ciclos de antibiótico en el último año	2.3 ± 2
PCR (mg/dL)	1.8 ± 2.8

Tabla 3. Características de la muestra a nivel respiratorio

5.4 Relación de los niveles de ácidos grasos esenciales, estado nutricional y función pulmonar

En la muestra analizada, no existen diferencias de medias de los diferentes ácidos grasos en función del sexo. Ocurre lo mismo con la edad, a excepción del AA, con el que existen diferencias estadísticamente significativas según el grupo de edad al que pertenezcan los pacientes. Se trata de una correlación significativa, positiva y lineal, es decir, a mayor edad, mayor es el nivel de AA en plasma ($r=+0.5$; $p 0.006$). Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ácidos grasos entre los pacientes que han fallecido y los que no.

En cuanto a la relación entre valores de ácidos grasos e IMC, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al ácido linolénico, LIN, eicosatrienoico y el cociente w6/w3. Sin embargo, los niveles de DHA ($r +0.4$; $p 0.019$), de AA ($r +0.4$; $p 0.027$) y de EPA ($r +0.5$; $p 0.011$) tienen una correlación significativa y lineal con el IMC. Esta correlación es positiva, es decir, a mayor IMC, mayores son los niveles de estos ácidos grasos.

En relación a la albuminemia, sí que existe relación estadísticamente significativa entre los niveles de DHA y los de esta proteína, encontrando niveles más elevados de DHA en los pacientes con albuminemia normal (media DHA 1.87 en pacientes con albúmina normal vs 1 en hipoalbuminemia; $p 0.019$). En el grupo de pacientes con hipoalbuminemia se objetivan niveles más elevados del cociente w6/w3 (media 6.8 vs 4.7 en pacientes con albúmina normal; $p 0.042$) y niveles más reducidos de linoleico (media 27.4 vs 22 en pacientes con albúmina normal; $p 0.016$). El resto de ácidos grasos no muestran asociación con los valores de albúmina en sangre.

En lo que concierne a la anemia, existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de DHA, de LIN y el cociente w6/w3, en función de si el paciente está anémico o no. Se observan valores más elevados de DHA en los pacientes no anémicos (1.87 vs 1.01; $p 0.019$), y valores más elevados de w6/w3 (6.8 vs 4.7; $p 0.042$) y más descendidos de LIN (22 vs 27; $p 0.016$) en los anémicos. Todos los ácidos grasos son independientes de los valores de colesterol, natremia y función renal.

En lo que concierne a la diabetes, no existen diferencias en los niveles de ningún ácido graso en dependencia de si el paciente es diabético o no, así como tampoco se relaciona con el buen o mal control de los pacientes diabéticos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina sí que aparecen niveles más bajos de LIN (26 vs 32.5 en aquellos que no la presentan; $p 0.034$).

No existe relación estadísticamente significativa entre los niveles de ácidos grasos en plasma y la condición de trasplantados pulmonares o no. Los niveles de ácidos grasos son indiferentes de si el paciente presenta o no patrón obstructivo espirométrico y del grado de obstrucción.

Aparecen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las medias del IMC en función del grado de obstrucción del paciente. Así pues, se observan niveles de IMC menores en aquellos pacientes que presentan importante deterioro de la función pulmonar (media de IMC 16 en pacientes con obstrucción muy grave vs 21 en pacientes con grado de obstrucción leve; $p=0.018$).

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de DHA en función de si los pacientes presentan niveles dentro de la normalidad o elevados de PCR. Los niveles de DHA y los de PCR tienen una correlación significativa y lineal, pero negativa, es decir, a medida que aumenta la PCR disminuyen los valores de DHA ($r=-0.6$ $p=0.009$). El resto de valores de ácidos grasos son independientes de la PCR.

No se ha encontrado relación entre los niveles de ácidos grasos y el número de hospitalizaciones o ciclos de antibióticos. Sin embargo, sí que existe una correlación significativa, lineal y negativa entre los valores de DHA y el número de reagudizaciones respiratorias, es decir, a medida que disminuyen los valores de DHA aumentan las reagudizaciones ($r=-0.4$; $p=0.046$).

6. DISCUSIÓN

Este estudio apoya la hipótesis de que un buen estado nutricional se relaciona con unos niveles adecuados de ácidos grasos esenciales en plasma, con predominio de la serie omega-3 frente a la omega-6, y por consiguiente un balance de citoquinas favorable hacia aquellas antiinflamatorias. Mientras que un estado nutricional deficiente se asocia con alteraciones en las proporciones de ácidos grasos en plasma, con un desbalance en el cociente $w6/w3$, a favor de los AG $w6$, y por tanto con predominio de las citoquinas proinflamatorias.

Debido a la hipótesis de que una dieta rica en ácidos grasos omega 3 pudiera tener efectos antiinflamatorios beneficiosos para la evolución de la fibrosis quística, en Cochrane se realizó una revisión de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados hasta 2011 en pacientes con FQ¹², comparando aquellos a los que se les administraban suplementos de ácidos grasos $w3$ frente a los que tomaban placebo. La revisión encontró que la suplementación regular de ácidos omega 3 podría suponer algunos beneficios para los pacientes con fibrosis quística, aunque la evidencia es insuficiente para concluir firmemente o recomendar el uso de estos suplementos de forma rutinaria. Se requieren estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados y a largo plazo para intentar poder determinar si existen efectos terapéuticos significativos, la dosis y la duración del tratamiento y para valorar si pudiera haber influencia de los beneficios en relación con el momento evolutivo de la enfermedad¹². Se sugiere también que la suplementación con DHA podría tener un papel relevante a la hora de mitigar la inflamación a nivel respiratorio, pero sin embargo, de nuevo, se requieren estudios de mayor potencia¹³. El presente trabajo apoyaría esta idea ya que en él existe relación estadísticamente significativa entre los valores de DHA y PCR, así como con el número de reagudizaciones respiratorias. De esta manera, niveles más descendidos de DHA se asocian a elevación de PCR y a un aumento del número de reagudizaciones respiratorias.

El IMC se considera la variable pronóstica más importante en los pacientes con FQ¹¹. De esta manera, la insuficiencia ponderal se asocia a mayor morbimortalidad. En lo que se refiere a la función pulmonar, en este trabajo se observa la existencia de

diferencias significativas en cuanto a las medias del IMC en función del grado de obstrucción del paciente. Así pues, se observan niveles de IMC menores en aquellos pacientes que presentan importante deterioro de la función pulmonar.

En relación a la intervención nutricional en la FQ, se han observado aumentos en la ingesta calórica y los valores de IMC, así como el mantenimiento de la función pulmonar durante el periodo de consejo nutricional⁸. El aspecto nutricional debe ser una parte fundamental del tratamiento de estos pacientes. Los requisitos nutricionales deben revisarse periódicamente para adaptar las pautas a sus cambiantes necesidades clínicas y psicosociales. El seguimiento de dietas variadas y equilibradas es una herramienta imprescindible para la mejora de la calidad y esperanza de vida.

Existe un estudio del año 2013 que señala que el trasplante pulmonar normalizaría los niveles de ácidos grasos en estos sujetos¹⁰. Como limitaciones de este estudio se puede señalar el reducido tamaño muestral (11 pacientes), y que los niveles de ácidos grasos en la cohorte de pacientes seleccionados solamente fueron medidos tras el trasplante pulmonar, sin existir comparativa con los niveles previos al trasplante. En el presente trabajo no se ha podido demostrar que el trasplante pulmonar modifique el perfil de ácidos grasos en sangre.

En el año 2010 se publicó un artículo en la revista Archivos de Bronconeumología⁷, en el que tras un año de suplementación con bajas dosis de AG w3 y AG w6 a una cohorte de 17 pacientes afectados de fibrosis quística, se observó una reducción en el número de reagudizaciones respiratorias, así como en el número de ciclos de antibióticos. Además se observó un incremento estadísticamente significativo de la FVC y del FEV1. Sin embargo, en el presente trabajo no se ha objetivado relación entre el perfil de ácidos grasos en sangre y la presencia o no de obstrucción respiratoria ni con el grado de ella.

El desequilibrio entre las citoquinas antiinflamatorias y las proinflamatorias es clave en la patogenia de la afectación pulmonar en estos pacientes. La PCR, como marcador inflamatorio, nos permite valorar el grado de inflamación. En este trabajo se ha observado que el 92.3% de los sujetos presentaban valores elevados, y que además, éstos se relacionaban con mayor número de reagudizaciones respiratorias. Sin

embargo, es llamativo que la VSG en estos pacientes, permanece en valores normales en el 65.6% de ellos. Si bien es cierto, que en la literatura el parámetro inflamatorio analítico usado es la PCR², no deja de ser un hallazgo al menos peculiar.

Durante los últimos años se han observado cambios epidemiológicos de los patógenos relacionados con las infecciones respiratorias de las personas con FQ. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* siguen siendo los microorganismos más frecuentes, pero *Streptococcus pneumoniae*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* sp, micobacterias no tuberculosas y virus, se postulan como patógenos de importancia creciente². En este sentido, el presente estudio reafirma el hecho de que los principales agentes responsables de las reagudizaciones respiratorias en nuestro medio son el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*.

A modo de síntesis, cabe resaltar que este trabajo reafirma la idea de que un adecuado estado nutricional condiciona niveles adecuados de ácidos grasos esenciales, y por consiguiente un menor número de reagudizaciones respiratorias. Se debe realizar un asesoramiento regular para identificar aquellos con riesgo de problemas nutricionales incluso antes de que aparezcan. Un soporte nutricional agresivo debería ser iniciado de forma temprana y ser monitorizado para alcanzar un buen estado nutricional^{14,15}.

La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral (40 pacientes), justificado por la baja incidencia de esta enfermedad. Este hecho repercute en el potencial estadístico, de manera que es posible que no se haya obtenido algún resultado que podría haber sido estadísticamente significativo con un tamaño muestral mayor. Sin embargo, cabe remarcar que dicho tamaño muestral no es despreciable en relación a los usados en otros estudios revisados^{7,10}. Al tratarse de un estudio retrospectivo presenta las limitaciones típicas de este diseño, como son los datos perdidos por no quedar recogidos en la historia clínica (tales como algún valor analítico o antropométrico).

Se necesita realizar estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados con un número suficiente de pacientes que permitan establecer conclusiones basadas en la evidencia.

7. CONCLUSIONES

- 1- Un buen estado nutricional se relaciona con niveles más elevados de DHA (que pertenece a la familia $\omega 3$ y por tanto se encarga de la síntesis de las citoquinas antiinflamatorias).
- 2- Alteraciones nutricionales (hipoalbuminemia y anemia) se asocian a niveles más descendidos de LIN y más elevados del cociente $\omega 6/\omega 3$, predominando por tanto la síntesis de citoquinas proinflamatorias en estos pacientes.
- 3- No se ha podido demostrar que el trasplante pulmonar se asocie con un perfil de ácidos grasos en sangre optimizado.
- 4- No se ha objetivado relación entre el perfil de ácidos grasos en sangre y la presencia o no de obstrucción respiratoria.
- 5- El descenso en los niveles de DHA en sangre se asocia con elevación en las cifras de PCR y con aumento del número de reagudizaciones respiratorias.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Olveira G, Laínez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con fibrosis quística. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(5):326-334
2. Asensio O, Bosque M, De los Ríos A, Montón C, Espasa M. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral.* 2012;16(2):156-169
3. Escobar H, Sojo A. Fibrosis Quística. Protocolos diagnósticos y terapéuticos. *Gastroenterol.* 2012: 99-109
4. Guarner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(2):29-32
5. Sánchez-Solis M, Vázquez C, Gartner S, Salcedo A, Antelo MC, Cobos N et al. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 2009;50:625-634
6. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(4):146-150
7. Olveira G, Olveira C, Acosta E, Espíldora F, Garrido-Sánchez L, García-Escobar E et al. La suplementación con ácidos grasos mejora parámetros respiratorios, inflamatorios y nutricionales en adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(2):70-77
8. López-Legarrea P, Martínez A. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. *Nutr clin diet hosp.* 2010;30(2):13-19
9. Aires D, Capdevila N, Segundo MJ. Ácidos grasos esenciales. Su influencia en las diferentes etapas de la vida. *Offarm.* 2005;24(4):96-102
10. Witters P, Dupont L, Vermeulen F, Proesmans M, Cassiman D, Wallemacq P et al. Lung transplantation in cystic fibrosis normalizes essential fatty acid profiles. *J Cyst Fibros.* 2013;12:222-228
11. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016:1-21
12. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Libr.* 2016;1:1-32
13. Nordgren T, Friemel T, Heires A, Poole J, Wyatt T, Romberger D. The omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid attenuates organic dust-induced airway inflammation. *Nutrients.* 2014;6(12):5434-5452

14. Solomon M, Bozic M, Mascarhenas MR. Nutritional issues in Cystic Fibrosis. Clinics in Chest Medic.2016;37(1):97-107
15. Aldámiz-Echevarría L, Prieto JA, Andrade F, Elorz J, Sojo A, Lage S et al. Persistence of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis despite nutritional therapy. Pediatr Res. 2009;66:585-589