



LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

E. Quintana Gallego.

Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones localizadas en el brazo largo del cromosoma 7. Se han descrito más de 1.000 mutaciones asociadas a esta enfermedad. La mutación más frecuente en la raza caucásica es la delección F508delta (70%). La FQ ha dejado de ser una enfermedad infantil, para ser una enfermedad que afecta a los adultos, debido al aumento de la supervivencia secundario al diagnóstico precoz, a los cambios introducidos en el tratamiento y a la creación de unidades multidisciplinarias específicas para su control. La FQ probablemente sea la enfermedad crónica donde la mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia ha sido más evidente en los últimos 25 años¹.

En general, los pacientes con FQ presentan diversa patología multiorgánica entre la que se incluye el deterioro de la función pulmonar, infecciones de repetición (pulmonares y de vías respiratorias altas), malabsorción por insuficiencia pancreática exocrina, pérdida de sal en el sudor, afectación hepatobiliar obstructiva e infertilidad masculina².

La FQ constituye la etiología más prevalente de patología pulmonar grave y progresiva de la infancia y es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad relacionada con el pulmón en adultos jóvenes³. El deterioro de la función pulmonar está vinculado a la instauración de un círculo inflamación-infección en la vía aérea de los enfermos. Se ha demostrado que incluso antes de que se produzca infección por microorganismos existe una respuesta inflamatoria⁴. Además, como consecuencia de las infecciones pulmonares, los neutrófilos se acumulan dentro de las vías respiratorias y producen enzimas proteolíticas y oxidantes que destruyen el pulmón. Se ha demostrado cierto beneficio en la disminución del deterioro progresivo de la función pulmonar con el tratamiento con antiinflamatorios⁵.

A partir de los años 60, diversos investigadores han documentado las alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales (AGE) en pacientes con FQ, incluyendo niveles elevados de ácido araquidónico (AA) en fluidos de lavados pulmonares, y niveles disminuidos de ácido docosahexanoico (DHA) y ácido linoleico ($\Omega 6$)^{6,7}. El AA regula poderosamente la respuesta inflamatoria, incrementando la migración de los neutrófilos a los tejidos afectados en niveles peligrosamente altos. A cambio, una actividad excesiva de neutrófilos conduce al daño del tejido y a la hipersecreción de moco y daña otros componentes del sistema inmune, destruyendo finalmente el pulmón. El DHA por otra parte, no provoca una respuesta inflamatoria y contribuye de forma positiva mejorando la fluidez y permeabilidad de la membrana. Por otro lado, la diferente composición de los ácidos grasos en sangre influye en la síntesis de ecosanoides.

Este patrón anómalo de los AGE ha sido observado tanto en pacientes con y sin insuficiencia pancreática, por lo que se sugiere que la deficiencia no vendría como consecuencia de la malaabsorción o desnutrición de estos enfermos, sino que la alteración en los niveles es en parte debido a defectos en el metabolismo de los ácidos grasos causado por las mutaciones del CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)⁸. Además, se conoce que las deficiencias de estos ácidos grasos esenciales son más intensas en los genotipos más severos y cuando de forma concomitante existe enfermedad hepática⁹.

En modelos animales, la deficiencia de AGE da lugar a aumento de las infecciones bacterianas al igual que en los pacientes con FQ en los que niveles subóptimos pueden ser los responsables de la mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias con *S. aureus* y *P. aeruginosa*¹⁰. Se ha sugerido que un aumento en la liberación de AA de las membranas celulares podría contribuir a la fisiopatología de la enfermedad⁹.

Recibido: 8 de diciembre de 2009. Aceptado: 11 de diciembre de 2009.

Dra. Esther Quintana Gallego
esther.quintana@telefonica.net

Algunos autores han encontrado una correlación entre los niveles de ácido linoleico y parámetros de función respiratoria con menor FEV₁. Por otro lado, las alteraciones en los niveles de los AGE podrían tener una relación con una baja densidad mineral ósea en niños con FQ¹².

Para investigar los desequilibrios en los ácidos grasos en FQ, Freedman et al¹³, desarrollaron varios experimentos con ratones con FQ. Primero, buscaron niveles alterados de AA y DHA en órganos afectados por FQ. El análisis de muestras de tejido de intestino delgado, pulmón y páncreas mostraron que los ratones con FQ incorporaban hasta tres veces más AA en sus membranas celulares que los no FQ, con la correspondiente menor proporción de DHA. Esta correlación sugiere una relación entre CFTR y la composición de ácidos grasos de las membranas celulares. A continuación, el equipo intentó corregir el desequilibrio a través de suplementos dietéticos. Cuando los ratones fueron alimentados con hasta el 0,5% de su peso corporal por día con DHA estabilizado, los niveles de ácido AA disminuían a niveles normales en páncreas y pulmón y los niveles de DHA aumentaban. Más aún, estos cambios en la composición de las membranas celulares afectaron la morfología de las células y los tejidos en el páncreas y en el intestino delgado. Mientras los ratones con FQ tenían los conductos pancreáticos agrandados y vello intestinal más largo (el vello intestinal son pequeñas protuberancias similares a dedos que cubre el interior del intestino y facilitan la digestión) que los normales, el suplemento dietético alteró la estructura de estos órganos, normalizándolos hacia el fenotipo normal.

Por todo lo expuesto, se ha sugerido que la suplementación exógena con ácidos grasos esenciales (DHA, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido gammalinoleico (GLA), entre otros) como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. Sin embargo, aún hoy en día, no disponemos de las pruebas suficientes para establecer conclusiones firmes o recomendar el uso sistemático de los suplementos de ácidos grasos y no se conoce ni la dosis ni el tiempo de administración. Las investigaciones realizadas hasta la fecha suelen tener un número escaso de enfermos y son muy heterogéneas en cuanto al tipo de suplementación (no utilizan siempre el mismo AGE), la dosis, el tiempo de duración, el diseño y las variables a estudio¹⁴⁻¹⁷.

En este número de la Revista Española de Patología Torácica, Acosta et al presentan un trabajo observacional y prospectivo para evaluar el efecto de la suplementación en la dieta de una combinación a

dosis bajas de ácidos grasos poliinsaturados en pacientes adultos con FQ. El estudio muestra unos resultados a largo plazo favorables en relación con una mejoría espirométrica, un descenso en el número de exacerbaciones y de la necesidad de tratamiento antibiótico. Además encuentran una mejoría en los marcadores de inflamación evaluados sin deterioro de parámetros bioquímicos esenciales.

Como sucede en otras patologías, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el FEV₁ no es el único parámetro para medir la gravedad de la FQ. Otros parámetros como número de exacerbaciones y gravedad de las mismas y consumo de antibióticos intravenosos u orales, y los marcadores inflamatorios pueden ser tan válidos como el FEV₁ para validar la eficacia o no de un determinado tratamiento. En este sentido, el trabajo de la dra. Acosta et al sugiere una mayor eficacia de la suplementación con una combinación de ácidos grasos a largo plazo con pocos efectos secundarios.

Estos resultados son relevantes, ya que, incluso con un tamaño poblacional limitado, nos señalan una posible vía de tratamiento de los pacientes con FQ.

Una reciente revisión de la Cochrane¹⁸ expone como los suplementos con ácidos grasos $\Omega 3$ en pacientes con FQ pueden proporcionar algunos beneficios como una mejoría significativa en la función pulmonar, el estado clínico y una reducción de volumen de esputo con relativos pocos efectos adversos. Sin embargo, destacó la ausencia de datos suficientes sobre la seguridad y efectividad de los suplementos con $\Omega 3$ para las personas con FQ e indicó la imposibilidad para recomendar la administración sistemática de estos subrayando la necesidad de más amplios estudios. Sería pues deseable poder contar en los próximos años con estudios controlados, aleatorizados, con un tamaño muestral adecuado y con seguimiento a largo plazo, que nos aporte información sobre la eficacia y seguridad de la suplementación de ácidos grasos determinando la dosis y la duración del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle, MP. Adult cystic fibrosis. JAMA 2007; 298: 1787-93
2. Davis JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ 2007; 335: 1255-9
3. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 918-51.

4. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 223-31.
5. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
6. Kuo PT, Huang NN, Bassett DR. The fatty acid composition of the serum chylomicrons and adipose tissue of children with cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr* 1962; 60: 394-403.
7. Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2004; 350:605-7.
8. Bhura-Bandali FN, Suh M, Man SFP, Clandinin MT. The F508 mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator alters control of essential fatty acid utilization in epithelial cells. *J Nutr* 2000; 130: 2870-5.
9. 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: 650-655.
10. Harper TB, Chase HP, Henson J, Henson PM. Essential fatty acid deficiency in the rabbit as a model of nutritional impairment in cystic fibrosis: in vitro and in vivo effects on lung defence mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 540-7.
11. Carlstedt-Duke J, Bronnegard M, Strandvik B. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: the putative basic defect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9202-9206.
12. Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Serum phospholipid fatty acid pattern is associated with bone mineral density in children, but not adults, with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006; 95: 1159-65.
13. Freedman SD, Weinstein D, Blanco PG, et al. Characterization of LPS-induced lung inflammation in *cfr-/-* mice and the effect of docosahexaenoic acid. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2169-76.
14. Christophe A, Robberecht E, De Baets F, Franckx H. Increase of long chain $\Omega 3$ fatty acids in the major serum lipid classes of patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab*. 1992; 36: 304-12.
15. 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.
16. Panchaud A, Sauty A, Kernen 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.
17. 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.
18. McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Ácidos grasos $\Omega 3$ (de aceites de pescado) para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Lt. Disponible en: <http://www.update-software.com>.