

**Efectos de la suplementación con omega-3 en el metabolismo lipídico de niños
y adolescentes con fibrosis quística: metaanálisis**

Trabajo de Fin de Máster

Isabella Quiros Ortiz

José Antonio Fernández

Máster en Nutrición y Metabolismo



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

Universitat Rovira i Virgili

Universitat de Barcelona

Barcelona, 2025

Índice

1. Introducción.....	4
2. Hipótesis y objetivos.....	9
3. Metodología	10
3.1. Estrategia de búsqueda.....	10
3.2. Criterios de inclusión.....	10
3.3. Evaluación del riesgo de sesgo	10
3.4. Análisis estadístico	11
4. Resultados	12
4.1. Características de los estudios incluidos	12
4.2. Metaanálisis	14
4.2.1. Efecto sobre el porcentaje de AA en las membranas celulares....	14
4.2.2. Análisis de sensibilidad	15
4.2.3. Evaluación del riesgo de sesgo.....	16
4.3. Parámetros clínicos	16
5. Discusión	17
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía.....	20
8. Anexos	24
9. Abreviaturas	25

Resumen

Objetivos: evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la composición lipídica de las membranas celulares, específicamente el porcentaje de ácido araquidónico, en niños y adolescentes con fibrosis quística.

Metodología: la búsqueda bibliográfica se realizó en cinco bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y Cochrane) sin restricciones de idioma ni año de publicación. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con grupo placebo, que reportaran datos sobre composición lipídica tras la intervención. El análisis estadístico se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios utilizando la diferencia de medias estandarizada como medida de efecto. Se evaluó la heterogeneidad mediante I^2 y la Q de Cochran, y se exploró el sesgo de publicación mediante pruebas de Egger, Begg y funnel plot. Se realizó un análisis de sensibilidad para identificar estudios influyentes.

Resultados: se seleccionaron seis estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. El metaanálisis mostró una reducción significativa del porcentaje de ácido araquidónico en el grupo suplementado (diferencia de medias estandarizada = 1.06; IC 95%: 0.23 a 1.89; $p = 0.012$), con alta heterogeneidad ($I^2 = 84\%$). Tras excluir dos estudios con mayor peso en la variabilidad, el efecto se mantuvo significativo (diferencia de medias estandarizada = 0.38; $p = 0.030$), sin heterogeneidad ($I^2 = 0\%$).

Conclusiones: la suplementación con omega-3 podría favorecer el equilibrio lipídico en pacientes pediátricos con fibrosis quística, aunque se requieren estudios adicionales que evalúen desenlaces clínicos relevantes y estandaricen las intervenciones.

1. Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés) localizado en el cromosoma 7 (1). Los defectos en CFTR conllevan un transporte inadecuado de iones de cloruro y bicarbonato, produciendo la acumulación excesiva de secreciones viscosas en páncreas, pulmones, intestino y tracto genitourinario (2). Debido a ello, muchos pacientes desarrollan insuficiencia pancreática, malabsorción intestinal, infecciones recurrentes e infertilidad masculina (3). La enfermedad pulmonar actúa de manera crónica y progresiva, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a edades tempranas en estos pacientes, especialmente por la colonización por bacterias como *Pseudomonas* y *Staphylococcus* (4).

Un factor característico es la marcada inflamación en las vías respiratorias debida al alto flujo de neutrófilos y mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-17 (5). Este ciclo inflamatorio se perpetua debido al factor quimiotáctico de la IL-8 y el leucotrieno B₄ (LTB₄), que inducen la producción de radicales libres de oxígeno por parte de los neutrófilos, y que desencadena la lesión de los tejidos (6). Este desbalance de mediadores se ha detectado incluso en pacientes de 3 meses de edad con FQ (2). El defecto en la regulación de la respuesta inflamatoria produce niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en sangre y en esputo, incluso de pacientes con FQ en estadios tempranos de daño pulmonar y sin infecciones bacterianas detectadas (3), y se cree que puede deberse a la alteración en los mecanismos de retroalimentación celular en los que se incluye la regulación de mediadores lipídicos (1).

Actualmente se han identificado más de 2000 mutaciones siendo más común la F508del, encontrada hasta en el 70% de los pacientes con FQ (7). Se estima que al menos un 41% de la población europea tiene una copia de esta mutación. Según reportes, la FQ es la enfermedad hereditaria grave más común en la población caucásica, con una incidencia de 1 en 4500 a 6000 nacidos vivos (8). Particularmente en España el 48,63% de las personas diagnosticadas con FQ son homocigotas y el 25,82% heterocigotas para la mutación F508del. En 2021 se registraron 2658 pacientes con FQ, de los cuales el 44,12% correspondía a niños y adolescentes, y el 55,88% restante a adultos. Los porcentajes de mayor frecuencia de la enfermedad se encuentran entre las edades de 5 a 9 años (13,70%), 10 a 14 años (13,34%) y 15 a

19 años (12,79%) (9). Cabe destacar que la media de edad al diagnóstico es de 5,45 años, y suele ocurrir por la manifestación de síntomas respiratorios o pancreáticos, acompañado de antecedentes en la historia familiar o el resultado positivo para el cribado neonatal de FQ (8).

Ahora bien, desde 1970 se ha documentado la existencia de alteraciones en el metabolismo lipídico en niños y modelos animales con FQ, caracterizadas por un desbalance en la homeóstasis de los ácidos grasos omega-3 y omega-6, lo cual se cree promueve la inflamación y el agravamiento de las manifestaciones clínicas (10). Dicho desequilibrio se identifica por una baja producción de ácido gamma-linolénico (GLA), ácido alfa-linolénico (ALA) y ácido docosahexaenoico (DHA); niveles normales de ácido eicosapentaenoico (EPA); y una alta producción de ácido araquidónico (AA) (11). Este último es un importante sustrato para la síntesis de mediadores lipídicos como la prostaglandina E₂ (PGE₂) y LTB₄, entre otros, que contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular y con ello al reclutamiento de células del sistema inmune en el lugar de la inflamación (2). También se han documentado alteraciones en la composición y actividad del surfactante pulmonar particularmente por la disminución de fosfatidilcolina y esfingomielina, ambos componentes de las membranas lipídicas (1).

Una pequeña parte de los ácidos grasos se encuentran circulando libres en el plasma, mientras que la mayoría restante forma parte de moléculas lipídicas como los fosfolípidos de etanolamina y colina que actúan como reservorios de los omega-3 y omega-6 en las membranas celulares (12). En condiciones normales, tras la ingesta de ALA y LA (ácido linoleico) ocurren una serie de reacciones de desaturación y elongación en el retículo endoplasmático dando como resultado la producción de AA, DHA y EPA (3). Sin embargo, en los pacientes con FQ se ha observado una marcada deficiencia de LA, el principal precursor del AA. Esto se asocia con las mutaciones del CFTR más severas y con el incremento en la actividad de las enzimas involucradas en su conversión, específicamente de la 6-delta-desaturasa (11)(13). De igual manera, también se relaciona con el incremento en la oxidación de LA y otros ácidos grasos para cubrir los requerimientos de energía que suelen ser más elevados en estos pacientes con respecto a la población general (7).

Se cree que el AA es capaz de bloquear CFTR mediante interacciones electrostáticas con los aminoácidos (14), derivando en un incremento en la expresión de fosfolipasa A₂ (PLA₂) y de ciclooxigenasa-2 (COX-2), que resulta en una elevada

producción de PGE₂ (13). Como un ciclo sin fin, la producción desmedida de AA termina agravando la disfunción del CFTR y con ello la inflamación. Si bien no están claras las causas de las alteraciones en los niveles de ácidos grasos, una de ellas podría ser la malabsorción secundaria a la insuficiencia pancreática. También podría deberse a un defecto en el metabolismo lipídico, que aumentase su requerimiento dietético (15).

La disminución de los niveles de omega-3 podría traer consecuencias negativas a la homeóstasis de las membranas celulares y del mecanismo antiinflamatorio. Estos tienen la capacidad de inhibir los prostanoideos derivados del AA, además de regular la transducción de vías de señalización relacionadas con efectos anti proliferativos y antiinflamatorios (16). Por ejemplo, el DHA es un precursor de lípidos antiinflamatorios como las resolvinas, maresinas y protectinas que actúan como inhibidores de la respuesta inmune y como neutralizadores de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (17). Por otra parte, el EPA actúa como un inhibidor competitivo del AA sobre la COX-2, suprimiendo la síntesis de PGE₂ y generando un prostanoide mucho menos inflamatorio, la PGE₃ (16).

Como se mencionó anteriormente, las afecciones de tipo respiratorio constituyen una de las causas principales de fallecimiento en los pacientes con FQ. En estudios recientes se ha identificado que los omega-3 podrían tener un impacto positivo en patologías pulmonares obstructivas y restrictivas, especialmente por su poder inhibitorio sobre la producción de mediadores proinflamatorios (18). El DHA y el EPA se incorporan en los fosfolípidos de las membranas plasmáticas controlando la distribución de otras moléculas lipídicas y proteínas. Pueden modular la presentación antigénica al intervenir en la sinapsis inmunológica entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T CD4, lo cual resulta en la supresión de la activación y proliferación de estas células (19).

La terapia tradicional con moduladores del CFTR proporciona efectos beneficiosos a estos pacientes en cuanto a la función pulmonar, dado que incrementa el número de canales CFTR y su actividad, restaurando el transporte de cloruro (7). Sin embargo, solo es efectiva en ciertos tipos de mutaciones y no ha demostrado tener influencia sobre la inflamación crónica. Además, se ha visto que estos medicamentos y los elevados requerimientos nutricionales pueden interferir con el adecuado crecimiento y desarrollo, y, especialmente en el metabolismo lipídico en niños y adolescentes con FQ (14). Estos pacientes se caracterizan por un leve retraso en el crecimiento,

generalmente debido a incrementos en el requerimiento de energía, proteína y grasas (14)(20). En 2021, los pacientes pediátricos españoles con FQ registraron un IMC medio de -0.23, encontrándose entre los rangos de normalidad, pero siendo ligeramente más bajos que el promedio de la población general (9). Por ello surge la necesidad de evaluar diferentes métodos terapéuticos que contribuyan a la mejoría del estado de salud de estos pacientes.

A partir de estos hallazgos se han llevado a cabo estudios en humanos con FQ y modelos animales, sobre la suplementación con omega-3 para evaluar su efectividad en la corrección del metabolismo lipídico, y con ello la mejora de los parámetros clínicos y nutricionales. Dado el poder antioxidante de estos ácidos grasos esenciales, se presume que su consumo puede contribuir a controlar el elevado estrés oxidativo producto de los neutrófilos en el lumen bronquial, de las células alveolares epiteliales y de las bacterias en las vías respiratorias (21). Estos ácidos grasos compiten con el AA por su incorporación en las membranas celulares, impidiendo que se produzcan mediadores inflamatorios. También se ha propuesto que el trasplante de pulmón podría tener efectos positivos al atenuar la inflamación dado que al haber mayor presencia de CFTR funcionales mejoraría la oxidación excesiva de ácidos grasos (18).

Adicionalmente, se ha utilizado la dieta mediterránea como intervención nutricional en pacientes con patologías pulmonares debido a su alto contenido de omega-3. Se encontró que redujo significativamente la inflamación bronquial y las sibilancias, y mejoró el control del asma (19). Además, puesto que la composición de ácidos grasos en las membranas celulares, especialmente en los eritrocitos, correlaciona con el contenido de ácidos grasos en la alimentación, es posible que una dieta alta en omega-3 pueda contribuir a mejorar el equilibrio lipídico (22). Sin embargo, en España aún hay un porcentaje elevado de niños que no cumple con las recomendaciones de consumo de estos ácidos grasos establecidas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (23).

No obstante, la evidencia actual no provee información concluyente sobre el impacto de la suplementación en estos pacientes (24). Existe una gran controversia sobre la suplementación con omega-3 en pacientes con FQ dado que los resultados de los estudios individuales muestran resultados heterogéneos especialmente en la población pediátrica, lo que podría explicarse por diferencias en los estudios epidemiológicos, la duración de la suplementación, el uso de diferentes suplementos con concentraciones variables y el tamaño de la muestra (25). Por ejemplo, mientras

que en un estudio se vieron efectos positivos significativos en la función pulmonar de los pacientes suplementados con DHA en comparación con el grupo placebo (26), esto no ocurrió en otros (18).

Ahora bien, la cantidad de estudios que analizan los cambios en la composición de ácidos grasos de las membranas celulares es limitada, de manera que se dificulta llegar a un consenso con respecto al efecto real tras la suplementación con omega-3 en los parámetros clínicos, nutricionales y bioquímicos. Por lo tanto, en este metaanálisis se hace hincapié en analizar la literatura disponible con el fin de evidenciar si realmente existe un beneficio en el balance lipídico tras la suplementación con omega-3 en pacientes pediátricos con FQ.

2. Hipótesis y objetivos

Como hipótesis se plantea que la suplementación con ácidos grasos omega-3 supone un efecto positivo en pacientes pediátricos con FQ, especialmente en lo que respecta a la normalización del porcentaje de AA en las membranas celulares, que reflejaría una mejora de los desenlaces clínicos.

El objetivo principal es evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre el metabolismo lipídico, específicamente en los niveles de AA en las membranas celulares de los pacientes pediátricos con FQ.

Como objetivos secundarios se propone determinar si la suplementación con omega-3 se asocia con cambios en los parámetros clínicos, bioquímicos y nutricionales vinculados al metabolismo lipídico alterado; explorar la variabilidad de los efectos del omega-3 en función de características del tratamiento, como la dosis administrada y la duración de la suplementación; y analizar la heterogeneidad entre los estudios incluidos, identificando posibles fuentes de variación metodológica o clínica.

3. Metodología

El presente metaanálisis se realizó siguiendo los lineamientos del protocolo PRISMA (27). La selección del tema y de la bibliografía se hizo a partir de los componentes PICOS: Población=pacientes pediátricos (0-18 años) diagnosticados con fibrosis quística; Intervención=suplementación con ácidos grasos omega 3 a cualquier dosis, frecuencia y duración; Control=grupo placebo; Resultados (O)=estado nutricional, desenlaces clínicos, parámetros respiratorios, marcadores inflamatorios y composición lipídica de las membranas celulares; Diseño de los estudios (S)=Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).

3.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de artículos se llevó a cabo a través de las bases de datos PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science y ScienceDirect, sin restricción de año de publicación o idioma. Se utilizaron términos MeSH para limitar la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con fibrosis quística pediátricos (niños y adolescentes), suplementados con ácidos grasos omega-3. Los términos de búsqueda específicos empleados para cada base de datos pueden ser encontrados en el **Anexo 1**.

3.2. Criterios de inclusión

Los estudios incluidos debían ser ECAs en los que se trataran pacientes con fibrosis quística entre 0 y 18 años diagnosticados por pruebas genéticas o pruebas de sudor, suplementados con ácidos grasos omega-3 a cualquier dosis, frecuencia y duración. Estos debían ser comparados con un grupo placebo, ya sea paralelo o cruzado. Los estudios debían reportar datos clínicos como el estado nutricional, los parámetros respiratorios, los marcadores inflamatorios y/o la composición lipídica de las membranas celulares en suero, mencionando a los ácidos grasos omega-3 y omega-6. No se estableció límite en los años de publicación o idioma.

3.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Se empleó la herramienta Risk of Bias 2 (RoB 2) para ensayos clínicos proporcionada por Cochrane (28). Para los estudios paralelos se evaluaron los

criterios de proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultado faltantes, medición del resultado y selección del resultado informado. En el caso de los estudios cruzados se evaluó un criterio adicional de sesgo por efectos de periodo y arrastre. Cada criterio se clasificó en “Bajo”, “Moderado” o “Alto”.

3.4. Análisis estadístico

En el presente trabajo se analizó el porcentaje de AA de las membranas celulares al inicio y al final de los estudios, tanto en el grupo intervención como en el grupo placebo. Las variables reportadas como medias y desviaciones estándar (SD) fueron extraídas de los estudios. En dos estudios se reportaron los datos como medianas y rango intercuartílicos (IQR) o como percentiles (P25–P75), por lo cual se calcularon las SD a partir de la fórmula: $SD = \text{Percentil } 75 - \text{Percentil } 25 / 1,35$ (29), y se usaron las medianas como medias asumiendo que había una distribución simétrica (30). En otro estudio se reportaron los datos como medias y error estándar de la media (SEM). En este caso se hizo la conversión a SD utilizando la fórmula: $SD = SEM \times \text{raíz cuadrada de } n$, siendo n el número de pacientes en cada grupo.

Para el análisis estadístico se utilizó el software JAMOVI, empleando el módulo MAJOR especializado para metaanálisis. Para evaluar la heterogeneidad se utilizaron la Q de Cochran y el I^2 , considerando a $I^2 < 50\%$ como indicativo de alta heterogeneidad según el manual de Cochrane (30). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios usando la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida de efecto dado que los estudios incluidos evaluaban el mismo desenlace, pero con variaciones en el tamaño muestral y diferencias en las desviaciones estándar. Adicionalmente, se hizo un análisis de sensibilidad para identificar estudios con una influencia desproporcionada en el resultado global, mediante el análisis de residuos studentizados y distancias de Cook. Finalmente, para detectar posible sesgo de publicación, se utilizó un funnel plot como herramienta visual, así como la prueba de regresión de Egger y Begg.

4. Resultados

Tras la búsqueda realizada en las bases de datos se preseleccionaron 285 artículos, de los cuales 67 fueron descartados por estar duplicados y otros 218 por no cumplir con los criterios de inclusión tras leer el título y/o el abstract. Los 40 artículos restantes fueron revisados en su totalidad, resultando en la eliminación de 22 estudios por razones como la falta de un grupo placebo, la no utilización de ácidos grasos omega-3 como suplemento, o la falta de claridad en la metodología empleada. En una segunda revisión se analizaron los 18 artículos resultantes y se descartaron aquellos que no cumplieran con los criterios indicados en la **Figura 1**. Finalmente, se seleccionaron 6 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y que reportan las variables relevantes para este metaanálisis.

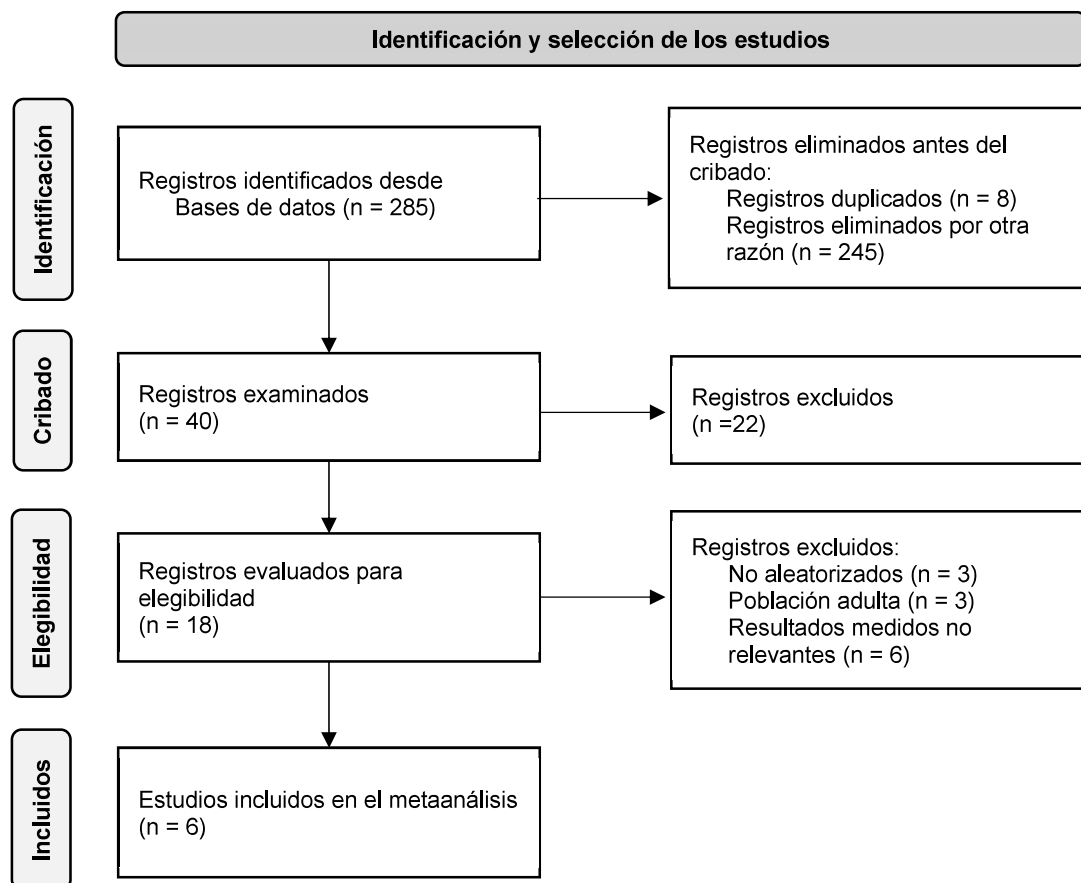


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

4.1. Características de los estudios incluidos

Los estudios seleccionados se presentan en la **Tabla 1**. De estos, cinco se realizaron en Europa y uno en Estados Unidos, publicados entre 2006 y 2023, con una

duración de 6 a 12 meses. La media ponderada de edad de los participantes fue de 13 años (excluyendo a Van Biervliet *et al.*, y Pastor *et al.*, por datos no disponibles o edad no comparable). Todos los estudios incluidos son ECAs, cinco paralelos y uno cruzado, e incluyen un grupo intervención y un grupo placebo.

Tabla 1. Características de los estudios

Autor, año y país	Muestra	Diseño y duración	Intervención	Control	Resultados
Panchaud <i>et al.</i> , 2006, Suiza	17 6-27 a	ECA cruzado sin periodo de washout 12 m	Suplemento oral líquido con omega-3 (390–1170 mg/día)	Suplemento oral líquido sin omega-3	Aumento de EPA y DGLA, y disminución de AA en neutrófilos. Disminución del ratio LTB ₄ /LTB ₅ .
Van Biervliet <i>et al.</i> , 2008, Bélgica	9 ^a /8 ^b >6 a	ECA prospectivo paralelo 12 m	500 mg aceite de algas rico en TAG con 40% DHA	Aceite de semillas de girasol	Aumento de DHA y EPA, y disminución de AA en eritrocitos.
Alicandro <i>et al.</i> , 2012, Italia	21 ^a /20 ^b 6-10 a	ECA multicéntrico paralelo 12 m	DHA (100 mg/kg/día el 1 ^{er} mes y luego 1g/día)	Aceite de germen	Aumento de DHA y disminución de AA en plasma. Disminución de los niveles de IL-8 séricos.
Pastor <i>et al.</i> , 2017, España	25 ^a /25 ^b <2 m	ECA multicéntrico paralelo 12 m	DHA (50 mg/kg/día a 3g/día)	Placebo	Aumento de DHA, EPA y DPA en plasma.
Ayats-Vidal <i>et al.</i> , 2023, España	11 ^a /11 ^b 6-18 a	ECA paralelo 12 m	DHA (50 mg/kg/día)	Aceite de oliva	Aumento de DHA y EPA, y disminución de AA en eritrocitos.
Lloyd <i>et al.</i> , 2006, Estados Unidos	10 ^a /9 ^b 8-20 a	ECA paralelo 6 m	DHA (50 mg/kg/día)	Aceite de soya o maíz	Aumento de DHA y EPA en eritrocitos, plasma y tejido rectal. Disminución de AA en eritrocitos y plasma.

a: años, m: meses, ECA: ensayo clínico aleatorizado, TCM: triglicéridos de cadena media, AG: ácidos grasos, DHA: ácido docosahexaenoico, TAG: triacilgliceroles EPA: ácido eicosapentaenoico, DGLA: ácido dihomo-gamma-linolénico, AA: ácido araquidónico, DPA: docosapentaenoico. ^a: grupo intervención, ^b: grupo control

4.2. Metaanálisis

4.2.1. Efecto sobre el porcentaje de AA en las membranas celulares

Se llevó a cabo el metaanálisis de efectos aleatorios con los seis estudios seleccionados (**Figura 2**). Los resultados indicaron una reducción significativa del porcentaje de AA de las membranas celulares tras la suplementación con ácidos grasos omega-3 con una SMD de 1,06 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,23 a 1,89; $p = 0,012$). Sin embargo, se observó una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 84\%$; Q de Cochran = 24,35, $p < 0,001$) indicando una variabilidad considerable de los efectos. El análisis de sensibilidad no identificó estudios influyentes, pero sí hubo indicios de sesgo de publicación con resultados significativos en las pruebas de Egger ($p < 0,001$) y Begg ($p = 0,003$). El número de estudios de efecto nulo necesarios para anular la significancia fue de 59 (Fail-safe N).

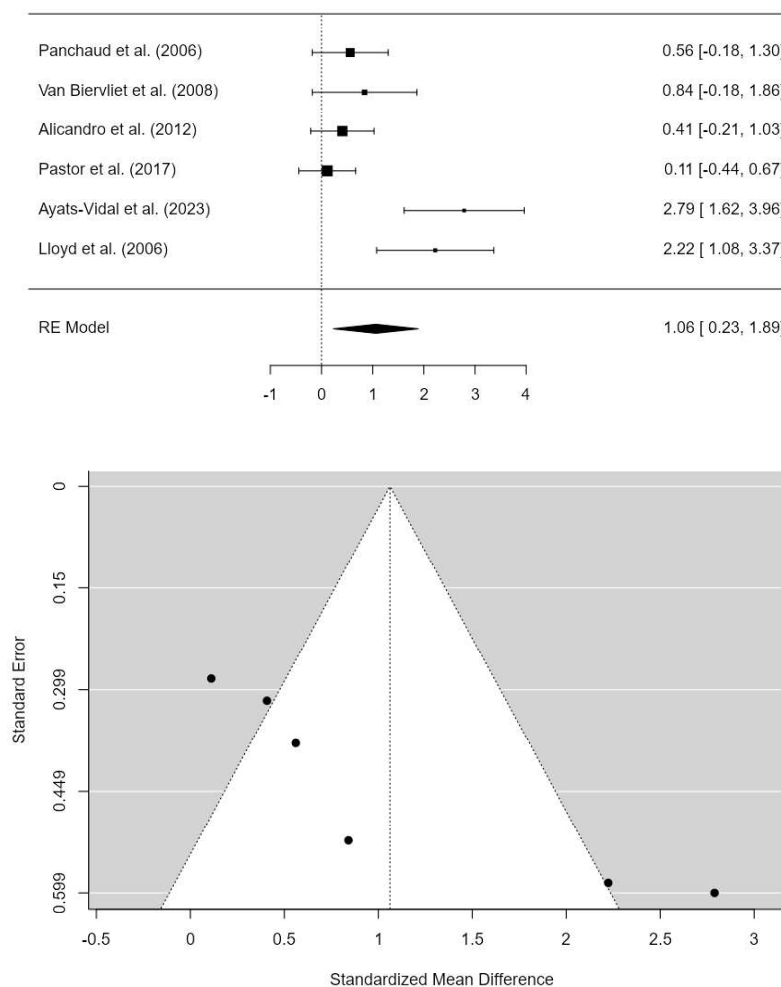


Figura 2. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 6 estudios.

4.2.2. Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de comprobar el impacto de la heterogeneidad se repitió el metaanálisis excluyendo dos estudios (Lloyd *et al.*, y Ayats-Vidal *et al.*) que mostraban una alta influencia sobre la variabilidad del efecto (**Figura 3**). En este análisis se incluyeron cuatro estudios manteniendo el modelo de efectos aleatorios. Los resultados mostraron una reducción significativa del porcentaje de AA en el grupo suplementado, con un SMD de 0,38 (IC 95%: 0,036 a 0,717; $p = 0,030$). A diferencia del anterior metaanálisis, en este no se observó heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, Q de Cochran = 1,92, $p = 0,59$) indicando una alta consistencia entre los estudios incluidos. No se detectaron estudios influyentes ni signos de asimetría en el Funnel Plot, con resultados no significativos en las pruebas de Egger ($p = 0,20$) y Begg ($p = 0,083$). El Fail-safe N fue de 5, lo cual sugiere que bastarían cinco estudios con resultados nulos para anular la significancia estadística observada.

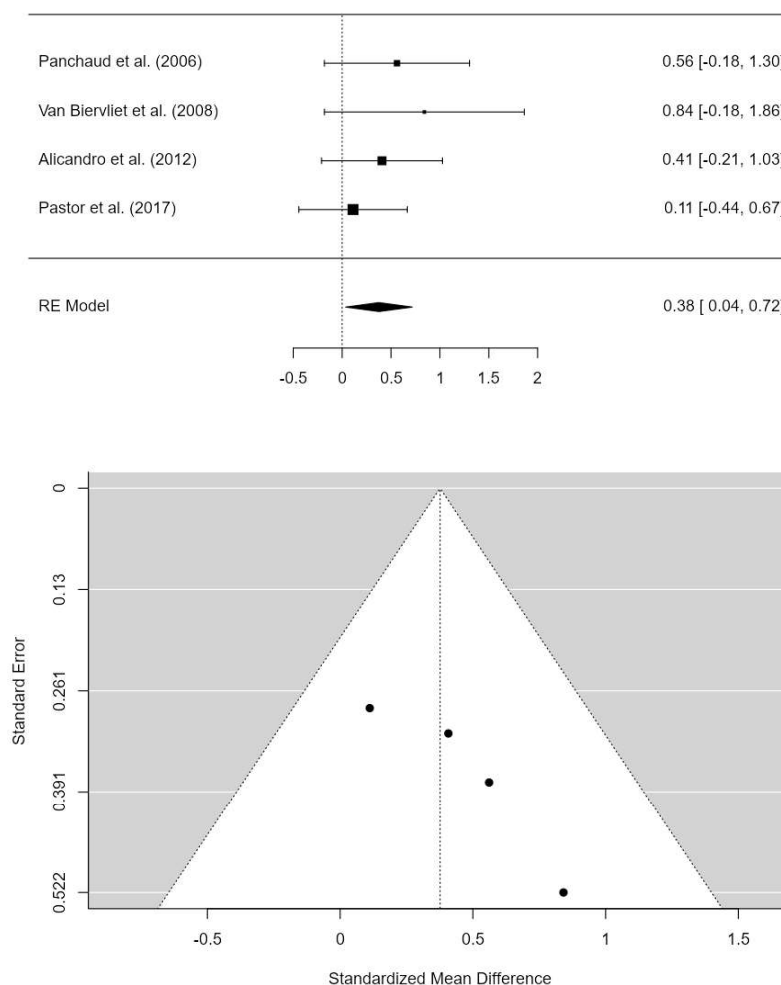


Figura 3. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 4 estudios.

4.2.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Si bien el riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado individualmente mediante la herramienta RoB2 (**Tabla 2**), también se evaluó el riesgo de sesgo potencial a nivel de metaanálisis mediante pruebas estadísticas y funnel plots. Al hacer el análisis de los seis estudios se identificó un posible sesgo de publicación; no obstante, al repetir el análisis con cuatro estudios no se encontró evidencia significativa de sesgo de publicación.

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo

Autor, año	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Valoración global
Panchaud et al., 2006	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Van Biervliet et al., 2008	Moderado		Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Alicandro et al., 2012	Bajo		Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Pastor et al., 2017	Bajo		Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Ayats-Vidal et al., 2023	Bajo		Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Lloyd et al., 2006	Bajo		Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado

D1: Proceso de aleatorización, DS: Sesgo por efectos de periodo y arrastre, D2: Desviaciones de las intervenciones previstas, D3: Datos de resultado faltantes, D4: Medición del resultado, D5: Selección del resultado informado

4.3. Parámetros clínicos

Los estudios reportaron desenlaces clínicos como volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), capacidad vital forzada (FVC), número de exacerbaciones al año, talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), IL-8, LTB₄, LTB₅ y TNF- α . Se documentaron hallazgos como la disminución de IL-8 (24) o la disminución del ratio LTB₄/LTB₅ (6). Sin embargo, los estudios analizados no lograron encontrar cambios significativos en la función pulmonar, el estado nutricional o los biomarcadores inflamatorios (6)(10)(15)(24).

5. Discusión

Los resultados del metaanálisis sugieren que la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes pediátricos con FQ se asocia con la reducción significativa del porcentaje de AA en las membranas celulares. Dado que este ácido graso es un importante precursor de mediadores proinflamatorios como la PGE₂ y el LTB₄, dicho hallazgo sería relevante para el tratamiento de la inflamación debida a la respuesta inmune incrementada y la producción de ROS. Además, esto podría reforzar la hipótesis de que la suplementación podría ayudar a reestablecer el balance de ácidos grasos, dando como resultado la normalización de los niveles de DHA, EPA y otros ácidos grasos omega-3.

El efecto observado fue más robusto en el análisis con los seis estudios incluidos (SMD = 1,06; IC 95%: 0,23 a 1,89; p = 0,012), aunque con alta heterogeneidad (I² = 84%), lo que justifica la realización del análisis de sensibilidad. Al excluir dos estudios con mayor peso en la heterogeneidad, el efecto se mantuvo significativo (SMD = 0,38; IC 95%: 0,036 a 0,717; p = 0,030), sin heterogeneidad (I² = 0%), lo que refuerza la confiabilidad del resultado. Estos datos coinciden con lo reportado en la literatura mencionada previamente, e incluso se observaron incrementos en los niveles de EPA (6) y DHA (10)(12)(15)(24)(25). Sin embargo, debido a la alta variabilidad de resultados no es posible asegurar que el omega-3 tenga efectos significativos en la mejora de parámetros clínicos o nutricionales.

La heterogeneidad podría explicarse por varios factores como la variabilidad en la edad y las características clínicas de los pacientes. En el estudio de Lloyd *et al.*(15) se incluyeron pacientes con enfermedad respiratoria leve a moderada y con insuficiencia pancreática, lo cual podría implicar un metabolismo lipídico más alterado y por tanto una mayor respuesta al suplemento de DHA. Adicionalmente, se observó una reducción significativa del AA, aunque la duración de este estudio fue más corta con respecto a los otros incluidos en el metaanálisis, siendo de 6 meses, indicando una mayor sensibilidad inicial al suplemento. En cuanto a la dosis administrada, este estudio y el de Ayats-Vidal *et al.*(25) proporcionaron suplementos altamente concentrados a lo largo de la intervención (50 mg/kg/día de DHA), lo cual podría haber contribuido a la reducción tan pronunciada de los niveles de AA.

Como fortalezas de este trabajo está el enfoque en la población pediátrica con FQ, siendo que generalmente los estudios previos combinan los datos de niños y adultos generando dificultades en la interpretación de los efectos, dado que puede haber

diferencias por la etapa de crecimiento y desarrollo. También es digno destacar que los estudios seleccionados son ECAs con grupo placebo, por lo tanto, es posible evidenciar los cambios claramente y hay mayor control sobre factores de confusión. No obstante, también existen algunas limitaciones como el número reducido de estudios incluidos lo cual limita la potencia estadística.

Ahora bien, también existen algunas limitaciones en este metaanálisis como la alta heterogeneidad que indica variabilidad en los resultados, ya sea por razones como las características de la muestra, la duración de los estudios, el tipo de suplemento y su dosificación. También se debe tener en cuenta que los estudios seleccionados utilizaron matrices distintas como eritrocitos, plasma o tejido rectal para medir los ácidos grasos lo cual complica la comparación de los resultados. Otra limitación es que algunos de los estudios no reportaron desenlaces clínicos o nutricionales, lo cual impide crear una relación entre la normalización del perfil lipídica y la mejoría clínica.

6. Conclusiones

La suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes pediátricos con FQ induce una reducción significativa en los niveles de ácido araquidónico en las membranas celulares, lo que sugiere un efecto favorable sobre el equilibrio lipídico y, potencialmente, sobre la respuesta inflamatoria. Desde una perspectiva clínica, la suplementación con omega-3 podría ser una intervención complementaria a la terapia tradicional con moduladores del CFTR, de manera que los pacientes cuenten con un tratamiento más completo. Para esto, sería interesante explorar la interacción entre ambos para valorar posibles efectos sinérgicos o interferencias.

Aunque los resultados son prometedores, la alta heterogeneidad entre los estudios y el número limitado de ensayos disponibles indican la necesidad de más investigación antes de establecer recomendaciones clínicas firmes. Las futuras investigaciones deberían enfocarse en confirmar estos hallazgos, optimizar los esquemas de suplementación y evaluar el impacto clínico de estas intervenciones en el contexto del tratamiento integral de la FQ pediátrica. Para esto, se deberían hacer ECAs con muestras más amplias que utilicen criterios estandarizados en cuanto a la dosis, duración, tipo de suplemento y metodología empleada.

7. Bibliografia

1. Wheelock CE, Strandvik B. Abnormal n-6 fatty acid metabolism in cystic fibrosis contributes to pulmonary symptoms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, **160**:102156. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102156.
2. Slimmen LJ, Broos JY, Manaï BH, Estevão SC, Giera M, Kooij G, et al. The omega-6 lipid pathway shift is associated with neutrophil influx and structural lung damage in early cystic fibrosis lung disease. *Clin Transl Immunology*, 2024, **13**(9):e 70000. doi: 10.1002/cti2.70000.
3. Al-Turkmani MR, Freedman SD, Laposata M. Fatty acid alterations and n-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2007, **77**(5-6):309-18. doi: 10.1016/j.plefa.2007.10.009.
4. De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with ω -3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr*, 2003, **27**(1):52-7. doi: 10.1177/014860710302700152.
5. López-Neyra A, Suárez L, Muñoz M, de Blas A, Ruiz de Valbuena M, Garriga M, et al. Long-term docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, **162**:102186. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102186.
6. 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**(3):418-27. doi: 10.1016/j.clnu.2005.10.011.
7. Shrestha N, McCarron A, Rout-Pitt N, Donnelley M, Parsons DW, Hryciw DH. Essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis disease progression: Role of genotype and sex. *Nutrients*, 2022, **14**(21):4666. doi: 10.3390/nu14214666.
8. Diab Cáceres L, Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clí (Barc.)*, 2023;**161**(9):389-96. doi: 10.1016/j.medcli.2023.06.006.

9. Pastor-Vivero MD. Spanish Cystic Fibrosis Registry: Annual Report 2021. 2023 nov.
10. Van Biervliet S, Devos M, Delhay T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in $\Delta F508$ homozygous cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2008, **78**(2):109-15. doi: 10.1016/j.plefa.2007.12.005.
11. D'Orazio S, Mattoscio D. Dysregulation of the arachidonic acid pathway in cystic fibrosis: Implications for chronic inflammation and disease progression. *Pharmaceuticals*, 2024, **17**(9):1185. doi.org/10.3390/ph17091185.
12. Pastor Ó, Guzmán-Lafuente P, Serna J, Muñoz-Hernández M, López Neyra A, García-Rozas P, et al. A comprehensive evaluation of omega-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis patients using lipidomics. *J Nutr Biochem*, 2019, **63**:197-205. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.026.
13. Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010, **83**(3):121-9. doi: 10.1016/j.plefa.2010.07.002.
14. Drzymała-Czyż S, Walkowiak J, Colombo C, Alicandro G, Storrösten OT, Kolsgaard M, et al. Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis—the missing link for a cure? *iScience*, 2024, **27**(11):111153. doi: 10.1016/j.isci.2024.111153.
15. 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**(1):36-46. doi: 10.1016/j.nut.2005.05.006
16. Kar A, Ghosh P, Patra P, Chini DS, Nath AK, Saha JK, et al. Omega-3 fatty acids mediated cellular signaling and its regulation in human health. *Clin Nutr Open Sci*, 2023, **52**(16):72-86. doi: 10.1016/j.nutos.2023.10.004.
17. Simon MIS dos S, Dalle Molle R, Silva FM, Rodrigues TW, Feldmann M, Forte GC, et al. Antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation on cystic fibrosis outcomes: A systematic review. *J Acad Nutr Diet*, 2020, **120**(6):1016-1033.e1. doi: 10.1016/j.jand.2020.01.007.
18. Hanssens L, Thiébaud I, Lefèvre N, Malfroot A, Knoop C, Duchateau J, et al. The clinical benefits of long-term supplementation with omega-3 fatty acids

- in cystic fibrosis patients - A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2016, **108**:45-50. doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.014.
19. Yaeger MJ, Leuenberger L, Shaikh SR, Gowdy KM. Omega-3 fatty acids and chronic lung diseases: A narrative review of impacts from womb to tomb. *J Nutr*, 2024, **155**(2):453-464. doi: 10.1016/j.tjnut.2024.10.028.
 20. Strandvik B. Nutrition in cystic fibrosis—Some notes on the fat recommendations. *Nutrients*, 2022, **14**(4):853. doi: 10.3390/nu14040853.
 21. Fabre A, Caspar-Bauguil S, Gaudart J, Mancini J, Garcia J, Mittaine M, et al. Antioxidant potential is correlated to $\omega 6/\omega 3$ ratio and brasfield score in cystic fibrosis children. *Int J Vitam Nutr Res*, 2013, **83**(6):325-34. doi: 10.1024/0300-9831/a000174.
 22. Capece U, Gugliandolo S, Morciano C, Avolio A, Splendore A, Di Giuseppe G, et al. Erythrocyte membrane fluidity and omega-3 fatty acid intake: Current outlook and perspectives for a novel, nutritionally modifiable cardiovascular risk factor. *Nutrients*, 2024, **16**(24):4318. doi: 10.3390/nu16244318.
 23. Madrigal C, Soto-Méndez MJ, Leis R, Hernández-Ruiz Á, Valero T, Villoslada FL, et al. Dietary intake, nutritional adequacy and food sources of total fat and fatty acids, and relationships with personal and family factors in spanish children aged one to <10 years: Results of the esnupi study †. *Nutrients*, 2020, **12**(8):1-44. doi: 10.3390/nu12082467.
 24. Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, Santini B, Magazzù G, Biffi A, et al. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, **88**(2):163-9. doi: 10.1016/j.plefa.2012.10.002.
 25. Ayats-Vidal R, Bosque-García M, Cordobilla B, Asensio-De la Cruz O, García-González M, Castro-Marrero J, et al. Changes of erythrocyte fatty acids after supplementation with highly concentrated docosahexaenoic acid (DHA) in pediatric cystic fibrosis: A randomized double-blind controlled trial. *J Clin Med*, 2023, **12**(11):3704. doi: 10.3390/jcm12113704.
 26. Ayats-Vidal R, Bosque-García M, Cordobilla B, Asensio-De la Cruz O, García-González M, Loureda-Pérez S, et al. Impact of 1-year

- supplementation with high-rich docosahexaenoic acid (DHA) on clinical variables and inflammatory biomarkers in pediatric cystic fibrosis: A randomized double-blind controlled trial. *Nutrients*, 2024, **16**(7) :970. doi: 10.3390/nu16070970.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021, **372**:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019, **366**:4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
 29. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*, 2014, **14**:135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135.
 30. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 Cochrane, 2024. Disponible en: www.cochrane.org/handbook.

8. Anexos

Anexo 1. Términos de búsqueda

Pubmed (("omega-3 fatty acids"[MeSH Terms] OR "omega-3"[Title/Abstract] OR EPA"[Title/Abstract] OR "DHA"[Title/Abstract]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR "cystic fibrosis"[Title/Abstract]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR pediatric[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title])
Scopus TITLE-ABS-KEY(("omega-3 fatty acids" OR "omega-3" OR EPA OR DHA) AND ("cystic fibrosis") AND (pediatric OR child OR adolescent) AND (randomized OR "randomized controlled trial"))
Web of Science TS=("omega-3 fatty acids" OR omega-3 OR EPA OR DHA) AND TS=("cystic fibrosis") AND TS=(randomized OR "randomized controlled trial") AND TS=(pediatric OR child OR adolescent)
Science Direct ("omega-3" OR EPA OR DHA) AND "cystic fibrosis" AND (randomized OR RCT) AND (child OR pediatric OR adolescent)
Cochrane "omega-3" AND "cystic fibrosis" AND (child OR pediatric)

9. Abreviaturas

AA	Ácido araquidónico
ALA	Ácido alfa-linolénico
CFTR	Gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
COX-2	Ciclooxigenasa-2
DHA	Ácido docosahexaenoico
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ECAs	Ensayos clínicos aleatorizados
FEV₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FQ	Fibrosis quística
FVC	Capacidad vital forzada
GLA	Ácido gamma-linolénico
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa muscular
IL	Interleucina
IQR	Rangos intercuartiles
LA	Ácido linoleico
LTB₄	Leucotrieno B ₄
LTB₅	Leucotrieno B ₅
PCR	Proteína C reactiva
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PGE₃	Prostaglandina E ₃
PLA₂	Fosfolipasa A ₂
RoB2	Risk of bias 2
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SEM	Error estándar de la media
SD	Desviación estándar
SMD	Diferencia de medias estandarizada
TNF-α	Factor tumoral alfa