

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma  
de Barcelona

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO  
DOCOSAHEXAENOICO (DHA) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON FIBROSIS QUÍSTICA:**

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CONTROLADO CON PLACEBO**

**Doctoranda**

Roser Ayats Vidal

**Directores de tesis**

Montserrat García Bosque

Joan Carles Domingo Pedrol

**Tutor**

Lluís Blanch Torras

Eduard Monsó Molas (octubre'18-abril'23)

**Barcelona, 2023**

Todas las personas que conviven con la fibrosis quística,  
un ejemplo de lucha, fuerza y superación.

## AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis es la suma del trabajo y del esfuerzo de un grupo de personas a quienes quiero agradecer:

A la Unidad de Fibrosis Quística del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell. Tanto médicos, fisioterapeutas, enfermeros y de técnicos en cuidados auxiliares de enfermería, por su colaboración en la formación, excelente trabajo y vocación de servicio, haciendo que los pacientes se sienten como en casa.

A la doctora Montserrat Bosque, directora de esta tesis, por su ejemplo de gran implicación en el campo de la investigación, por su gran apoyo constante en este y muchos otros proyectos, pero, sobre todo, por su gran complicidad.

Al doctor Joan Carles Domingo, codirector de la tesis doctoral, por toda su vocación, apoyo en la investigación y su profesionalismo, dedicándole horas al desarrollo del estudio, análisis de muestras y revisión de los resultados.

A Paloma Morata, bióloga y madre de dos pacientes con fibrosis quística, por su gran ayuda en el desarrollo de este proyecto de investigación.

A la doctora Raquel Corripio, coordinadora del área de recerca de enfermedades minoritarias del Instituto de Investigación e Innovación del Parc Taulí, siendo una gran referente en el campo de la investigación. Su apoyo ha sido crucial para realizar esta tesis doctoral.

A la Fundación Benéfica Privada Barnola-Vallribera por su beca de investigación 2018, que ha permitido llevar a cabo este ensayo clínico.

Al Instituto de Investigación e Innovación del Parc Taulí, por otorgarme una beca el 2018 en la 20a Convocatoria de las Becas Taulí de Recerca e Innovación y la beca Intensifica't del 2021 que sin ellas no hubiera sido posible finalizar este estudio.

Al laboratorio Brudy por el suministro gratuito de las cápsulas (tanto de las que contienen DHA como del placebo) en este ensayo clínico.

A los pacientes y familiares de la Unidad de Fibrosis Quística, que día a día colaboran en estudios de investigación que hacen posible los avances en esta enfermedad.

Y para terminar, pero no por ello menos importante, a mi pareja, mis padres y hermanos por su soporte incondicional a lo largo de toda mi vida, ayudándome a crecer personal y profesionalmente.

Sin todos ellos no habría sido posible realizar este trabajo.

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS:

**ABC:** ATP binding cassette

**AG:** ácidos grasos

**AGE:** ácidos grasos esenciales

**AI:** índice antiinflamatorio

**ALA:** ácido alfa-linolénico (18:3 n-3)

**AMP:** adenosin monofosfato

**AMPK:** proteína quinasa activada por AMP

**ARA:** ácido araquidónico (20:4n-6)

**ATP:** adenosina trifosfato

**CaMKK $\beta$ :** proteína quinasa  $\beta$  dependiente de calcio / calmodulina

**CFSPID:** cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis

**CFTR:** cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

**CN:** cribado neonatal

**COX:** ciclooxigenasa

**CRD:** cuaderno de recogida de datos

**DE:** desviación estándar.

**DHA:** ácido docosaheptaenoico (22:6n-3)

**DPA:** ácido docosapentaenoico (22:5n-3)

**DPN:** diferencia de potencial nasal

**DRFQ:** diabetes relacionada con fibrosis quística

**EPA:** ácido eicosapentaenoico (20:5n-3)

**FAME:** ácidos grasos de éster metílico

**FDA:** administración de alimentos y medicamentos.

**FEF 25-75%:** flujo espiratorio forzado entre 25 y 75% de la capacidad vital

**FEV1:** volumen espirado forzado en el primer segundo

**FQ:** fibrosis quística

**FVC:** capacidad vital forzada

**IMC:** índice de masa corporal

**IL:** interleucina

**IQ:** rango intercuartil

**IP:** insuficiencia pancreática

**LA:** ácido linoleico (18:2n-6)

**LT:** leucotrieno

**LOX:** lipooxigenasa

**MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente la meticilina

**MSD:** dominio transmembrana

**PAP:** proteína asociada a pancreatitis

**PEP:** presión espiratoria positiva

**PG:** prostaglandina

**PKA:** proteína quinasa dependiente de AMPc.

**PMN:** polimorfonucleares

**PUFAs:** ácidos grasos polinsaturados

**PUFAs n-3:** ácidos grasos polinsaturados de la serie 3 (AG Omega-3)

**PUFAs n-6:** ácidos grasos polinsaturados de la serie 6 (AG Omega-6)

**RN:** recién nacido

**RvD1:** resolvina D1

**SSH:** suero salino hipertónico

**SPM:** mediadores proresolución

**TIR:** tripsina inmunorreactiva

**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa.

**SP:** suficiencia pancreática

**TMP-SMX:** trimetropim-sulfametoxazol

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estructura de la proteína CFTR .....	20
<b>Figura 2</b>	Defecto del funcionamiento de la CFTR .....	21
<b>Figura 3</b>	Clases de mutaciones (variantes) del gen CFTR .....	22
<b>Figura 4</b>	Protocolo actual de actuación en el diagnóstico por CN de la FQ en Cataluña..	29
<b>Figura 5</b>	Célula epitelial dónde se puede observar donde actúan los potenciadores y los correctores de la CFTR.....	39
<b>Figura 6</b>	Estructura química de los ácidos grasos saturados, monoinsaturados (Omega-9) y poliinsaturados (Omega-6 y Omega-3) .....	45
<b>Figura 7</b>	Metabolismo de los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6.....	47
<b>Figura 8</b>	Desequilibrio entre los metabolitos eicosanoides proinflamatorios y proresolución en la FQ .....	50
<b>Figura 9</b>	Múltiples funciones especializadas de mediadores proresolución (SPM) en la resolución aguda de la inflamación .....	52
<b>Figura 10</b>	Representación gráfica de las diversas formas en que los lípidos pueden afectar la actividad de las proteínas de membrana .....	55
<b>Figura 11</b>	Procedimiento del análisis de las muestras de sangre.....	75
<b>Figura 12</b>	Procedimiento del análisis de las muestras de esputo inducido.....	77
<b>Figura 13</b>	Diagrama de flujo del estudio .....	92
<b>Figura 14</b>	Gráficos de cajas y bigotes del perfil de AG de la membrana de eritrocitos del grupo control, de los FQ-IP y los FQ-SP .....	96
<b>Figura 15</b>	Gráfico de comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio.....	100
<b>Figura 16</b>	Gráficos de comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio.....	101
<b>Figura 17</b>	Gráficos de comparación de la citología y la elastasa neutrofílica del esputo inducido entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio (1: basal, 2: 6 meses, 3: 12 meses).....	111
<b>Figura 18</b>	Gráfico de comparación de la calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ ) entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio.....	114
<b>Figura 19</b>	Gráficos que muestran la evolución de la FVC (tanto en porcentaje como en litros) durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo.....	118
<b>Figura 20</b>	Gráficos que muestran la evolución del FEV1 (tanto en porcentaje como en litros) durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo.....	118
<b>Figura 21</b>	Gráficos que muestran la evolución del FEF 25-75% (tanto en porcentaje como en litros) durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo .....	119
<b>Figura 22</b>	Gráficos que muestran la evolución del peso, talla e IMC durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo ...	122

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Dosis y tomas al día de DHA según el peso.....	74
<b>Tabla 2</b>	Cronograma de las evaluaciones e intervenciones del estudio.....	80
<b>Tabla 3</b>	Características demográficas de los pacientes.....	91
<b>Tabla 4</b>	Comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre los pacientes con FQ y el grupo control .....	93
<b>Tabla 5</b>	Comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo control, los FQ-IP y los FQ-SP .....	95
<b>Tabla 6</b>	Comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses del estudio. ....	98
<b>Tabla 7</b>	Perfil de AG de un paciente FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR.....	102
<b>Tabla 8</b>	Valores de RvD1 en plasma entre el grupo control y el grupo FQ .....	103
<b>Tabla 9</b>	Niveles de RvD1 en plasma y esputo inducido, tanto del grupo DHA con del placebo, comparando los valores basales con los 12 meses .....	103
<b>Tabla 10</b>	Niveles de RvD1 en plasma y esputo inducido a los 12 meses, comparando el grupo DHA respecto el grupo placebo .....	104
<b>Tabla 11</b>	Comparación de las interleucinas IL-8 y TNF- $\alpha$ plasmáticas basales entre el grupo FQ y el grupo control .....	104
<b>Tabla 12</b>	Interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en plasma, basales y a los 12 meses del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo .....	105
<b>Tabla 13</b>	Comparación de los incrementos (porcentaje de diferencia entre los valores de los 12 meses respecto los basales) de la IL-8 y el TNF- $\alpha$ en plasma entre el grupo DHA y el placebo... ..	105
<b>Tabla 14</b>	Interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en esputo inducido, basales y a los 12 meses del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo.....	106
<b>Tabla 15</b>	Comparación de los incrementos (porcentaje de diferencia entre los valores de los 12 meses respecto los basales) de las IL-8 y TNF- $\alpha$ en esputo inducido entre el grupo DHA y el placebo .....	106
<b>Tabla 16</b>	Niveles de interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en plasma y en esputo inducido del paciente FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis estadístico por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR.....	107
<b>Tabla 17</b>	Comparación de la citología en esputo inducido entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses del estudio.....	109
<b>Tabla 18</b>	Comparación de los niveles de elastasa neutrofílica en esputo inducido entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses del estudio.....	110
<b>Tabla 19</b>	Citología y elastasa neutrofílica en esputo inducido del paciente FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR .....	112
<b>Tabla 20</b>	Comparación de los valores de calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ ) durante el año del estudio entre grupo DHA y el grupo placebo .....	113
<b>Tabla 21</b>	Comparación de los parámetros de función pulmonar durante el año del estudio entre grupo DHA y el grupo placebo .....	116
<b>Tabla 22</b>	Comparación de las reagudizaciones respiratorias entre el año previo del estudio y el año del estudio tanto del grupo DHA como del grupo placebo. ....	119

<b>Tabla 23</b> Comparación de los parámetros antropométricos (peso, talla e IMC) des del año previo al inicio del estudio y durante el año del estudio, entre el grupo DHA y el grupo placebo. ....	121
<b>Tabla 24</b> Medicación necesaria, dispensada y la devuelta de los participantes del estudio, así como el porcentaje de cumplimiento terapéutico.....	125
<b>Tabla 25</b> Adherencia al tratamiento en relación al promedio de cumplimiento teórico de los pacientes que finalizaron el estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo .....	127

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	13
ABSTRACT .....	14
1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 Aspectos generales de la fibrosis quística (FQ).....	16
1.1.1 Definición y concepto .....	16
1.1.2 Historia de la FQ .....	16
1.1.3 Epidemiología .....	18
1.2 Fisiopatología de la FQ .....	19
1.2.1 Defecto genético y síntesis de la proteína CFTR.....	19
1.2.2 Defecto del funcionamiento de la CFTR .....	20
1.2.3 Variantes del <i>CFTR</i> .....	21
1.3 Manifestaciones clínicas de la FQ .....	24
1.3.1 Manifestaciones sino-pulmonares .....	24
1.3.2 Manifestaciones gastrointestinales.....	25
1.3.3 Manifestaciones endocrinológicas.....	25
1.3.4 Manifestaciones musculoesqueléticas .....	26
1.3.5 Manifestaciones del aparato reproductor .....	26
1.3.6 Síndrome por pérdida de sal .....	26
1.4 Diagnóstico de la FQ .....	27
1.4.1 Criterios diagnósticos.....	27
1.4.2 Test del sudor.....	27
1.4.3 Prueba de la diferencia de potencial nasal (DPN) .....	28
1.4.4 Cribado neonatal (CN).....	28
1.4.5 Diagnóstico genético .....	30
1.5 Tratamiento de la FQ.....	31
1.5.1 Tratamiento de la enfermedad pulmonar .....	31
1.5.2 Tratamiento nutricional .....	35
1.5.3 Avances recientes en el tratamiento de la FQ.....	38
1.6 Inflamación en la FQ.....	43
1.7 Ácidos grasos (AG).....	44
1.7.1 Clasificación de los AG .....	44
1.7.2 Funciones de las grasas .....	46

1.7.3 AG Omega-3 y Omega-6.....	46
1.7.4 AG e inflamación.....	49
1.8 AG y FQ.....	53
1.8.1 Alteraciones de los AG en la FQ.....	53
1.8.2 Importancia de las alteraciones de los AG en la FQ.....	55
1.8.3 Suplementación con AG Omega-3 en pacientes con FQ.....	56
2 JUSTIFICACIÓN.....	59
3 HIPOTESIS.....	62
4 OBJETIVOS.....	64
4.1 Objetivo principal.....	64
4.2 Objetivos secundarios.....	64
5 METODOLOGIA.....	66
5.1 Diseño del estudio.....	66
5.2 Pacientes del estudio.....	66
5.2.1 Criterios de inclusión.....	66
5.2.2 Criterios de exclusión.....	67
5.2.3 Criterios de retirada.....	68
5.2.4 Criterios de inclusión y exclusión del grupo control.....	68
5.3 Variables.....	69
5.4 Aleatorización y enmascaramiento.....	71
5.4.1 Proceso de aleatorización.....	71
5.4.2 Enmascaramiento.....	71
5.5 Tratamiento del estudio.....	72
5.5.1 Tratamiento activo.....	72
5.5.2 Tratamiento placebo.....	72
5.6 Intervención del estudio.....	73
5.6.1 Tratamiento de los sujetos.....	74
5.6.2 Valoración de la eficacia.....	75
5.6.3 Valoración de la seguridad.....	79
5.6.4 Valoración de la adherencia al tratamiento.....	79
5.7 Protocolo del análisis de las muestras de sangre y esputo.....	81
5.7.1 Análisis del perfil de AG.....	81
5.7.2 Análisis de la resolvina D1 (RvD1).....	82
5.7.3 Análisis de las interleucinas.....	83
5.7.4 Análisis de la elastasa neutrofílica.....	83

5.8	Análisis estadístico.....	84
5.8.1	Descripción general de los métodos estadísticos .....	84
5.8.2	Cálculo del tamaño muestral.....	85
5.9	Gestión de datos y mantenimiento del registro.....	86
5.9.1	Cuaderno de recogida de datos (CRD).....	86
5.9.2	Base de datos del estudio .....	86
5.9.3	Confidencialidad de los datos.....	86
5.10	Financiación del estudio.....	88
6	RESULTADOS.....	90
6.1	Resultados demográficos .....	90
6.2	Perfil de AG .....	92
6.3	Variables inflamatorias.....	103
6.3.1	RvD1 .....	103
6.3.2	Interleucinas .....	104
6.3.3	Citología y elastasa neutrofílica en esputo inducido .....	107
6.3.4	Calprotectina fecal .....	113
6.4	Variables respiratorias .....	115
6.4.1	Función pulmonar .....	115
6.4.2	Reagudizaciones respiratorias .....	119
6.5	Variables antropométricas .....	120
6.6	Seguridad .....	123
6.7	Adherencia al tratamiento.....	123
7	DISCUSIÓN.....	129
7.1	Características de la población estudiada .....	131
7.2	Perfil de AG en los pacientes con FQ .....	132
7.3	Efectos de la suplementación con DHA.....	136
7.3.1	Suplemento de DHA utilizado .....	136
7.3.2	Perfil de AG .....	137
7.3.3	Variables inflamatorias.....	139
7.3.4	Variables respiratorias .....	144
7.3.5	Variables antropométricas .....	147
7.3.6	Seguridad .....	148
7.3.7	Adherencia al tratamiento.....	149
7.4	Fortalezas del estudio.....	151
7.5	Limitaciones del estudio.....	152

<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	154
<b>9.</b>	<b>FUTURAS LÍNIAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	158
<b>10.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	160
<b>11.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	175
11.1	Estudios de suplementación con PUFAs en pacientes FQ .....	175
11.2	Aprobación del CEI .....	178
11.3	Manual del investigador del triglicérido de DHA (tridocosahexaenoína-AOX®) de Brudylab.....	179
11.4	Hoja informativa del estudio para padres/cuidadores del participante o pacientes de 18 años .....	198
11.5	Hoja informativa estudio para pacientes de 12 a 17 años.....	204
11.6	Formulario de consentimiento informado .....	208
11.7	Formulario de asentimiento informado .....	209
11.8	Hoja informativa y consentimiento informado para los controles.....	210
11.9	Hoja informativa sobre la pauta de tratamiento .....	212
11.10	Hoja de prescripción .....	213
11.11	Técnica del esputo inducido .....	214
11.12	Protocolo de procesado inicial para la citología en el esputo inducido.....	216
11.13	Hoja informativa sobre la recogida de la muestra de calprotectina fecal.....	220
11.14	Excel del cuaderno de recogida de dadas (CRD).....	221
11.15	Beca de la fundación Bernola-Vallribera, Sant Josep.....	237
11.16	Beca Taulí de Recerca e Innovación .....	238
11.17	CEIm del estudio: relación entre los AG Omega-3 y el asma atópica pediátrica....	239
11.18	Beca de Investigación de la SEICAP .....	240
11.19	Beca Intensifica't al Tauli del I3PT .....	241

## RESUMEN

**Introducción:** En los pacientes con fibrosis quística (FQ) se ha descrito una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos (AG) caracterizada por un descenso de los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA), asociado a un aumento de la inflamación basal. Suplementar estos pacientes con DHA podría tener un efecto antiinflamatorio que en la actualidad aún no existe suficiente evidencia para recomendarlo.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación oral con DHA de alta concentración durante un año en pacientes pediátricos con FQ, sobre parámetros analíticos y clínicos, así como la seguridad y la adherencia.

**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego. Pacientes con FQ (6-18 años) en seguimiento en nuestro centro entre mayo 2018 y febrero 2019 fueron aleatorizados a recibir perlas ricas en DHA al 70% (Tridocosahexaenoína-AOX®) a 50 mg/kg/día o placebo durante 12 meses. Variables analizadas: perfil de AG en membrana de eritrocito, función pulmonar, antropometría, exacerbaciones respiratorias, citología y elastasa neutrofílica en esputo, interleucinas en sangre y esputo, calprotectina fecal, efectos secundarios y adherencia.

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes (edad media:11,7años), 16 (7 DHA/9 placebo) finalizaron el estudio. El grupo suplementado con DHA, comparado con el placebo, presentó un aumento de los AG Omega-3 y descenso de los Omega-6 estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ); así como un aumento significativo de FVC y FEV1 expresado en litros ( $p = 0,004$  y  $0,044$ ), peso ( $p = 0,034$ ) y talla ( $p = 0,026$ ); no encontrando cambios estadísticamente significativos en el FEF 25-75%, IMC (índice de masa corporal), parámetros inflamatorios ni exacerbaciones respiratorias. No presentaron efectos secundarios y hubo una buena adherencia (93,9% de los botes necesarios fueron retirados).

**Conclusiones:** La suplementación con DHA al 70% a 50 mg/kg/día a largo plazo en pacientes pediátricos con FQ, es seguro y parece mejorar el perfil de AG, la función pulmonar y parámetros antropométricos.

## ABSTRACT

**Background:** Cystic fibrosis (CF) patients have an alteration in fatty acid (FA) metabolism, characterized by a low docosahexaenoic acid (DHA), associated with an increase in basal inflammation. Supplementing these patients with DHA could have an anti-inflammatory effect for which there is currently not enough evidence to recommend it.

**Objective:** To evaluate the effect of oral supplementation with high-concentration DHA for one year in pediatric patients with CF, on analytical and clinical parameters, as well as safety and adherence.

**Methods:** This was a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. CF patients (6-18 years) followed up at our center between May 2018 and February 2019 were randomized to receive pearls rich of DHA (Tridocosahexaenoin-AOX® 70%) at 50 mg/kg/day or matching placebo for 12 months. Variables analyzed were: erythrocyte membrane FA profile, lung function, anthropometry, pulmonary exacerbations, sputum cytology and neutrophil elastase, blood and sputum interleukins, fecal calprotectin, side effects and adherence.

**Results:** 22 patients (mean age: 11.7 years) were included, 16 (7 DHA/9 placebo) completed the study. The group supplemented with DHA, compared to the placebo, presented a statistically significant increase in Omega-3 FA and decrease in Omega-6 ( $p < 0.001$ ); as well as a significant increase in FVC and FEV1 expressed in liters ( $p = 0.004$  and  $0.044$ ), weight ( $p = 0.034$ ) and height ( $p = 0.026$ ); not finding statistically significant changes in FEF 25-75%, BMI (body mass index), inflammatory parameters or respiratory exacerbations. They did not present side effects and there was good adherence (93.9% of the necessary bottles were withdrawn).

**Conclusions:** Long-term supplementation with DHA 70% at 50 mg/kg/day in pediatric patients with CF is safe and seems to improve the FA profile, lung function and anthropometric parameters.

# INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Aspectos generales de la fibrosis quística (FQ)

### 1.1.1 Definición y concepto

La FQ es la enfermedad genética grave con el patrón de hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. Al ser una enfermedad de herencia autosómica recesiva, implica que cada padre sea portador del gen defectuoso y para que una persona tenga FQ es indispensable que ambos padres pasen a su hijo la copia del gen alterado.

Esta enfermedad es la consecuencia de mutaciones en el gen regulador de la conductibilidad transmembrana (cystic fibrosis transmembrane regulator gene [*CFTR*]), que provoca una alteración de la viscosidad de la secreción en las células de diferentes epitelios, produciendo una afectación multisistémica caracterizada por: enfermedad sino-pulmonar crónica, insuficiencia pancreática (IP), infertilidad masculina y valores elevados de cloro en el sudor de los enfermos (1).

### 1.1.2 Historia de la FQ

Las primeras observaciones clínicas de la FQ se conocen desde la Edad Media, cuando se observó que la presencia del sudor especialmente salado se relacionaba con una esperanza de vida muy corta. En el fondo esta observación clínica ilustra la relación entre la disfunción de la glándula sudorípara y una supervivencia muy breve. Posteriormente, Carl Von Rokitansky describió en 1838 un caso de muerte fetal con peritonitis meconial, una complicación del íleo meconial asociada a la FQ. En 1934, la doctora Dorothy Andersen describió por primera vez los hallazgos clínicos e histopatológicos de esta enfermedad, definiéndola como la enfermedad genética letal más frecuente en caucásicos; y la denominó “fibrosis quística del páncreas” por la presencia de los quistes y fenómenos de fibrosis del tejido pancreático que presentan estos enfermos (2). Una década más tarde, Syndey Farber la denominó "mucoviscidosis", ya que la consideraba como un problema en la producción de moco y no solamente localizado en el páncreas (2, 3).

Prácticamente hasta 1953 el diagnóstico de FQ se hacía en base a los datos clínicos (neumopatía crónica acompañada de insuficiencia respiratoria muy grave, así como IP). En aquella época no se disponía de técnicas de laboratorio que pudieran apoyar la sospecha clínica de la FQ. Durante ese año, Paul di Sant'Agnese demostró que la causa del choque hiponatrémico que presentaron enfermos con clínica sospechosa de FQ durante la ola de calor que sufrió Nueva York era debida a la elevada concentración de cloro excretado por sudor (4). En 1959, Gibson y Cooke desarrollaron una técnica para determinar la concentración de electrolitos en el sudor. A partir de este momento, la prueba del sudor se considera fundamental para el diagnóstico de la FQ (5). En 1964 es cuando se empezó a protocolizar el tratamiento nutricional, el tratamiento de la sobreinfección bacteriana, el de la obstrucción del flujo aéreo y se reconoció la importancia de la relación entre la nutrición y el estado físico de los pacientes con FQ.

En 1985, un grupo de científicos coordinados por Lap-Chee Tsui descubrieron el gen que ocasiona esta enfermedad, el gen *CFTR*, localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Cuatro años más tarde, en 1989, Francis Collins, Lap-Chee Tsui y John R. Riordan descubrieron la primera mutación para la FQ, la Delta-F508 ( $\Delta F508$ ), en ese cromosoma. En 1991, se demostró que la proteína CFTR forma un canal de cloruro (6-8). Posteriormente se han descrito más de 2.000 mutaciones causantes de la enfermedad.

Otros avances novedosos y revolucionarios en el abordaje de la FQ, han sido las estrategias terapéuticas enfocadas a modular la proteína CFTR, mediante el uso de potenciadores y correctores, dando resultados prometedores con diversas moléculas en desarrollo. En enero de 2012 se comercializó en Estados Unidos el primer fármaco capaz de corregir el defecto de las mutaciones Gly551Asp. En España, no fue hasta el día 21 de octubre del 2019 cuando Sanidad aprobó por primera vez los primeros tratamientos con moduladores. Otra de las fechas importantes en España fue el 8 de noviembre del 2021 que, tras la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento, la Ministra de Sanidad aprobó la financiación del medicamento Trikafta® (un modulador de la proteína CFTR formado por Ivacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor) y empezó a estar disponible en el Sistema Nacional de Salud el 1 de diciembre del 2021. En la actualidad, también está en investigación la terapia génica, dirigida a corregir la alteración genética.

### 1.1.3 Epidemiología

#### Prevalencia e Incidencia:

Se calcula una prevalencia general de aproximadamente 1 por cada 5.000 recién nacidos (RN) vivos, con una gran variabilidad en la incidencia de la FQ entre diferentes países y razas (9). La incidencia es mayor en Europa, Norteamérica y Australia (1/3.000, teniendo la mayor incidencia en Irlanda con 1/1.400) y menor en Sudamérica (1/7.000), Asia (1/350.000) y África (1/15-20.000) (10, 11). En España, como consecuencia de la implantación del programa de Cribado Neonatal (CN) de la FQ se reconoció una incidencia inferior a la estimada con anterioridad; en el año 2015, en que el CN se extendió en todas las comunidades, se aplicó globalmente a casi 3.000.000 de RN, detectando 460 pacientes con FQ (9). Por lo que, en España, se estima una incidencia de FQ de aproximadamente uno por cada 5.000-10.000 RN vivos, variando según las comunidades (9). El porcentaje de portadores sanos también varía según la etnia, siendo más alta en personas ascendentes del norte de Europa (1 de cada 25 personas) y descendentes de judíos esquenazis (alrededor de 1 de cada 29 personas) (6).

#### Supervivencia:

Hace años se consideraba una patología pediátrica porque los enfermos fallecían durante la infancia. Sin embargo, en la actualidad, la mediana de supervivencia de los pacientes con FQ ha aumentado considerablemente, alcanzando la edad adulta más de la mitad de los pacientes (12). Por lo que parece más adecuado quitarle la connotación de letal y definirla como una enfermedad genética crónica, de manifestación multisistémica y cuyo pronóstico depende de la precocidad del diagnóstico y del manejo terapéutico riguroso en centros especializados. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores, entre ellos: la implantación del CN, los avances en la asistencia con la puesta en marcha de las Unidades de FQ especializada con equipos multidisciplinares, y, más recientemente, la introducción de la terapia con moduladores CFTR.

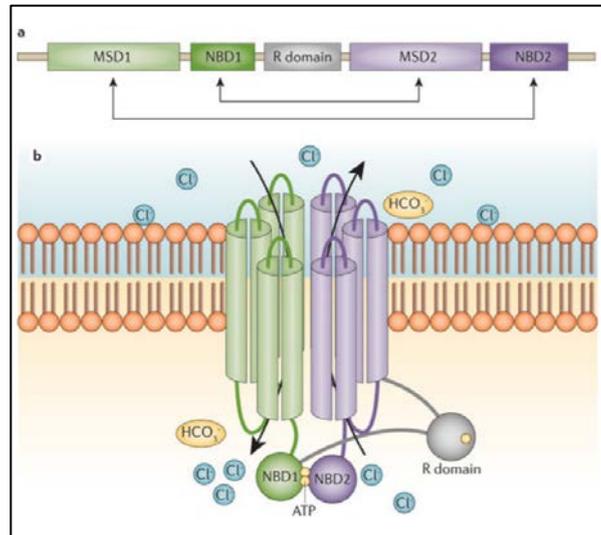
## 1.2 Fisiopatología de la FQ

### 1.2.1 Defecto genético y síntesis de la proteína CFTR

Esta enfermedad está causada por una mutación en el gen *CFTR*, situado en el brazo largo del cromosoma 7, concretamente en la región 7q 31-32. Tiene una medida de 250 kilobases, distribuidos en 27 exones (13). Este gen codifica la proteína CFTR, que contiene 1480 aminoácidos y tiene un peso molecular de 180 kilodaltons (13). La proteína CFTR se sintetiza en el retículo endoplasmático. Para poder funcionar, salir del retículo endoplasmático y llegar hasta la membrana basal de la célula, debe sufrir en primer lugar un plegamiento (folding). Gracias a este plegamiento, es capaz de salir del retículo endoplasmático. Posteriormente, unas proteínas llamadas chaperonas dotan la CFTR de una resistencia a las proteasas de forma que la proteína puede llegar al aparato de Golgi sin sufrir ninguna degradación. En el aparato de Golgi produce una glicosilación que transforma la CFTR en una molécula madura capaz de llegar a la parte apical de la membrana celular y sintetiza la región carboxi-terminal. Finalmente, una vez en la membrana celular, la CFTR, para poder funcionar, precisa una única fosforilación vía protein-kinasa que le permite obtener el cambio conformacional necesario para ser activada.

La proteína CFTR, presenta una gran homología estructural con la familia de proteínas "ABC transportadoras" (adenosine triphosphate (ATP) binding cassette (ABC) transporters family), que son proteínas integrales de membrana que contienen dos segmentos repetidos constituidos por dos dominios transmembranales (MSD 1 y 2) y dos dominios que interaccionan con ATP, llamados dominios de unión a nucleótido (NBD 1 y 2). A diferencia de las otras proteínas de la familia ABC, la CFTR contiene además, un dominio regulador (dominio R)(14). La proteína CFTR está anclada a la membrana citoplasmática por los dos dominios transmembrana, cada uno organizado con seis pasos de membrana alfa hélices, que atraviesan la membrana formando un poro que constituye el canal de cloro. La CFTR es activada por fosforilación del dominio R por la proteína quinasa dependiente de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) (PKA) que es activada por la forskolina. Una vez que el canal es activado por la fosforilación, las aperturas y cierres son regulados por la hidrólisis del ATP en los dominios MSD1 y

MSD2 y por el ATP intracelular que se une a los sitios NBD, siendo inactivado por fosfatasa (Figura 1) (15).



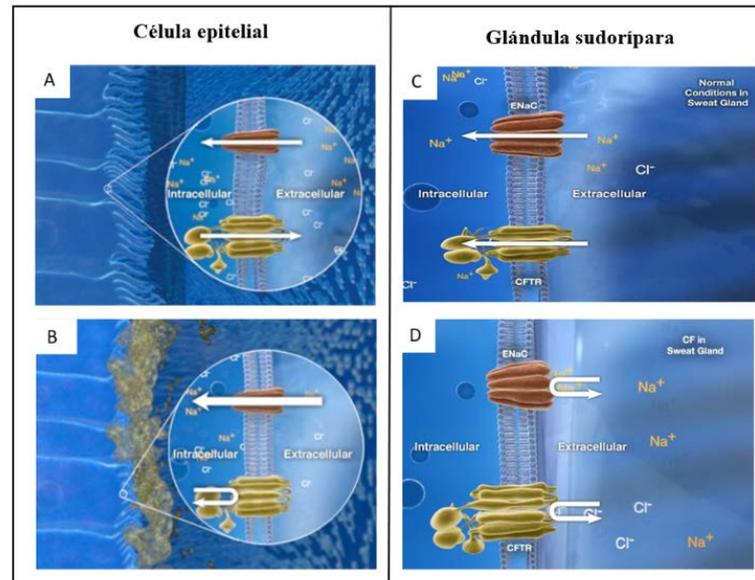
**Figura 1** Estructura de la proteína CFTR **a:** Estructura lineal de la proteína. **b:** La proteína se compone de dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2), cada uno conectada a un dominio de unión nuclear (NBD1 y NBD2), que se unen a ATP, así como, un dominio regulador (R) que se compone de muchos aminoácidos cargados. El canal se abre cuando su dominio R es fosforilado por la proteína quinasa A y el ATP se une al NBD.

La proteína CFTR es uno de los canales secretores de cloro y bicarbonato más importantes (16). La CFTR es un canal, no una bomba, pues permanece abierta a los dos lados de la membrana celular sin necesidad de ATP para permitir la difusión de los iones a favor de una diferencia de potencial. Es la única proteína ABC que es un canal iónico pero necesita energía para poderse activar. Además, también regula la función de otras proteínas transmembrana y de otros canales iónicos como el de sodio y de calcio (16, 17).

### 1.2.2 Defecto del funcionamiento de la CFTR

Esta proteína está situada en la membrana apical de las células epiteliales y cuyo defecto produce una alteración iónica que se caracteriza por una hiposecreción de cloro y bicarbonato y una hiperabsorción de sodio y agua (Figura 2a y 2b). La secreción de líquido periciliar de las glándulas acinares de la submucosa de la vía aérea está regulado sobre todo por el transporte activo de iones cloruro. Esta alteración, produce un moco más viscoso y adherente en estos pacientes. Los iones bicarbonato, aunque no regulen el líquido periciliar de la vía aérea, sí que tiene importancia en su acidez. A nivel de las

glándulas sudoríparas, los mecanismos de transporte iónico se invierten, produciendo una hipersecreción de cloro y una hipoabsorción de sodio y agua (Figura 2c y 2d). Como resultado, estos pacientes presentan gran cantidad de sal en el sudor y pueden presentar una deshidratación hiponatrémica.



**Figura 2** Defecto del funcionamiento de la CFTR **A:** célula epitelial bronquial normal, observándose la secreción de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y la absorción de sodio ( $\text{Na}^+$ ), **B:** célula epitelial bronquial de un enfermo con fibrosis quística (FQ), observándose la impermeabilidad del cloro y la hiperabsorción del sodio, **C:** glándula sudorípara de una persona sana, observándose el flujo de iones cloro hacia el espacio intracelular, situación inversa al flujo de iones de la célula epitelial bronquial, **D:** glándula sudorípara de un enfermo con FQ; los iones sodio se quedan en el espacio extracelular, motivo por el que se deshidratan con tanta facilidad estos enfermos.

### 1.2.3 Variantes del CFTR

Des del punto de vista genético, para ser considerados enfermos, los individuos deben ser portadores de dos variantes (mutaciones) del gen *CFTR*, una en cada alelo. Los portadores de una variante en principio son individuos sanos, que pueden transmitir la enfermedad, pero no padecerla. La población enferma de FQ se divide en 2 grupos: el grupo portador de dos variantes iguales (homocigotos) y el portador de dos variantes diferentes (heterocigotos). En la actualidad se han descrito más de 2000 variantes de este gen que causa la FQ, registradas en el Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). La primera variante descrita y la más frecuente a nivel mundial, es la  $\Delta\text{F508}$  (Phe508del), que se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta variante representa el 70% de las variantes en europeos de origen caucásico. En España esta variante se ha descrito en una frecuencia

media entre 50-60%, siendo la segunda en frecuencia la Gly542X, con un 4-8%. Las distintas variantes se han agrupado tradicionalmente en seis clases, tal como se puede ver en la Figura 3 (18, 19).

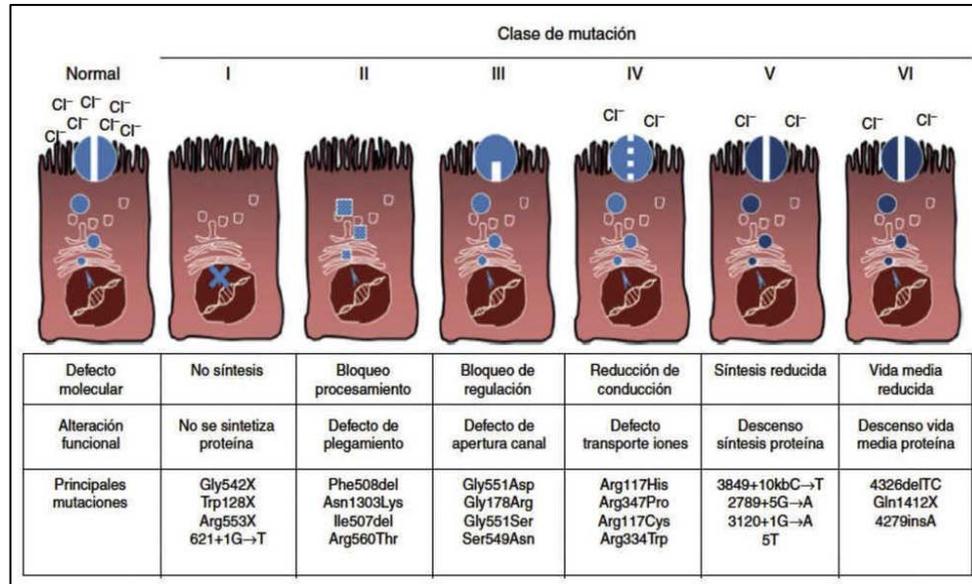


Figura 3 Clases de mutaciones (variantes) del gen CFTR

- **Clase I** (error en la síntesis/producción de la proteína): impiden la traducción completa de la proteína CFTR debido a un condón de parada prematuro, originando una proteína más corta y no funcional.
- **Clase II** (error en el procesamiento de la proteína): codifican una proteína mal plegada, estructuralmente alterada y no funcional, que finalmente es eliminada por el retículo endoplasmático. En este grupo se encuentra la variante  $\Delta F508$ .
- **Clase III** (defectos en la regulación): defecto en los mecanismos de regulación de la función de la CFTR. La proteína llega a la superficie de la célula, pero no funciona de manera adecuada ya que tiene disminuida la activación del canal y permanecen cerradas.
- **Clase IV** (defecto en la conducción): las proteínas llegan a la superficie de la célula, pero no funcionan de manera adecuada debido a que tienen alterada la conductibilidad de iones a través del canal.
- **Clase V**: codifican menor cantidad de proteína, con lo cual, su función se ve reducida.
- **Clase VI**: codifican una proteína alterada con menor vida media, por lo que produce un descenso de la estabilidad de la proteína CFTR madura.

Boeck y Amaral (20) dividieron las variantes tradicionales de la clase I, en dos grupos: las que se siguieron llamando clase I (de stop-codon) y otro grupo llamado **clase VII** (sin transcripción de ARNm). Las de clase VII tienen el mismo resultado clínico que las de clase I (es decir, ausencia de la proteína CFTR), pero no pueden ser rescatadas mediante terapia correctiva de las variantes stop-codon.

La cantidad de CFTR funcional presente en la superficie celular, que se determina por las clases de variantes, representa en parte el amplio espectro de fenotipos de la FQ. Su variabilidad fenotípica es sustancial, como lo demuestra el amplio espectro de gravedad de la enfermedad observada en pacientes con el mismo genotipo (11), ya que estos pueden estar modulados por aspectos epigenéticos (21), a pesar de ser una enfermedad monogénica. La progresión de la enfermedad, además de los aspectos genéticos y epigenéticos, también está influenciada por factores como: el acceso a la atención especializada, la adherencia al tratamiento y la variación en la práctica clínica (22). La única manifestación clínica que correlaciona directamente la relación genotipo-fenotipo es la IP.

Las variantes de clases I, II y III están asociadas con las manifestaciones clínicas típicas de la FQ: afectación precoz de manifestaciones respiratorias (tos crónica e infecciones sinopulmonares recurrentes) y digestivas (IP exocrina). Las mutaciones clase IV, V y VI están generalmente asociadas con formas menos típicas que se manifiestan como enfermedad pulmonar más leve o de aparición posterior y con suficiencia pancreática (SP) exocrina.

## 1.3 Manifestaciones clínicas de la FQ

En las últimas décadas, tras implantar los programas de CN y las nuevas terapias, la FQ ha pasado de ser una enfermedad pediátrica letal, con afectación digestivo-nutricional y respiratoria, a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica. Aun así, la enfermedad pulmonar sigue siendo la manifestación clínica que produce más morbimortalidad. El espectro clínico de la patología es extremadamente amplio y abarca desde lactantes asintomáticos diagnosticados mediante CN a niños mayores e incluso adultos con síntomas respiratorios crónicos de larga evolución y enfermedad pulmonar avanzada.

### 1.3.1 Manifestaciones sino-pulmonares

Los síntomas respiratorios más prematuros son: tos crónica, expectoración purulenta y disnea. Cuando la enfermedad progresa se produce la endobronquitis crónica, el daño estructural de las vías aéreas y fenómenos de reparación pulmonar. Todo esto comporta una insuficiencia respiratoria y la muerte del paciente.

Las exacerbaciones pulmonares son episodios de empeoramiento del estado respiratorio y se caracterizan por aumento de la frecuencia respiratoria, tos, expectoración, hipoxemia, fatiga y pérdida de peso; así como cambios en la radiografía de tórax (infiltrados, taponamientos de moco o atelectasias) o hallazgos en la exploración pulmonar (crepitantes o reducción de los ruidos respiratorios) (23). Las exacerbaciones pulmonares están negativamente correlacionadas con la supervivencia, la calidad de vida y la función pulmonar (23).

Los gérmenes más comunes de infectar a lactantes y niños pequeños son el *Staphylococcus aureus* y el *Haemophilus influenzae*, y posteriormente la *Pseudomona aeruginosa* (24). La edad media de la primoinfección por *Pseudomona aeruginosa* es de 6 años (25). Ante una primoinfección por *Pseudomona aeruginosa*, es fundamental intentar erradicarla para evitar la colonización crónica por este germen. Con el tiempo, debido a la aparición de la especie de *Pseudomona mucosa* y a la formación de biofilms, los gérmenes se reproducen rápidamente y es más difícil la penetración de los antibióticos en estas zonas, aumentando la inflamación y esto conduce a un deterioro progresivo de la enfermedad pulmonar (26). Por esta razón, el estándar de atención en los centros de FQ se centra en la vigilancia de la infección por *Pseudomona aeruginosa*

mediante monitorización de los cultivos de esputo cada 1-3 meses con el fin de intentar erradicar la *Pseudomona aeruginosa* (27). El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) se encuentra en el 30% de los pacientes con FQ. La adquisición de MRSA también se ha asociado con peores resultados clínicos, aunque los datos que rodean este problema no son tan sólidos (28). Otros organismos que se suelen identificar más tarde en curso de la FQ incluyen: *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Achromobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Mycobacterium atípico* y *Aspergillus fumigatus*. La infección por *Burkholderia cepacia* se asocia con una rápida y severa disminución de la función pulmonar. Por todo esto, se deben aplicar medidas de segregación entre pacientes para evitar la transmisión cruzada de microorganismos (29).

### 1.3.2 Manifestaciones gastrointestinales

Históricamente, el fracaso nutricional fue la causa de la muerte en los lactantes con FQ hasta que se empezó la terapia pancreática con el reemplazo enzimático y los suplementos de vitaminas liposolubles (30). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales más importantes son: el íleo meconial, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la IP con malabsorción, la enfermedad hepatobiliar, el estreñimiento, el prolapso rectal y la pancreatitis recurrente (30, 31).

### 1.3.3 Manifestaciones endocrinológicas

La manifestación endocrinológica más importante en la FQ es la diabetes relacionada con la FQ (DRFQ), que ocurre en un 30% de los pacientes con FQ que tienen 25 años o más, pero también puede estar presente en pacientes más jóvenes (27). La causa de la diabetes es la fibrosis pancreática y la infiltración grasa del páncreas, que conllevan la destrucción de la arquitectura pancreática. Existen situaciones en donde la resistencia a la insulina se ve incrementada, como en las infecciones pulmonares agudas, el consumo de glucocorticoides, la suplementación de una dieta alta en hidratos de carbono y la alimentación enteral nocturna continua (32). Los pacientes con FQ que presentan diabetes, tienen un peor pronóstico, pues presentan más deterioro de la función pulmonar y peor supervivencia (33). Se recomienda realizar despistaje anual para la diabetes con la prueba de tolerancia oral de la glucosa en todos los pacientes con FQ de 10 años o más, o en aquellos con una inexplicable pérdida de peso o de deterioro pulmonar (27, 33).

### **1.3.4 Manifestaciones musculoesqueléticas**

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la FQ incluyen: la enfermedad inflamatoria de las articulaciones, efectos sobre la densidad mineral ósea y disfunción muscular. Se suele presentar en fases avanzadas de la enfermedad y normalmente en el contexto de frecuentes y graves exacerbaciones pulmonares. Su etiología es multifactorial (34). Estas alteraciones se han asociado a fenotipos más graves, peor función pulmonar y déficit de ácidos grasos (AG) (35, 36). También es debida a la poca actividad física y efectos secundarios de la medicación, especialmente de los glucocorticoides. Como consecuencia pueden presentar fracturas frecuentes.

### **1.3.5 Manifestaciones del aparato reproductor**

Más del 95% de los hombres afectados de FQ son infértiles (37). La mayoría tienen ausencia, atrofia o fibrosis de los conductos deferentes que comporta azoospermia. El epidídimo y las vesículas seminales pueden ser normales, anormales o estar ausentes (27, 33). Las mujeres suelen ser fértiles, a excepción de algunas que tienen el moco cervical muy espeso.

### **1.3.6 Síndrome por pérdida de sal**

Las altas pérdidas de cloruros en el sudor hace que los pacientes puedan presentar un “sudor salado” o incluso notar cristales de sal en la línea de implantación del cuero cabelludo, en la ropa o en el interior del calzado (38). La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede conducir a depleción electrolítica grave y a un síndrome pseudo-Bartter (alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocalemia en ausencia de tubulopatía) que suele hallarse en los primeros años de vida. En épocas de calor, es frecuente que presenten deshidratación hiponatrémica, hipoclorémica e hipopotasemia grave, que requieren intervención inmediata.

## 1.4 Diagnóstico de la FQ

### 1.4.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la FQ se basa en los criterios de Rosenstein (39), que requiere de la sospecha clínica de FQ así como evidencia de disfunción de la proteína CFTR (40). La sospecha clínica de la FQ existe cuando hay al menos una de las siguientes:

1. Una o más de las características fenotípicas: enfermedad sinopulmonar crónica, anomalías gastrointestinales o nutricionales, síndrome de pérdida de sal y azoospermia.
2. Hermano/a con FQ.
3. CN positivo.

La evidencia de disfunción de la CFTR se basa con al menos una de las siguientes:

1. Prueba del sudor cuantitativa patológica (cloro  $\geq 60$  mmol/ml) comprobada al menos en 2 determinaciones realizadas en 2 ocasiones diferentes.
2. Presencia de 2 variantes del gen *CFTR* causantes de enfermedad.
3. Valor de la diferencia de potencial nasal (DPN) característica de la FQ.

### 1.4.2 Test del sudor

La prueba del sudor continúa siendo hoy en día la herramienta fundamental para la confirmación del diagnóstico. La pérdida de la función de la CFTR da como resultado una elevación del cloro en el sudor. No se acepta para la confirmación del diagnóstico determinar únicamente la conductividad del sudor. Las muestras deben ser analizadas inmediatamente en el laboratorio de bioquímica, para validar los resultados obtenidos por conductividad. La prueba del sudor es positiva en el 98% de los pacientes con FQ. La prueba se clasifica como «normal» si el valor de cloro es inferior a 30 mmol/L; «intermedia» si es entre 30 y 59 mmol/L y «positiva», si es igual o superior a 60 mmol/L (40). En los pacientes con un valor intermedio, se debe repetir la prueba del sudor más adelante, o realizar otras pruebas complementarias que demuestren la disfunción de la CFTR. A la hora de interpretar los resultados, hay que tener en cuenta las causas de falsos negativos y falsos positivos, que la mayoría de las causas son metodológicas, por error o método inadecuado en alguno de los pasos del test (41).

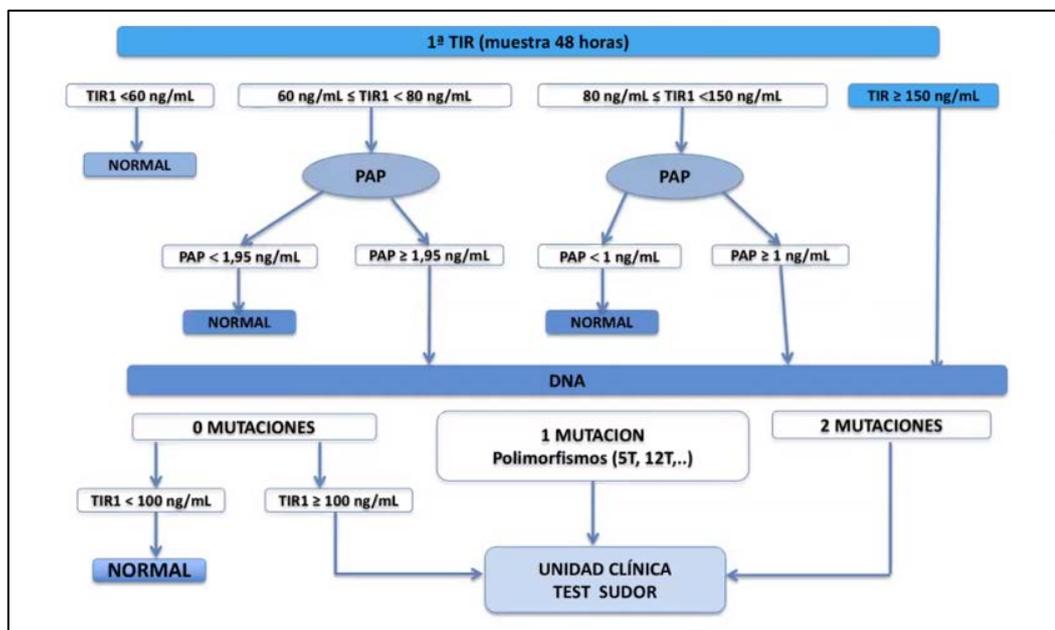
### 1.4.3 Prueba de la diferencia de potencial nasal (DPN)

Para evidenciar el anormal comportamiento de la proteína CFTR, se ha ideado la prueba de la DPN, especialmente útil en pacientes con concentraciones de cloro normales y en los que no se identifican las 2 variantes del gen de la FQ. La disfunción de la CFTR produce alteraciones en el flujo de cloro y en el transporte de sodio, provocando una diferencia de potencial eléctrico anormal a través de las superficies epiteliales. Esta diferencia de potencial anormal, ofrece una posibilidad diagnóstica que se considera en la actualidad como uno de los criterios diagnósticos de la FQ. Se han realizado protocolos estandarizados para medir la DPN en pacientes con edades superiores a 6 años (42). Un valor inferior a  $-40$  mV se considera patológico. Se precisan 2 determinaciones anormales de DPN registradas en 2 días separados para aceptar la disfunción de la CFTR. Pueden observarse falsos negativos cuando la integridad del epitelio está alterada (43).

### 1.4.4 Cribado neonatal (CN)

Actualmente, en la mayoría de los países desarrollados, el diagnóstico de la FQ se realiza en RN mediante el CN (18, 44), lo que ha permitido un diagnóstico y tratamiento temprano. En 1999, Cataluña, Castilla-León y las Islas Baleares iniciaron el programa del CN para la FQ. Posteriormente, la implementación del CN se fue extendido rápidamente y desde del 2015, todas las autonomías ofrecen el CN para FQ (9). Actualmente no existe un programa universalmente aceptado de CN de la FQ, pero todos utilizan como primer marcador la cuantificación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) (45-47). A finales de los setenta, se observó que los neonatos con FQ presentaban un aumento del TIR en sangre y permanecía elevado más tiempo que en aquellos que no padecían FQ (9, 48, 49). Un nivel elevado de TIR al nacimiento no es específico de FQ, ya que hay RN sanos que muestran elevaciones transitorias de esta enzima. También pueden aumentar por otros motivos como: la prematuridad, el bajo peso al nacer y la raza negra; constituyendo como causas de falsos positivos (46, 50, 51). Hasta un 30% de los pacientes con FQ que presentan íleo meconial pueden tener niveles de TIR normales (52). Para aumentar la especificidad, en algunos centros se determina un segundo marcador que puede ser la proteína asociada a pancreatitis (PAP), una segunda cuantificación de TIR o determinación de variantes del gen *CFTR* (46, 47, 50). La PAP

se ha incorporado más tarde en algunos programas de CN y evita la necesidad de analizar una segunda muestra, por lo que permite hacer un diagnóstico más precoz. Además, detecta menos casos de portadores, aumentando así el valor predictivo positivo del CN. También identifica menos casos de CFSPID (del inglés cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis) y reduce el número de pruebas del sudor, disminuyendo los costes del CN. Actualmente, la estrategia de programa de CN en Cataluña es la que se observa en la Figura 4.



*Figura 4* Protocolo actual de actuación en el diagnóstico por CN de la FQ en Cataluña

Tras el estudio genético del RN, son posibles los siguientes resultados:

- Si se encuentran dos variantes causantes de FQ, se debe realizar la prueba del sudor y el estudio de segregación, a fin de corroborar que cada una de las mutaciones procede de uno de sus progenitores.
- Si se encuentra una sola variante, debe realizarse la prueba del sudor. Si la prueba del sudor es dudosa, se debe ampliar el estudio genético para intentar caracterizar la segunda variante. Si la prueba del sudor es negativa, se asume como portador.

- Si no se encuentran variantes y la prueba del sudor es normal, estos serían los falsos positivos del programa.
- Otro grupo es el de los RN que no se llegan a alcanzar un diagnóstico concluyente, ni siquiera mediante pruebas confirmatorias, y para los que el grupo de trabajo europeo de CN de FQ propuso el término CFSPID (52). En los CFSPID se debe hacer un seguimiento de forma regular, ya que en algunos casos se realiza el diagnóstico de FQ a edades posteriores por aparición de síntomas y elevación del cloro en sudor.

#### 1.4.5 Diagnóstico genético

La confirmación del diagnóstico de FQ basada en la presencia de dos variantes en el gen *CFTR* es altamente específica pero no muy sensible debido al gran número de alelos posibles. El estudio genético es útil para: el diagnóstico de individuos sospechosos, identificación de portadores, el estudio de parejas de portadores, el diagnóstico genético prenatal, categorizar la gravedad de los pacientes y para los tratamientos específicos en función de las variantes.

Desde un punto de vista práctico se comienza el estudio genético con una variedad de paneles capaces de detectar las variantes más frecuentes del gen *CFTR*. Son paneles que llevan de 23 a 50 variantes, diseñados según la experiencia del investigador, la zona geográfica o la raza. En caso de haber dos variantes en dos alelos no se debe proseguir el estudio y se acepta el diagnóstico de FQ. Las variantes también se pueden clasificar en: variante patogénica (causa FQ), variante de consecuencia clínica incierta (no se sabe si puede causar o no FQ), variante que no causa FQ (es más probable que no tenga consecuencias clínicas) y variante de significado desconocido (no se dispone de datos suficientes para determinar el patrón fenotípico asociado con esta variante) (53).

## 1.5 Tratamiento de la FQ

Es muy complejo al tratarse de una enfermedad multisistémica, crónica y progresiva. Es por ello, que es preciso que sea realizado en centros especializados con atención y manejo multidisciplinar. Desde el punto de vista general, se ha considerado como los 3 pilares fundamentales del tratamiento de la FQ: el tratamiento nutricional, la antibioticoterapia y la fisioterapia. Y actualmente se tendría que añadir un cuarto pilar que sería la terapia con moduladores de la proteína CFTR.

### 1.5.1 Tratamiento de la enfermedad pulmonar

#### Tratamiento de las infecciones respiratorias:

- **Prevención de la infección:** es importante la implementación de medidas dirigidas a evitar la adquisición y la transmisión de microorganismos entre sujetos con FQ en lugares de riesgo (hospital, asociaciones de FQ o actividades infantiles comunes). La realización del CN de la FQ permite instruir a la familia y al niño desde pequeño sobre la importancia de la higiene de manos en el entorno familiar. Para evitar la transmisión por gotas, las guías establecen 2 metros de distancia mínima entre pacientes y recomiendan la utilización de mascarillas (54, 55). A parte, en las consultas, se recomienda minimizar el tiempo de espera y utilizar sus propios juguetes. También son recomendables las vacunas reglamentarias del calendario vacunal, incluida la de la gripe (en mayores de 6 meses) y evitar la asistencia a la guardería. Además, es fundamental mantener una vigilancia microbiológica de la vía aérea (56), mediante la toma periódica de cultivos de secreción bronquial. El laboratorio de microbiología debe tener protocolizado el estudio de muestras de expectoración de pacientes con FQ, para la búsqueda de los principales agentes (57).
- **Tratamiento de las primoinfecciones bacterianas:**
  - *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina: No hay evidencias suficientes a favor o en contra para recomendar su erradicación o el uso de profilaxis (58). Los fármacos más utilizados son: amoxicilina-clavulánico, cefadroxilo y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) vía oral durante 14-21 días.
  - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA): En pacientes asintomáticos o con clínica leve se suele usar TMP-SMX o linezolid durante 2-4 semanas (59).

En pacientes con clínica grave se recomienda antibióticos intravenosos durante 2-3 semanas con vancomicina o teicoplanina. En el caso de cronicidad, una opción es usar vancomicina nebulizada durante 2-3 semanas.

- *Haemophilus influenzae*: Si el paciente tiene clínica, la amoxicilina-clavulánico y el TMP-SMX (durante 2-4 semanas) son los antibióticos más utilizados.
- *Pseudomona aeruginosa*: El tratamiento erradicador debe iniciarse tras la primera detección de *Pseudomona aeruginosa*. Según el consenso español, el manejo del primer aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* consiste en (60):
  - ✓ Sin clínica: ciprofloxacino oral durante 21 días y un antibiótico por vía inhalatoria, como la tobramicina o colimicina. Al cabo de 1 mes, se repite el cultivo y si resulta positivo, se administra un nuevo ciclo de ciprofloxacino oral de 21-30 días, manteniendo la antibioterapia inhalatoria. Si pasados 1 o 2 meses más el cultivo todavía persiste positivo, se pautará un ciclo de antibióticos intravenosos durante 14 días. Si se sigue cultivando el microorganismo, se considerará colonización crónica. Si por el contrario el cultivo se negativiza cuando transcurran 6-12 meses, se puede suspender el antibiótico inhalado.
  - ✓ Con clínica: antibioterapia sistémica más inhalada. Si leve, ciprofloxacino oral y si moderada-grave: antibióticos intravenosos como ceftazidima más tobramicina, durante 2-3 semanas.
- **Tratamiento de las exacerbaciones respiratorias:** Ante una exacerbación respiratoria se debe plantear inmediatamente un cultivo de secreciones respiratorias e instaurar tratamiento antibiótico en función de la edad, características clínicas, análisis microbiológicos previos (61) y con una duración de 2-4 semanas. Si, a pesar de un tratamiento adecuado, no existe mejoría, es posible que la infección sea debida a microorganismos resistentes a los antibióticos pautados o también puede ser debido a la existencia de otras enfermedades, como sería el reflujo gastroesofágico o alteraciones en la deglución (61-63). No se debe olvidar en ningún momento la fisioterapia respiratoria y una nutrición e hidratación adecuadas.

### **Tratamientos que actúan sobre el aclaramiento mucociliar:**

Las secreciones deshidratadas de estos pacientes ocasionan disfunción en el aclaramiento mucociliar, lo que da lugar a un círculo vicioso de inflamación e infección pulmonar crónica, por lo que el inicio de la fisioterapia respiratoria debe ser precoz (64). Existen varias técnicas de fisioterapia respiratoria basadas en una guía de práctica clínica (23), que incluye: percusión y drenaje autólogo, presión espiratoria positiva (PEP), técnica de ciclo activo de técnicas respiratorias, PEP oscilatorio, compresión torácica de alta frecuencia y ejercicio. La evidencia actual no permite afirmar qué técnica de depuración es mejor, pero refieren que deberían ser individualizadas a lo largo de la vida de acuerdo con la fase del desarrollo, las preferencias del paciente, los síntomas pulmonares y la función pulmonar (65).

El tratamiento con DNAsa reduce la viscosidad del moco y facilita el aclaramiento mucociliar. A parte, se ha demostrado que mejora la función pulmonar y disminuye la frecuencia de las exacerbaciones respiratorias (66). La recomendación de la mayoría de guías es usar este tratamiento en mayores de 6 años a una dosis de 2,5mg nebulizado cada 24 horas (previo broncodilatador); en preescolares solo se considerará en determinados casos (67).

El suero salino hipertónico (SSH) actúa como agente osmótico restaurando el líquido de la superficie de la vía aérea. Elkins et al. (68) demostró que la nebulización de 4 ml de SSH al 7% 2 veces al día (previo broncodilatador) en pacientes mayores de 6 años mejoraba la función pulmonar y las exacerbaciones (68, 69).

### **Fármacos antiinflamatorios:**

Dada la importancia de la inflamación en la FQ, su tratamiento tendría un impacto importante en la evolución de la enfermedad. El problema fundamental es la complejidad de la respuesta inflamatoria, que hace prácticamente inabordable el tratamiento de todos los aspectos de esta.

El tratamiento a largo plazo con corticoides orales mostró beneficios iniciales en la función pulmonar que no se mantuvieron a largo plazo; unido a sus efectos secundarios, se desaconseja su empleo prolongado (70). En situaciones puntuales se

podrían utilizar a dosis de 1mg/kg/día durante periodos cortos. El empleo de corticoides inhalados a largo plazo no ha resultado beneficioso (71), por lo que su uso debe limitarse a los pacientes con FQ y clínica de asma.

El ibuprofeno se ha demostrado que ralentiza el declive de la función pulmonar, sobre todo en pacientes jóvenes (72). Sin embargo, su administración a largo plazo puede elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal y requiere controles farmacocinéticos, por lo que su empleo no se ha generalizado.

La azitromicina es un macrólido que tienen actividad inmunomoduladora. En enfermos colonizados crónicamente por *Pseudomona aeruginosa* disminuyen el número de exacerbaciones pulmonares y consiguen una discreta mejoría de la función pulmonar. Se administra 500mg tres veces a la semana en pacientes de más de 40kg y 250mg si su peso es inferior o igual a 40kg (73).

Existen otros agentes con efecto antiinflamatorio cuyo empleo no es generalizado y están en estudio como: los potenciadores de mediadores eicosanoides antiinflamatorios, inhibidores específicos de mediadores proinflamatorios o sus receptores, modificadores de la señalización intracelular, citoquinas antiinflamatorias, inhibidores de moléculas de adhesión, inmunomoduladores, anti-proteasas, antioxidantes, inhibidores de la fosfodiesterasa, entre otros (74).

### **Rehabilitación respiratoria:**

La rehabilitación comprende la fisioterapia respiratoria (se aconseja dos sesiones diarias y aumentar su frecuencia y duración en las reagudizaciones), el ejercicio físico (aeróbico, reglado y programado, al menos 30 minutos tres veces por semana), la terapia postural dirigida a la prevención de las deformidades y la educación sanitaria encargada de clarificar todos los aspectos relacionados con la enfermedad. Se debe iniciar en el mismo momento del diagnóstico, con un adecuado entrenamiento de los padres y del paciente (75).

### **Trasplante pulmonar:**

La FQ es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar en niños. El trasplante pulmonar aumenta la supervivencia de los niños afectados de FQ con enfermedad pulmonar grave terminal (76). Hay unos criterios para remitir a un paciente en una unidad con programa de trasplante pulmonar (77) y las contraindicaciones difieren

entre los centros que se dedican al trasplante pulmonar y pueden estar sujetas a cambios debido a por ejemplo a la disponibilidad de nuevos antibióticos y mayor experiencia quirúrgica.

### 1.5.2 Tratamiento nutricional

La IP requiere suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y absorción de alimentos y vitaminas liposolubles, y minimizando los efectos secundarios hepatobiliares y osteoarticulares. La dosis debe simular la respuesta del organismo a la secreción de enzimas pancreáticas y se determina por la cantidad de lípidos consumidos en la dieta y la cantidad de lipasa necesaria para una adecuada digestión. Las enzimas deben tomarse con cada comida, incluso cuando los pacientes comen un “snack”. Se recomienda administrarlas con agua o alimentos ácidos como zumo o compota de manzana para evitar así que la cubierta de las microcápsulas se abra antes de tiempo (78). En caso de esteatorrea, dolor abdominal, intolerancia a los alimentos grasos, distensión abdominal y alteración del estado nutricional, se debe reevaluar el grado de adherencia al manejo de enzimas pancreáticas y la calidad de las comidas antes de realizar un cambio en la dosis de estas.

Mantener un estado nutricional adecuado es un pilar fundamental del tratamiento de la FQ (79, 80). La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo de la función pulmonar. Desde el momento del diagnóstico debe prevenirse la malnutrición, no sólo clínica sino también subclínica, con educación nutricional y asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía en todo momento, tanto en los períodos de estabilidad como en las exacerbaciones respiratorias. El tratamiento nutricional debe individualizarse, ajustándose el aporte de calorías y nutrientes de acuerdo a: la edad, sexo, actividad física, gustos y rechazos alimentarios, estado fisiológico y condición clínica (81). Se aconseja realizar tres comidas principales y tres entre comidas a lo largo del día, con el objetivo de facilitar la ingesta energética adecuada y disminuir la sensación de plenitud gástrica. Las guías recomiendan una ingestión de energía entre 120-150% con respecto a la población de la misma edad (82).

**Macronutrientes:** La propuesta de distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total es: 40-50% de carbohidratos, 35-40% de lípidos y 15-20% de proteínas (83).

- ✓ Hidratos de carbono: Debido a que el exceso de hidratos de carbono provoca retención de dióxido de carbono, que aumenta la dificultad respiratoria, se recomienda una cantidad menor de hidratos de carbono en la dieta de los pacientes con FQ comparado con individuos sanos. Se recomienda el consumo de hidratos de carbono complejos y limitar los simples porque una de las complicaciones a largo plazo es la DRFQ (84).
- ✓ Lípidos: Se debe recomendar la ingesta de alimentos con ácidos grasos esenciales (AGE) (asegurando un 3-10% del valor calórico total y con una relación Omega-3/Omega-6 de 1:5) ya que estudios revelan su frecuente deficiencia sobre todo de AG Omega-3, con efecto antiinflamatorio (85). El aporte de AG saturados no debe de superar el 10 %. Por otra parte, es necesario restringir el consumo de lípidos tipo trans (frituras, bollería industrial y alimentos procesados), ya que son nutrientes capaces de amplificar la respuesta inflamatoria e incrementar la incidencia de varias enfermedades (86).
- ✓ Proteínas: Los pacientes con FQ tienen pérdidas de proteína a través del esputo, por lo que deben consumir mayor cantidad de este macronutriente en comparación con las personas sanas. Para evitar la pérdida de masa muscular es importante asegurar que las proteínas que se ofrezcan sean de alto valor biológico (87).

**Micronutrientes:**

- ✓ Vitaminas: A pesar de la correcta suplementación de las enzimas pancreáticas, se presenta un déficit en la absorción de las vitaminas especialmente las liposolubles (A, D, E y K), por lo que está indicada en todos los pacientes con IP (82). La dosificación, no obstante, debe adecuarse individualmente de acuerdo a los niveles séricos de cada vitamina. Debido a que las vitaminas liposolubles se disuelven en grasa para su posterior absorción, es importante consumirlas junto con las comidas que contengan lípidos y con la administración de enzimas pancreáticas. En la

actualidad, en el mercado existen multivitamínicos con vitaminas liposolubles y antioxidantes recubiertas por una capa hidrofílica que facilita su absorción, como DEKAs plus® y AquADEKs® (88). En cuanto a las vitaminas hidrosolubles no existen recomendaciones precisas para su suplementación, ya que su absorción y utilización no está alterada en estos pacientes, con excepción de la vitamina B12, en casos de resección del íleon terminal (82).

✓ Minerales y electrolitos:

- Sodio: Los pacientes con FQ eliminan cuatro veces más de sodio por el sudor que las personas sanas y el exceso de sudor puede producir liberación de aldosterona, retención renal de sal y deshidratación. La dosis recomendada es 2 mEq/kg/día en todas las etapas de la vida y se debe aumentar en: épocas de calor intenso, si actividad física importante, factores de estrés, o situaciones de pérdidas aumentadas (vómitos, diarreas, fiebre e ileostomía).
- Calcio: El calcio juega un papel fundamental en la salud ósea y su deficiencia puede manifestarse en individuos con FQ secundaria a la malabsorción intestinal y a una ingestión insuficiente. Es importante cubrir la ingesta diaria recomendada, idealmente a través de la dieta y si es necesario con suplementos.
- Zinc: Algunos estudios han reportado deficiencia de zinc en pacientes con FQ (89, 90). Su disminución en plasma puede deberse a la formación de complejos con lípidos y fósforo, sobre todo en los casos de esteatorrea. La deficiencia les repercute negativamente, ocasionando: disgeusia, anorexia, retraso del crecimiento, alteración en los procesos de cicatrización y en el sistema inmunológico; además, promueve la inflamación y aumenta el estrés oxidativo (90).
- Hierro: La deficiencia de hierro también es común entre los pacientes con FQ (91). Existen múltiples factores que pueden contribuir a la deficiencia: malabsorción, infección crónica e ingestión inadecuada. Si los valores de hierro en sangre están disminuidos debe diferenciarse si la causa es por la deficiencia de hierro o por la inflamación crónica; para esto es necesario medir las

concentraciones de transferrina, ferritina y la capacidad de fijación de hierro con el fin de determinar si la suplementación es necesaria (82).

- Selenio y glutatión: Debido a las infecciones recurrentes, las personas con FQ tienen altas concentraciones de estrés oxidativo. A pesar de que se ha visto que el glutatión parece mejorar la función pulmonar en algunos casos y reducir el estrés oxidativo, por el momento, no hay suficiente evidencia para recomendar la suplementación con antioxidantes en estos pacientes (92).
- Magnesio: Los pacientes con FQ pueden presentar hipomagnesemia, especialmente aquellos con enfermedad avanzada de la FQ, a mayor edad y por el uso prolongado de aminoglucósidos (que induce la pérdida renal aguda y crónica de magnesio). El magnesio se une a las grasas y su pérdida en materia fecal aumenta en los casos de esteatorrea. Suplementos de magnesio podrían lograr una mejora en la fuerza de los músculos respiratorios y la actividad mucolítica de la desoxirribonucleasa endógena y recombinante (93).

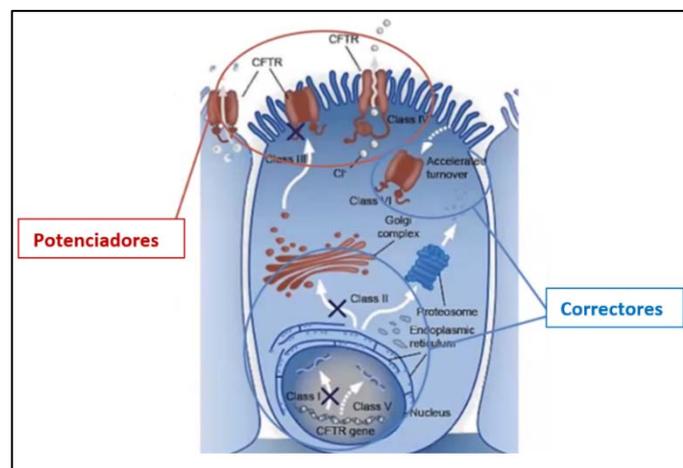
**Suplementos energéticos:** Gran porcentaje de estos pacientes requieren suplementos nutricionales ya que presentan sensación de plenitud gástrica temprana, periodos de inapetencia y además, la dieta no consigue cubrir el requerimiento energético-proteico por requerir dietas de alta densidad calórica. En pacientes con malnutrición se recomienda hidrolizados de proteína y AG de cadena media, por su fácil absorción y digestión. En pacientes sin deterioro nutricional grave se sugiere suplemento nutricional de mayor densidad calórica y triglicéridos de cadena media. Los suplementos pueden ser líquidos (suelen aportar de 1 a 2 calorías por ml) o sólidos en forma de barritas con gran densidad energética.

### 1.5.3 Avances recientes en el tratamiento de la FQ

En la actualidad, dos enfoques muy diferentes tienen por objetivo corregir el defecto básico: la terapia génica, dirigida a corregir la alteración genética, y la terapia moduladora del defecto a nivel de la proteína CFTR (94, 95).

Los moduladores de la CFTR están basados en la medicina personalizada, ya que la utilización del fármaco depende de la genotipificación del defecto. Tenemos 2 tipos de moléculas para modular la proteína CFTR (Figura 5):

- **Potenciadores:** actualmente el único potenciador que hay es el Ivacaftor. Son los encargados de potenciar la función de la CFTR en las variantes que presentan una función reducida de esta proteína.
- **Correctores:** disponemos de Lumacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor. Indicados para mutaciones que reducen la cantidad de CFTR funcional que se encuentra en la superficie de las células.



*Figura 5* Célula epitelial donde se puede observar donde actúan los potenciadores y los correctores de la CFTR

Cuando hay un problema de clase II (splicing) o VI (de vida media disminuida), tenemos un problema de cantidad, por lo tanto, necesitamos correctores, que corrigen la cantidad. En cambio, cuando tenemos problemas de función, es decir, la proteína está en su lugar pero no funciona como canal, necesitamos un compuesto que potencie esta función.

El Ataluren (PTC124) es una molécula diseñada para que los ribosomas se vuelvan menos sensibles a los codones de parada prematuros responsables de las variantes de clase I (96). Posteriormente se vio que este tratamiento no mostraba una mejoría significativa en la función pulmonar ni en la disminución de las exacerbaciones respiratorias (97). Es por esto, que se cree que las variantes de clase I, aparte de correctores, necesitan potenciadores. Hasta la fecha, no hay medicamentos disponibles para las variantes de clase I.

Hay muchas líneas de investigación para reestablecer la proteína CFTR, pero actualmente solo disponemos de 4 tratamientos moduladores de la CFTR: el Kalydeko® (Ivacaftor), el Orkambi® (Lumacaftor + Ivacaftor), el Symdeko® o Symbkevi® (Tezacaftor + Ivacaftor) y el Trikafta® o Kaftrio® (Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor).

El Ivacaftor (Kalydeko®) fue el primer fármaco en tratar el defecto básico de la FQ aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y autorizado para la Unión Europea. El primer estudio se publicó el año 2011 para pacientes con variante G551D (98). Esta molécula es un potenciador que mejora la función de la CFTR (64). Se vio que los pacientes que recibían esta molécula, comparada con los placebo, presentaban: una disminución de cloro en el sudor desde los 15 días de tratamiento, un aumento de la función pulmonar y una mejora de la calidad de vida, además, estos efectos se mantenían a lo largo del tiempo. Actualmente está indicado a partir de los 4 meses con una de las siguientes variantes de clase III: G551D, G1244E, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Pero realmente hay muy pocos pacientes con este tratamiento en España, ya que las variantes de clase III son muy poco frecuentes en nuestra población.

Para las mutaciones de clase II, se necesita un tratamiento combinado, es decir un corrector más un potenciador. El primer dúo fue el Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®). Lumacaftor (VX-809) es un fármaco corrector que está dirigido a mutaciones de clase II, entre las que figura la más frecuente ( $\Delta F508$ ), con prometedores resultados. Se han realizado varios estudios con Orkambi®, siempre con pacientes con  $\Delta F508$  homocigotos, inicialmente para mayores o igual a 12 años de edad y posteriormente han ido bajando la edad, presentando resultados prometedores, mejorando la función pulmonar y reduciendo las exacerbaciones pulmonares en pacientes con  $\Delta F508$  homocigoto (99, 100). Actualmente está indicado para niños de 2 a 5 años homocigotos  $\Delta F508$ .

Posteriormente apareció el dúo Tezacaftor + Ivacaftor (Symdeko® y en Europa se llama Symbkevi®) para intentar encontrar un corrector más eficaz. La novedad fue que ya no solo servía para homocigotos  $\Delta F508$ , sino también para heterocigotos  $\Delta F508$ , presentando también buenos resultados de eficacia: mejoría de la función pulmonar, disminución en el test del sudor, mejora en la calidad de vida y ganancia de peso (101). Actualmente está autorizado a partir de los 6 años para homocigotos  $\Delta F508$  o heterocigotos  $\Delta F508$  más una de las siguientes variantes de función residual: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E,

D579G, 711+3A-G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G-A, 3272-26A-G, y 3849 + 10kbC-T.

Finalmente apareció el Trikafta® (que en Europa se llama Kaftrio®), formado por dos correctores (Elexacaftor + Tezacaftor) y un potenciador (Ivacaftor). Estudios tanto en homocigotos como heterocigotos  $\Delta F508$  han mostrado resultados espectaculares en las variables de eficacia (102, 103). En Estados Unidos está aprobado por la FDA desde el año 2019 para pacientes que tienen al menos una copia de la mutación  $\Delta F508$ . En España no fue aprobado hasta noviembre del 2021, inicialmente para mayores de 12 años pero actualmente está aprobado para pacientes mayores de 6 años.

Con todos estos fármacos, se cubre alrededor del 80% de los pacientes con FQ. Para los que no cumplen criterios de recibir estos tratamientos, se ha creado un proyecto europeo de investigación llamado HIT-CF Europe, que tiene como objetivo proporcionar un mejor tratamiento y una mejor vida a las personas con FQ con variantes raras. Para lograr esto, los fármacos se prueban primero en el laboratorio en organoides derivados de pacientes y en segundo lugar, en función de la reacción, se asigna un grupo más pequeño de pacientes a ensayos clínicos con uno de los fármacos candidatos. Los organoides son modelos de órganos 3D in vitro derivados de células que permiten el estudio de procesos biológicos. Para la elaboración de organoides intestinales, se realizan biopsias rectales y se cultivan las células madre (stem cells). Estos imitan varias características del órgano del que derivan y son genéticamente idénticos al donante, lo que permite ver cómo funciona la CFTR, permitiendo estudiar los procesos biológicos y la respuesta a los tratamientos en un entorno que se parece mucho a los órganos humanos (104, 105).

A pesar de las altas expectativas asociadas a la introducción de moduladores de la CFTR, el ensayo GOAL muestra que los pacientes tratados con Ivacaftor, a pesar de presentar una tendencia a la baja en la abundancia relativa de *P.aeruginosa* y *S.aureus* en las vías respiratorias, no hay cambios en las interleucinas (IL) -6, -8, -1 $\beta$  y la elastasa libre en esputo (106, 107). Además, se ha observado que la carga bacteriana en el esputo de los sujetos tratados con Ivacaftor disminuye durante el primer año de tratamiento, pero después aumenta (108), lo que sugiere que la inflamación eventualmente se renovará a medida que la infección se recupere. Por lo tanto, todavía no está claro si los moduladores de la CFTR pueden reducir la respuesta inflamatoria lo suficiente como para prevenir o ralentizar la progresión del

deterioro pulmonar. En consecuencia, las terapias dirigidas a la inflamación siguen representando un componente importante del tratamiento de la FQ. Los fármacos antiinflamatorios clásicos han demostrado una eficacia muy limitada, cuando no son dañinos, lo que plantea la cuestión de si deben adoptarse enfoques alternativos (109).

Otras alternativas de tratamientos que están en fase de investigación son las dirigidas al reemplazamiento de genes a través de la terapia génica del gen *CFTR*, mediante el empleo de oligonucleótidos anti sentido (ASO, del inglés AntiSense Oligonucleotide). Al ser una enfermedad monogénica, la FQ es un candidato ideal para este tipo de terapias.

## 1.6 Inflamación en la FQ

El Programa Australiano de Vigilancia Temprana Respiratoria para la FQ (AREST CF) (110, 111) y la London Cystic Fibrosis Collaboration (112), han proporcionado información significativa sobre los mecanismos biológicos y la historia natural del pulmón en los pacientes con FQ. La enfermedad pulmonar en la FQ se caracteriza por una inflamación intensa dominada por neutrófilos que se identifica en las primeras semanas de vida, incluso en lactantes asintomáticos con cultivos negativos (113-116). La actividad enzimática de los neutrófilos sin oposición interfiere con los mecanismos inmunitarios locales del huésped, impide el aclaramiento bacteriano y daña directamente el epitelio de la mucosa bronquial y sus tejidos de soporte (117). Las secreciones pulmonares de los pacientes con FQ, además de abundantes neutrófilos, contienen mayores concentraciones de mediadores proinflamatorios, como la IL-8 (118), leucotrienos, factor C5a del sistema del complemento, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-1 $\beta$  (119, 120).

Aunque la infección es un factor clave que contribuye al medio inflamatorio (121), el aumento de la inflamación pulmonar parece ser relativamente independiente del estado de infección actual o pasado detectado por el lavado broncoalveolar (113). La actividad de la elastasa de los neutrófilos libre es detectable en el lavado broncoalveolar hasta en el 30% de los lactantes y predice bronquiectasias diagnosticadas por tomografía computarizada a los 3 años de edad (74, 122).

## 1.7 Ácidos grasos (AG)

### 1.7.1 Clasificación de los AG

Los lípidos son un grupo de sustancias insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos, que incluyen:

1. Triglicéridos: formados por un glicerol y 3 AG.
2. Fosfolípidos (como la lecitina).
3. Esteroles (como el colesterol).

La forma natural mayoritaria de las grasas son los triglicéridos, y las diferencias entre ellas dependen fundamentalmente de su diferente composición en AG. Los AG son moléculas de naturaleza lipídica que presentan un grupo carboxilo terminal unido a una cadena hidrocarbonada. Los AG se diferencian entre sí por el número de átomos de carbono y por el número de dobles enlaces (123).

Según el número de átomos de carbono, los AG se pueden clasificar como:

1. **AG de cadena corta** (4-6 cadenas de carbono).
2. **AG de cadena media** (de 8 a 12 cadenas de carbono).
3. **AG de cadena larga** (de 14 a 20 cadenas de carbono)
4. **AG de cadena muy larga** ( $\geq 22$  cadenas de carbono)

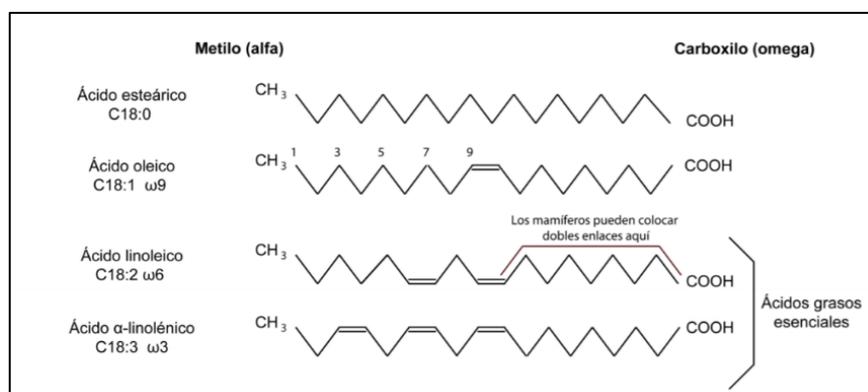
Según la cantidad de dobles enlaces los podemos clasificar como (124):

1. **Ácidos grasos saturados (SFAs)**: no contienen dobles enlaces (solo enlaces simples), lo que les confiere una gran estabilidad y la característica de ser sólidos a temperatura ambiente. Los SFAs predominan en los alimentos de origen animal, como la grasa de carne, mantequilla, queso, yema de huevo y lácteos enteros; aunque también se encuentran en grandes cantidades en algunos alimentos de origen vegetal como los aceites tropicales (de coco y de palma, utilizados en la bollería industrial) y la margarina. Los SFAs son muy resistentes a la oxidación, por lo que confieren resistencia y protección a la membrana celular. Son SFAs: el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido palmítico y el ácido esteárico.
2. **AG insaturados**: estos AG poseen dobles enlaces carbono - carbono, y pueden tener una o más insaturaciones, es decir, dobles enlaces. La posición de la primera insaturación, se indica a veces con la letra griega Omega y un número. Este número designa en qué enlace se encuentra la insaturación, contando desde el final de la

cadena. Omega es la última letra del alfabeto griego, por lo tanto, indica que hay que empezar a contar desde el final. Por ejemplo, los AG Omega-3, se denominan así porque tienen localizado este primer doble enlace entre el tercer y cuarto carbono. Los AG insaturados, los podemos clasificar en:

- **Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs):** son aquellos que contienen dos o más dobles enlaces. Desde el punto de vista nutricional son importantes los AG Omega-3 (PUFAs n-3) y Omega-6 (PUFAs n-6). Dentro de los PUFAs n-3 encontramos principalmente: el alfa-linolénico (ALA, C18:3 n-3), que se encuentra mayoritariamente en vegetales como las semillas de chía, lino, calabaza y cáñama; así como el ácido eicosapentaenoico (EPA, C22:5) y el ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6), que se encuentran principalmente en pescados azules, pero también en marisco, algas y en la leche materna. Dentro de los PUFAs n-6 encontramos principalmente: el ácido linoleico (LA, C18:2) y el ácido araquidónico (ARA, C20:4), que se encuentra en aceite de semillas (como el de girasol, lino, soja o maíz) así como frutos secos (especialmente las nueces), aguacate y la yema de huevo.
- **Ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs):** son aquellos AG que contienen un solo doble enlace. Un ejemplo sería el ácido oleico (C18:1, Omega-9), que está presente en casi todas las grasas naturales, en especial en el aceite de oliva; y el ácido palmítico (C16:1, Omega-7) presente también en algunas grasas animales.

En la Figura 6 podemos observar las estructuras químicas de algunos de los AG.



**Figura 6** Estructura química de los ácidos grasos saturados, monoinsaturados (Omega-9) y poliinsaturados (Omega-6 y Omega-3)

### 1.7.2 Funciones de las grasas

La grasa, necesaria para la salud en pequeñas cantidades, se distingue de los otros dos macronutrientes, por su mayor valor calórico, ya que es una fuente concentrada de energía (9kcal/g, respecto los 4kcal/g que contiene los hidratos de carbono y las proteínas), lo que determina su papel en los procesos nutritivos. Los lípidos son elementos de reserva y protección. Sin embargo, con el tiempo, se han ido descubriéndose otras funciones:

- ✓ Son componentes estructurales indispensables ya que forman parte de las membranas biológicas.
- ✓ Intervienen en algunos procesos de la fisiología celular, por ejemplo, en la síntesis de hormonas esteroideas y de sales biliares.
- ✓ Transportan las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y son necesarios para que se absorban dichas vitaminas.
- ✓ Contienen AGE, es decir aquellos que el hombre no puede sintetizar, como es el LA (C18:2 n-6) y el ALA (C18:3 n-3) que juegan un papel especial en ciertas estructuras, principalmente en el sistema nervioso.
- ✓ La grasa sirve de vehículo de muchos de los componentes de los alimentos que le confieren su sabor, olor y textura. La grasa contribuye, por tanto, a la palatabilidad de la dieta y, por tanto, a su aceptación. El placer de comer es también importante, pues para que una dieta se consuma y, por tanto, cumpla su principal objetivo, además de ser nutricionalmente correcta, debe ser palatable.
- ✓ Intervienen en la regulación de la concentración plasmática de lípidos y lipoproteínas.

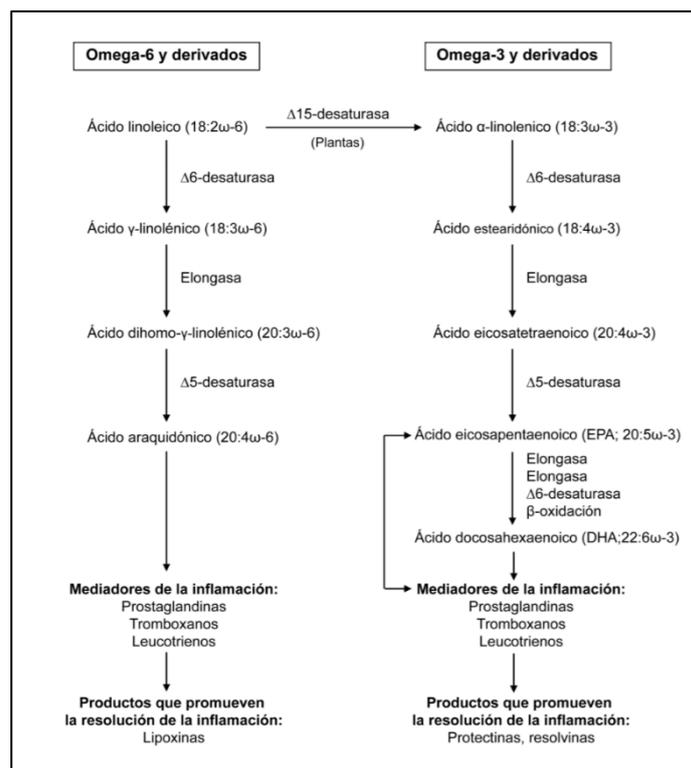
Numerosos estudios han demostrado que la ingesta de una dieta rica en AG Omega-3 reduce la mortalidad coronaria y la muerte súbita cardíaca. Además, se ha visto, que en las zonas geográficas donde estos AG predominan en la dieta, la incidencia de enfermedad cardiovascular disminuye. También se ha visto que los AG Omega-3 tienen propiedades antiarrítmicas, antiaterogénicas, antitrombóticas y antiinflamatorias (125).

### 1.7.3 AG Omega-3 y Omega-6

Los AG Omega-3 y Omega-6, además de poseer funciones energéticas y estructurales en las membranas celulares, también controlan el metabolismo de los eicosanoides, que intervienen en procesos tan importantes como la inflamación o la señalización celular (126). Aunque los

AG Omega-3 y Omega-6 son dos familias estructural y funcionalmente diferentes, ambas tienen vías metabólicas muy interrelacionadas. Además, compiten por los mismos lugares de reconocimiento de las enzimas involucradas en su metabolismo, por lo que es importante tener un buen equilibrio entre los AG Omega-3 y los Omega-6 .

El AG Omega-3 más sencillo es el ALA (C18:3 n-3), que se sintetiza a partir del LA (C18:2 n-6) por desaturación gracias a la enzima  $\Delta 15$ -desaturasa, presente en las plantas. Dado que los mamíferos no son capaces de llevar a cabo esta reacción, ambos AG deben ingerirse en la dieta, y por lo tanto, los dos son considerados AGE. En la Figura 7 podemos observar que a partir de ALA y LA se pueden sintetizar el resto de AG Omega-3 y Omega-6 mediante reacciones de elongación y desaturación (127).



*Figura 7* Metabolismo de los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6

Estas reacciones enzimáticas sucesivas de desaturación y elongación ocurren en el citosol y en el retículo endoplasmático, a excepción de la reacción de formación del DHA que se

produce en el peroxisoma. Luego cada PUFA se pliega sobre sí mismo en forma de “U” y se ubica en la bicapa lipídica de muchas células en los diversos sistemas biológicos.

Aunque teóricamente a partir del ALA se puede obtener EPA y DHA por reacciones de elongación y desaturación, la realidad es que esta conversión enzimática es bastante ineficaz, principalmente en lo que se refiere a la producción de DHA (128). En concreto, se estima que la eficacia de conversión de ALA a EPA es 0,2%, a DPA (ácido docosapentanoico) del 0,13% y a DHA del 0,05% (129).

Tanto el ARA como el DHA se transportan en el torrente sanguíneo, ya sea en forma esterificada (incorporada en triglicéridos o ésteres de colesterol) o como "AG libres" unidos a albúmina y/o lipoproteínas, pero una vez dentro de la célula, se incorporan en fosfolípidos y otros lípidos complejos que son los principales constituyentes lipídicos de la membrana celular. Tras la activación de varias vías de señalización, ya sea por factores endógenos (hormonas y citocinas) o exógenos (lipopolisacárido bacteriano), el ARA y el DHA se liberan de los fosfolípidos a través de la acción de enzimas llamadas fosfolipasas. Una vez liberados de la membrana, el ARA y el DHA son metabolizados a través de una serie de pasos enzimáticos en moléculas con potentes propiedades pro y antiinflamatorias.

Todos los metabolitos secundarios producidos a partir de ARA, con la notable excepción de las lipoxinas, son potentes moléculas proinflamatorias, además regulan procesos de la presión arterial y participan en la coagulación. Por otro lado, todos los metabolitos conocidos del DHA, como serían las resolvinas y las maresinas, tienen propiedades antiinflamatorias.

Los AG Omega-3 y Omega-6 no sólo hay que tomarlos en cantidades suficientes, sino que además, hay que guardar una cierta proporción entre ambos tipos. En el pasado, los humanos consumían una proporción de Omega-6/Omega-3 de 1:1, por lo que esta sería la proporción óptima que brinda numerosos beneficios para la salud. Pero con el tiempo, con la dieta occidental (y sobre todo la estadounidense) se han ido aumentando el consumo de los AG Omega-6 y reduciendo de forma marcada el consumo de los AG Omega-3, consumiendo en torno a 20 veces más de Omega-6 que de Omega-3, lo cual tiene consecuencias negativas para la salud. Se ha establecido que la relación adecuada entre ambos para un correcto funcionamiento del organismo sea 5:1 (130).

El DHA es el AG de cadena más larga y el más insaturado que se encuentra en los sistemas biológicos. El DHA es el principal AG Omega-3 en los tejidos y es particularmente

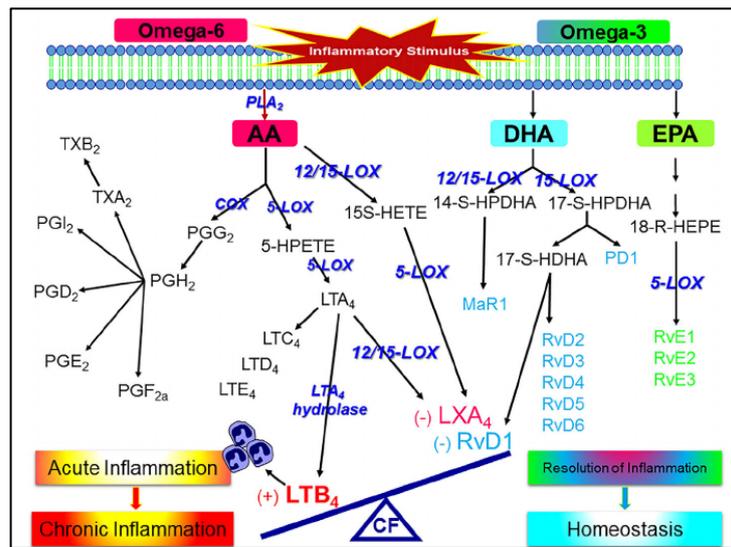
abundante en tejido neural y retiniano. A través de estudios dietéticos, este AG ha sido relacionado con una enorme variedad de patologías humanas que incluyen, a parte de la FQ, el cáncer, enfermedades coronarias, artritis reumatoide, asma, lupus, alcoholismo, agudeza visual, enfermedades del riñón, enfermedades respiratorias, desórdenes peroxisomales, dermatitis, psoriasis, esquizofrenia, depresión, incorrecto desarrollo neurológico y cerebral, malaria, esclerosis múltiple e incluso migrañas (131-139).

Debido a que la conversión de ALA a DHA es limitada, el DHA es considerado un AGE para el correcto funcionamiento del organismo (140). También se ha visto que una dieta rica en EPA, aumenta las concentraciones en plasma de EPA, pero no de DHA. Por otra parte, una dieta rica en DHA resulta en una dosis dependiente, con aumento saturable en las concentraciones plasmáticas de DHA y aumentos modestos en las concentraciones de EPA (141-143). Las concentraciones plasmáticas de DHA tardan aproximadamente un mes en equilibrarse y luego permanece estable a lo largo de la suplementación. Tanto la dieta rica en DHA como la de EPA reducen las concentraciones plasmáticas de ARA (144).

#### **1.7.4 AG e inflamación**

Las membranas celulares se componen de una bicapa de fosfolípidos. Se trata de estructuras dinámicas, puesto que sus componentes son responsables no solo de incorporar nutrientes y de eliminar los productos tóxicos presentes en la célula, sino también de mantener una comunicación constante con el entorno mediante el uso de mensajeros moleculares. Estos mensajes son captados en la superficie de la membrana por proteínas receptoras, que entran en contacto con otras proteínas en la superficie interna de la célula, que, en muchos casos, son enzimas que catalizan la transformación química de los fosfolípidos que componen la membrana.

En la Figura 8, podemos observar el desequilibrio que presentan estos pacientes entre los mediadores proinflamatorios y los mediadores proresolutivos (SPM), favoreciendo la inflamación crónica.



**Figura 8** Desequilibrio entre los metabolitos eicosanoides proinflamatorios y proresolución en la FQ

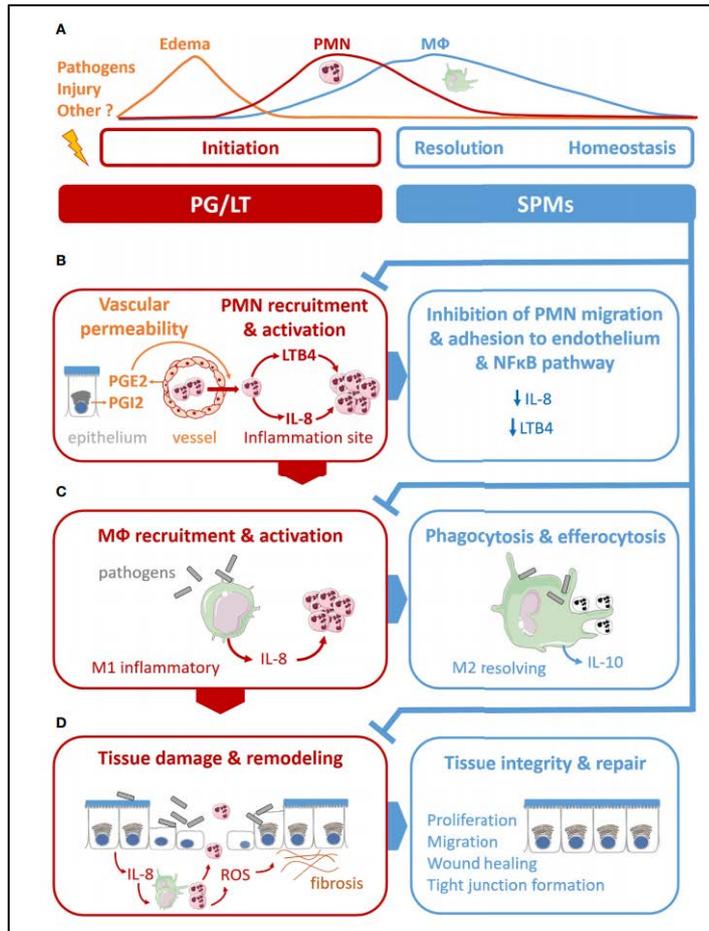
El ácido araquidónico (ARA) deriva de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-6 y se asocia principalmente con la activación de la respuesta inflamatoria del huésped. El ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) derivan de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y se asocian principalmente con la resolución de inflamación y un retorno a la homeostasis. En la FQ, el DHA está disminuido, favoreciendo una mayor proporción de ARA/DHA. El ARA genera predominantemente mediadores proinflamatorios, incluido el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), pero también genera LipoxinA<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>), un importante mediador proresolución. El LTB<sub>4</sub> aumenta notablemente y su inhibidor LXA<sub>4</sub> disminuye notablemente en la FQ, lo que aumenta la entrada de neutrófilos en las vías respiratorias. Además, el mediador proresolución resolvinina D1 (RvD1), un producto del metabolismo del DHA, se reduce notablemente en la FQ. Por lo tanto, existe un desequilibrio entre los mediadores proinflamatorios eicosanoides y los mediadores proresolución en la FQ, y se favorece la activación de la inflamación sobre la resolución de la inflamación. \*COX: ciclooxigenasa; HDHA: ácido hidroxidocosahexaenoico; HEPE: ácido hidroxieicosapentaenoico; HETE: ácido hidroxieicosatetraenoico; HPDHA: ácido hidroperoxidocosahexaenoico; HPETE: ácido hidroperoxieicosatetraenoico; LOX: lipoxigenasa; MaR: maresina; PD: protectina; PG: prostaglandina; PLA<sub>2</sub>: fosfolipasa A<sub>2</sub>; TX: tromboxano.

La respuesta inflamatoria se describe actualmente como un proceso fisiológico dividido en una fase de iniciación y una de resolución, donde los mediadores lipídicos, llamados prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y los SPM desempeñan papeles fundamentales. La PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> inducen la dilatación vascular y la permeabilidad que permiten el tráfico de polimorfonucleares (PMN) desde la circulación sanguínea para entrar en el sitio de la inflamación (145). El leucotrieno LTB<sub>4</sub> juega un papel como principal quimioatrayente en la conducción de PMN al sitio inflamatorio para fagocitar patógenos. En la fase de resolución, los SPM, comienzan con el cese de la afluencia de PMN (Figuras 9A y 9B) (146, 147). Las familias de los SPM identificados hasta la fecha son: lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas. Sus funciones se han descrito en la defensa microbiana, el dolor, la protección de órganos, la regeneración de tejidos, la cicatrización de heridas, el cáncer, la reproducción y la neurobiología-cognición. Los SPM juegan un papel crucial en la inhibición del factor nuclear kB (NF-kB) y la síntesis de citocinas proinflamatorias (147). Los SPM

también inhiben la quimiotaxis y la migración de los leucocitos (148) (Figuras 9A y 9B) (147), así como mejoran la microbiota innata, matando y eliminando bacterias mediante la estimulación de la fagocitosis leucocitaria (149). Por otra parte, los SPM mejoran la eferocitosis de los macrófagos de células inmunitarias apoptóticas y desechos celulares (Figura 9C). Los SPM también se encargan de la regeneración del tejido dañado por el proceso inflamatorio (Figura 9D). Más allá de las respuestas innatas de los fagocitos a resolver la inflamación aguda, los SPM parecen jugar un papel crítico en regulación de la inmunidad adaptativa (147).

La biosíntesis de los SPM, es el resultado de la interacción de enzimas llamadas lipoxigenasas (LOX) y ciclooxigenasas (COX) para metabolizar los PUFAs n-3 y PUFAs n-6 (146). Diferentes tipos de células que diferencialmente expresan las enzimas LOX y COX cooperan intercambiando intermedios para producir los metabolitos activos finales (150). El ARA libre, además de dar lugar a la familia de lipoxinas de mediadores proresolutivos, también es el precursor de mediadores proinflamatorios, como las PG y LT. Los metabolitos de DHA y EPA (resolvinas, protectinas y maresinas) ejercen principalmente acciones resolutivas (antiinflamatorias).

Con respecto a las resolvinas, se han descrito dos familias: las de la serie E (procedente del EPA) y las de la serie D (procedente del DHA), que junto con la ya conocida lipoxina A4, producida a partir del ARA, parecen situarse en primera línea en la mediación de los procesos inflamatorios (151-154). Las resolvinas de la serie D (RvD1-RvD6) son sintetizadas por leucocitos y células endoteliales durante la resolución de la inflamación. Se ha observado in vivo que las resolvinas detienen la infiltración de polimorfonucleares, además de reducir la expresión de mediadores proinflamatorios (155, 156).



**Figura 9** Múltiples funciones especializadas de mediadores proresolución (SPM) en la resolución aguda de la inflamación

**A:** La inflamación aguda evoluciona como un secuencia de fases de inicio y resolución que tienen como objetivo hacer retroceder los tejidos hacia la homeostasis. El papel de los mediadores de lípidos, prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y los SPM se pueden relacionar con cada fase. **B:** PGE<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub> juegan un papel fundamental en la respuesta vascular y el tráfico de leucocitos durante la fase de inicio. Los SPM (lipoxinas, resolvinas, proteínas y maresinas) producidos en la inflamación, estimulan los eventos celulares que contraregulan los mediadores proinflamatorios y regulan la quimiotaxis y la migración de los polimorfonucleares (PMN), inhibiendo la síntesis de LTB<sub>4</sub> y citocinas proinflamatorias (IL-8). **C:** Los SPM regulan los monocitos y la respuesta de macrófagos (MΦ). Los SPM impulsan la diferenciación de macrófagos (MΦ) inflamatorios (M1) para macrófagos resolutivos (M2), inhiben la producción de citocinas proinflamatorias (IL-8) inducida por bacterias, estimulan la síntesis de citocinas antiinflamatorias (IL-10), mejoran la función fagocítica de los macrófagos y la eferocitosis de PMN apoptóticos. **D:** Los SPM promueven regeneración de tejido dañado por el proceso inflamatorio.

## 1.8 AG y FQ

### 1.8.1 Alteraciones de los AG en la FQ

Varios estudios han observado la presencia de alteraciones en el perfil de AG en los pacientes con FQ (157). En 1962, Kuo et al. (158) describió por primera vez que la FQ se caracterizaba por tener bajas concentraciones de LA en plasma y tejidos. En 1972, Underwood et al. (159) además encontró niveles bajos de DHA en diferentes tejidos de autopsias de pacientes con FQ. Incluso se ha observado que ya los lactantes con FQ contienen niveles más bajos de LA en comparación con los lactantes sanos, lo que indica la presencia de esta anomalía en la etapa más temprana de la vida (160). También se ha visto que los niveles bajos de LA y DHA no sólo está en las células sanguíneas (161), sino también en los tejidos que expresan la proteína CFTR, como el tejido nasal, corazón, hígado, pulmón, músculo psoas y tejido graso de pacientes con FQ en comparación con sujetos sanos (162, 163). Además, varios estudios también han descrito un aumento del ácido palmitoleico y el ácido eicosatrienoico en los pacientes con FQ (162, 164-166).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el desequilibrio proinflamatorio de los AG en los pacientes con FQ, pero ninguna de ellas proporciona una conexión mecanicista entre la ausencia de proteína CFTR funcional y la alta relación ARA/DHA. Inicialmente se pensó que las alteraciones del perfil de AG en la FQ eran secundarias a la IP, que está presente en la mayoría de los pacientes con FQ. Más tarde, sin embargo, algunos estudios observaron que estas alteraciones también están presentes en los pacientes con FQ que son SP, y similares a los IP (161, 167). También se pensó que las alteraciones en el perfil de AG en la FQ estaba relacionado con la desnutrición, que es otra condición común en estos pacientes, pero otros estudios han demostrado que los pacientes con FQ bien alimentados también tienen estas alteraciones (166, 168).

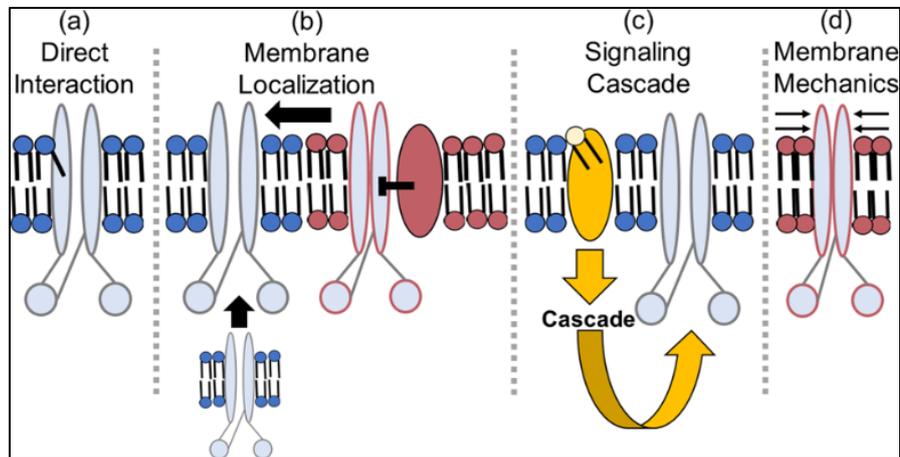
Se ha visto que el ARA está marcadamente aumentado en la mucosidad de los pacientes con FQ en comparación con pacientes con bronquitis crónica no infectados por *P.aeruginosa* y pacientes infectados con *P.aeruginosa* sin padecer FQ (169). Esto sugiere que los niveles elevados de ARA en el moco de los pacientes con FQ no es secundario a la infección e inflamación pulmonar, sino más bien, parece ser resultado de un defecto primario asociado con el gen *CFTR*, y daría lugar a un aumento de la inflamación (169).

Pese a conocer la existencia de estas alteraciones en el perfil de AG desde hace más de 40 años, el tema cobró de nuevo interés cuando Freedman et al. describió una restitución de la morfología pancreática tras la suplementación con altas dosis de DHA en modelos de ratones con FQ (163). Otro estudio de Freedman et al. reportó la presencia de alteraciones del perfil de AG en tejidos de pacientes con FQ similares a las encontradas en ratones *CFTR* *-/-*. La proporción de ARA/DHA estaba aumentada en las muestras de biopsia de mucosa y submucosa nasal y biopsia rectal de pacientes con FQ en comparación con los controles (170). Los portadores de FQ, tuvieron valores intermedios entre los pacientes con FQ y los controles, lo que sugiere una correlación entre la anomalía de los AG y el grado de disfunción del gen *CFTR*. Esto determinaría una relación directa con el defecto genético de esta enfermedad (171).

Es probable que los niveles reducidos de DHA se deban a una mayor retroconversión de DHA en su molécula precursora (172). Existe evidencia de que la disminución de los niveles de LA y el aumento de los niveles de ARA en los pacientes con FQ podrían estar relacionados con un aumento del metabolismo de LA a través de la vía n-6 (173, 174). Dado que el paso que limita la conversión de LA a PUFAs n-6 de cadena larga y más desaturados esta mediado por las enzima  $\Delta 5$ - y  $\Delta 6$ -desaturasa, una mutación del gen *CFTR* puede estar asociado, directa o indirectamente, con un aumento de la actividad de estas enzima (175). Este aumento en la actividad de  $\Delta 5$ - y  $\Delta 6$ -desaturasa podría deberse a que una pérdida de la función adecuada de la *CFTR* conduce a un aumento del calcio intracelular que activa la proteína quinasa  $\beta$  dependiente de calcio/ calmodulina (CaMKK $\beta$ ), provocando un aumento de la actividad de la quinasa activada por AMP (AMPK) (176), y esto produciría estos cambios en el metabolismo de los AG al impulsar la expresión de las desaturasas (177). Estos resultados significan un nuevo mecanismo dependiente de AMPK que vincula el defecto genético en la FQ con alteraciones en el metabolismo de los PUFAs.

Es importante tener en cuenta las interacciones bien caracterizadas entre los lípidos y las proteínas de membrana, lo que podría sugerir posibles interacciones lípido-*CFTR* que aún no se han caracterizado. En la Figura 10 muestra cuatro formas principales por las que los lípidos pueden afectar los canales iónicos: mediante interacciones alostéricas directas, cambiando su localización superficial, cambiando las cascadas de señalización que modifican la proteína y mediante alteraciones de la mecánica de la membrana como la

fluidez (176). Con frecuencia, estos mecanismos se superponen, lo que dificulta la definición completa del sistema.



**Figura 10** Representación gráfica de las diversas formas en que los lípidos pueden afectar la actividad de las proteínas de membrana

En este caso, la proteína representativa (azul claro) se dibuja para parecerse a la estructura del canal iónico CFTR. Un contorno rojo indica que la proteína está inhibida. (a) Los lípidos pueden tener una interacción física directa con la proteína, como lo muestra la cola que sobresale en la proteína. (b) Los lípidos pueden afectar la localización en la membrana de la proteína efectora, ya sea afectando su tráfico hacia la membrana plasmática o localizándola en dominios con otras proteínas que pueden afectar su función. (c) Los lípidos pueden iniciar una cascada de señalización que da como resultado modificaciones postraduccionales de la proteína que afectan su función. (d) Los lípidos, en función de su flexibilidad y curvatura, pueden imponer fuerzas mecánicas sobre la proteína que afectan su capacidad para moverse y funcionar.

La comprensión de estos efectos ayudará a determinar los circuitos de retroalimentación presentes en la FQ que facilitan la inflamación crónica, descubriendo nuevos potenciales objetivos terapéuticos que abordan múltiples aspectos de la enfermedad e interrumpen los circuitos de retroalimentación perjudiciales o apoyan circuitos de retroalimentación útiles.

### 1.8.2 Importancia de las alteraciones de los AG en la FQ

Las alteraciones de los AG que presentan los pacientes con FQ pueden tener una gran importancia en la progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que los animales sometidos a dietas deficientes en AGE desarrollan bronquiolitis (178). Además, los mecanismos de defensa pulmonar, incluida la función de los macrófagos y la capacidad de generar una respuesta linfocítica frente a la *P. aeruginosa*, se han visto afectados en ratones con deficiencia de AGE (179). Estos estudios sugieren que las deficiencias en ciertos AGE pueden afectar la respuesta de la infección pulmonar.

Como se ha comentado previamente, el DHA se metaboliza en resolvinas, unos compuestos hidroxilados que se forman dentro de la fase de resolución de la respuesta inflamatoria aguda y detienen la entrada de neutrófilos a los sitios de inflamación y reducen los exudados. En consecuencia, la producción reducida de resolvinas debido a los niveles bajos de DHA en los pacientes con FQ, proporciona otro mecanismo de respuesta inflamatoria excesiva en la FQ.

Además, se ha visto que la administración oral de DHA a ratones recién nacidos promovió la diferenciación de neumocitos tipo II en el pulmón, lo que resultó en un aumento en la producción de surfactante (170). Este efecto del DHA puede tener importantes implicaciones clínicas en los recién nacidos con FQ, y está respaldado por un estudio retrospectivo que demuestra una menor morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ que recibieron lactancia materna durante al menos 6 meses (181). Esta observación puede estar relacionada con el hecho de que la leche materna contiene altos niveles de DHA.

Las alteraciones de los AG en la FQ pueden desempeñar un papel en la alteración de la expresión génica. Se ha demostrado que los PUFAs y sus metabolitos pueden alterar la transcripción de una variedad de genes actuando dentro del núcleo junto con receptores nucleares y factores de transcripción (182).

Incluso en la era de los moduladores de la CFTR, la terapia antiinflamatoria sigue siendo un área de intensa investigación en la FQ. El uso terapéutico de SPM podría constituir una vía prometedora para tratar la inflamación crónica y la infección en todos los pacientes con FQ. Sin embargo, el uso terapéutico de estos SPM está muy limitado por su rápida inactivación metabólica antes de que puedan llegar al sitio de la inflamación. El uso de análogos estables de los SPM incorporados en nanopartículas también proporciona una nueva posibilidad de entrega local en el sitio de la inflamación (183, 184).

### **1.8.3 Suplementación con AG Omega-3 en pacientes con FQ**

Si la disminución de los niveles de DHA juega un papel importante en el proceso de la enfermedad de la FQ, entonces es razonable especular que la restauración del contenido de DHA en los tejidos afectados mejorará el cuadro clínico de los pacientes con FQ. Es por esto motivo que varios estudios han querido analizar el efecto de la suplementación con

PUFAs con contenidos variables de Omega-3 en pacientes con FQ, tal como se puede observar en el Anexo 1, donde hay una tabla resumen de estos estudios.

La última revisión Cochrane (185) incluyó solo cinco ensayos clínicos (85, 186-189), totalizando 106 pacientes; y encontró que la suplementación regular con AG Omega-3 pueden proporcionar algunos efectos beneficiosos limitados a los pacientes con FQ con relativamente pocos efectos adversos; sin embargo, la calidad de la evidencia en todos los resultados fue muy baja, lo que concluyó que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de suplementos de PUFA n-3 en pacientes con FQ y que se necesita un estudio controlado aleatorizado grande, a largo plazo y multicéntrico para determinar si existe un efecto terapéutico significativo, y para evaluar la influencia de la gravedad de la enfermedad, la dosis y la duración del tratamiento. También recomienda la necesidad de enzimas pancreáticas adicionales al proporcionar suplementos de AG Omega-3 o cápsulas placebo de aceite de oliva.

# JUSTIFICACIÓN

## 2 JUSTIFICACIÓN

La FQ es la enfermedad genética grave de hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. Es una enfermedad multisistémica debido a la aparición de variantes en el gen *CFTR* que codifica la proteína CFTR, responsable en la regulación del transporte iónico a través de la membrana celular. La mayor parte de la morbimortalidad asociada a la FQ está relacionada con la afectación pulmonar, que se caracteriza por infecciones bronquiales de repetición y una respuesta inflamatoria exagerada. Se ha demostrado que la inflamación ya está presente en los estadios iniciales de la enfermedad, incluso en ausencia de infección, y que además, progresa durante toda la vida.

Se ha observado que los pacientes con FQ presentan una alteración en el perfil de AG, caracterizada por un descenso de los niveles de DHA y LA, así como un aumento de la proporción ARA/DHA, que es un marcador proinflamatorio. La normalización o modificación de este perfil de AG podría reducir la inflamación crónica.

La suplementación con PUFA n-3 ha demostrado efectos positivos sobre varias enfermedades inflamatorias (127), pero su efecto sobre la FQ es controvertido. Algunos estudios muestran una reducción en los mediadores inflamatorios, una mejora de la función pulmonar, así como una reducción de las exacerbaciones pulmonares y/o duración de los tratamientos antibióticos, pero los resultados no son consistentes (85, 186-188, 190-192). La Cochrane del 2019 incluyó solo cinco ensayos clínicos, totalizando 106 pacientes, y concluyó que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de suplementos de PUFA n-3 en los pacientes con CF (185). Cabe destacar que la mayoría de estos ensayos involucraron a un número reducido de pacientes, y fueron estudios de corto plazo (8-12 semanas), no ciegos o no controlados con placebo. A parte, varios de estos estudios han utilizado suplementos de DHA de origen de alga, que son poco concentrados en DHA (máximo un 35% de todos los AG son DHA), y que no han demostrado capacidad antioxidante. También se han utilizado aceites de pescado poco concentrados en DHA (12-18% de todos los AG). Como podemos ver, no todos los suplementos comercializados de DHA en el mercado tienen las mismas características estructurales (concentración de triglicérido, contenido en DHA, etc) ni la misma bioactividad (actividad antioxidante celular).

Por todas estas razones, hemos diseñado un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, a doble ciego, en que pacientes pediátricos (de entre 6 y 18 años) con FQ fueron aleatorizados a recibir perlas de aceite rico en triglicérido de DHA de alta concentración (Tridocosahexaenoína-AOX ® 70%, fabricado enzimáticamente por Brudylab, con alta bioactividad y con patente de actividad antioxidante celular) a una dosis de 50 mg/kg/día o placebo (aceite de oliva) durante 12 meses; y hemos evaluado el efecto sobre el perfil de AG en la membrana de eritrocitos, parámetros inflamatorios (sistémicos, pulmonares e intestinales), función pulmonar (espirometría forzada), número de exacerbaciones respiratorias al año (en comparación con el año previo) y parámetros antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal (IMC)).

# HIPOTESIS

### 3 HIPOTESIS

Los pacientes con FQ tienen unos niveles descendidos de DHA, que es antiinflamatorio, por lo que la suplementación a largo plazo con DHA de alta concentración (Tridocosahexaenoína-AOX ® 70%) a 50 mg/kg/día, modifica el perfil de AG de estos pacientes y modula la inflamación (sistémica, pulmonar e intestinal), reduciendo el número de exacerbaciones respiratorias, mejorando la función pulmonar, así como los parámetros antropométricos.

# OBJETIVOS

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo principal

- ✓ Evaluar el efecto de la suplementación con DHA en pacientes con FQ sobre el perfil de AG en la membrana de eritrocitos a los 6 y 12 meses de recibir el tratamiento.

### 4.2 Objetivos secundarios

- ✓ Comparar el perfil de AG en la membrana de eritrocitos de los pacientes con FQ respecto un grupo control (pacientes sin FQ) así como entre los pacientes con FQ con IP respecto los pacientes con FQ con SP.
- ✓ Evaluar el efecto de la suplementación con DHA de alta concentración en pacientes con FQ sobre la inflamación sistémica (plasma), pulmonar (esputo inducido) e intestinal (heces) durante un año.
- ✓ Evaluar el efecto de la suplementación DHA de alta concentración en pacientes con FQ sobre la función pulmonar (espirometría forzada), exacerbaciones respiratorias y parámetros antropométricos (peso, talla e IMC) durante el año de suplementación respecto el año previo.
- ✓ Describir el perfil de seguridad y la adherencia de la suplementación con DHA a 50 mg/kg/día en pacientes pediátricos con FQ.

# METODOLOGIA

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio en fase 4, que se trata de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, paralelo y controlado con placebo, en pacientes pediátricos con FQ aleatorizados a recibir DHA de alta concentración (Tridocosahexaenoína-AOX ® 70%) o placebo durante 12 meses.

Este estudio se llevó a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España. Todo el personal participante en el presente estudio se comprometió a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Previamente, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) del Parc Taulí (Anexo 2).

Este ensayo clínico fue registrado en el ClinicalTrials.gov (NCT04987567).

### 5.2 Pacientes del estudio

Los sujetos incluidos en este estudio fueron pacientes pediátricos diagnosticados de FQ que estaban en seguimiento en la Unidad de FQ del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell (Barcelona) y que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión.

#### 5.2.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los sujetos definidos para el estudio fueron los siguientes:

- ✓ Tener firmado el consentimiento informado del estudio por parte de los padres o tutores del paciente; y en caso de pacientes  $\geq 12$  años, también se requería de la firma del asentimiento informado por parte del paciente.
- ✓ Pacientes con diagnóstico confirmado de FQ en seguimiento en la Unidad de FQ del Hospital Parc Taulí.
- ✓ Tener un FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)  $> 40\%$ .

- ✓ Tener una edad comprendida entre 6 y 18 años incluidos, en el momento de la inclusión del estudio.

### 5.2.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los sujetos definidos para el estudio fueron los siguientes:

- ✓ Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- ✓ Saturación basal de oxígeno < 92% o necesidades de oxígeno suplementario domiciliario.
- ✓ Haber tenido un episodio de hemoptisis masiva o amenazante (expectoración de sangre fresca que suponen un riesgo para la vida del paciente, determinado por el volumen total del sangrado, la velocidad del mismo y la reserva cardiopulmonar del paciente; como indicadores de riesgo sería la cuantía mayor a 100 ml y la presencia de obstrucción de la vía aérea, insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica).
- ✓ Pacientes que no sean capaces de seguir el estudio o a los que no se puedan realizar las valoraciones del estudio según el protocolo.
- ✓ Cualquier circunstancia que la participación del paciente en el estudio pueda suponer un riesgo o perjuicio clínico a criterio del médico o que interfiera en las valoraciones del mismo.
- ✓ Uso de glucocorticoides sistémicos durante las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio.
- ✓ Uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante las 2 semanas previas a la inclusión en el estudio.
- ✓ Uso de fármacos moduladores de la CFTR.
- ✓ Uso de fármacos en investigación o participación en otro ensayo clínico durante los 30 días previos a la inclusión en el estudio o dentro de las 5 semividas de eliminación del fármaco en investigación.
- ✓ Uso de suplementos que contengan AG Omega-3.

### 5.2.3 Criterios de retirada

Los criterios de retirada de los sujetos definidos para el estudio fueron los siguientes:

- ✓ Pacientes que retirasen su consentimiento informado, o cuyos representantes legales o familiares cercanos retiraran su consentimiento informado para participar en el estudio.
- ✓ Abandono por propia voluntad del paciente y/o familia.
- ✓ Pacientes en los que por cualquier motivo no relacionado con el estudio fue necesario interrumpir el tratamiento o fue imposible llevar a cabo las evaluaciones previstas en las visitas de seguimiento.
- ✓ Efectos secundarios que imposibilitase la continuación del estudio a criterio del equipo investigador.
- ✓ Violación del protocolo.
- ✓ Pacientes en los que se consideró que la participación en el estudio podía suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.

La retirada del tratamiento o retirada del análisis estadístico no implicó necesariamente la retirada del seguimiento si el paciente consintió a continuar las evaluaciones y permitió la utilización de sus datos.

### 5.2.4 Criterios de inclusión y exclusión del grupo control

Para comparar algunos datos basales (perfil de AG en la membrana de eritrocitos, así como las interleucinas y la RvD1 en plasma), también se incluyó un grupo control (pacientes sin FQ) con el mismo rango de edad (entre 6 y 18 años). Eran pacientes que estaban en seguimiento a las consultas externas de Medicina Pediátrica de nuestro centro y que se les tenía que extraer una muestra de sangre rutinaria para otro motivo, por lo que se aprovechaba para extraer un tubo extra de EDTA para analizar los datos anteriormente comentados. Eran excluidos como controles aquellos pacientes con alguna enfermedad inflamatoria de base o que estuvieran tomando suplementos de Omega-3.

### 5.3 Variables

#### ✓ Variables descriptivas:

- Edad: años de vida en el momento de la inclusión del estudio.
- Sexo: niño o niña de acuerdo con su fenotipo.
- Mutaciones genéticas de la FQ: 2 graves, 1 grave/ 1 leve o 2 leves; considerando mutaciones graves aquellas con nula o mínima función de la CFTR (mutaciones del grupo I, II, III o VII) y leves aquellas con función residual de la CFTR (mutaciones del grupo IV, V o VI). También según si son: homocigotos  $\Delta F508$ , heterocigotos  $\Delta F508$  o 2 mutaciones no  $\Delta F508$ .
- Funcionalismo pancreático: IP o SP.
- Colonización por *Stafilococ aureus* o *Pseudomona aeruginosa*: si o no.
- Presencia de bronquiectasias en la tomografía computarizada de tórax: si o no.
- Tratamiento de base (recibir o no los siguientes fármacos): suero salino hipertónico nebulizado, DNAsa recombinante nebulizada (Pulmozime®), bicarbonato nebulizado, azitromicina oral días alternos (lunes, miércoles y viernes) y corticoides inhalados.

#### ✓ Variables analíticas:

- Perfil de AG en la membrana de eritrocitos:
  - Porcentaje de los AG:
    - SFAs
    - MUFAs
    - PUFAs n-6: LA y ARA.
    - PUFAs n-3: EPA y DHA.
  - El índice Omega-3: suma de los porcentajes de EPA y DHA.
  - Los ratios ARA/EPA, ARA/DHA, N-3 PUFA/ALA y N-6 PUFA/LA.
  - El índice antiinflamatorio (AI):  $[\Sigma \text{mol\% de } (20:3n-6) + (20:5n-3) + (22:5n-3) + (22:6n-3)] / [\text{mol\% } (20:4n-6)]$ .
  - El índice EFASTI (PUFA status):  $[\Sigma n-3 + \Sigma n-6] / [\Sigma n-7 + \Sigma n-9]$ .
- RvD1: en sangre y en esputo, expresado en pg/ml.
- IL-8 y TNF- $\alpha$ : en plasma y en esputo, expresado en mg/dL.

- Citología esputo inducido: porcentaje de celularidad (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, macrófagos).
  - Elastasa neutrofílica en esputo: expresado en  $\mu\text{g/L}$ .
  - Calprotectina fecal: expresado en  $\mu\text{g/g}$ .
- ✓ **Variables respiratorias:**
- Función pulmonar (espirometría simple forzada): FVC (capacidad vital forzada), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y FEF 25-75% (flujo espiratorio forzado entre 25 y 75% de la capacidad vital); basal y cada tres meses, durante el año de tratamiento y el año previo. Resultados expresados en litros y en porcentaje del valor teórico esperado para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia.
  - Número de exacerbaciones respiratorias: durante el año previo al estudio y el año del estudio.
- ✓ **Variables antropométricas:**
- Peso: expresado en kilogramos.
  - Talla: expresado en centímetros.
  - IMC: dividiendo los kilos de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/ estatura [m<sup>2</sup>]).
- ✓ **Reacciones adversas:** presencia y frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento del estudio: diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, sabor a pescado o hemorragia.
- ✓ **Adherencia al tratamiento:** registro de medicación dispensada en la farmacia y su porcentaje en relación a la medicación prescrita.

## **5.4 Aleatorización y enmascaramiento**

Con el objetivo de minimizar o evitar sesgos se tomaron las siguientes medidas:

### **5.4.1 Proceso de aleatorización**

Los sujetos se asignaron a uno de los dos grupos 1:1 mediante un procedimiento de bloques permutados de tamaño variable (4 o 6 sujetos por bloque). La lista de aleatorización fue realizada y custodiada por el Servicio de Farmacia del hospital y permaneció oculta a los investigadores hasta que no se terminó el ensayo clínico. La asignación del tratamiento la realizó el farmacéutico responsable de la farmacia ambulatoria del hospital a partir de la lista de aleatorización, de forma que dispensaron el tratamiento correspondiente al número de paciente que le indicaba el investigador.

### **5.4.2 Enmascaramiento**

Como se ha comentado previamente, el estudio fue doble ciego para el paciente y el investigador. El placebo tenía una apariencia idéntica al DHA. Solo el personal de farmacia que dispensaba la medicación tenía conocimiento del grupo de tratamiento asignado.

## 5.5 Tratamiento del estudio

### 5.5.1 Tratamiento activo

Los pacientes del grupo DHA, recibieron unas cápsulas de aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosaheaxaenoína-AOX®) concentrado al 70%, fabricado enzimáticamente por BrudyLab. Este triglicérido de DHA de alta concentración contiene una alta actividad antioxidante, con patente para prevenir el daño oxidativo celular (193, 194). Este suplemento está registrado como un “alimento para usos médicos especiales” en la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN).

La forma comercial que se les suministró fue Brudy NEN cápsulas (Brudy Lab, S.L., Barcelona, Spain), donde cada cápsula contiene 400 mg de Omega-3, de los cuales 350 mg son de DHA puro y 42,5 mg de EPA (Anexo 3).

### 5.5.2 Tratamiento placebo

El placebo era indistinguible del producto activo y fue suministrado por BrudyLab. La caja y las cápsulas eran idénticas a las de Brudy NEN, pero en lugar de contener triglicérido de DHA contenían aceite de oliva. Las cápsulas del placebo tenían el mismo color, sabor, olor y textura que las que contenían DHA.

## 5.6 Intervención del estudio

Entre mayo del 2018 y febrero del 2019, a los pacientes con FQ que cumplían los criterios de inclusión y no de exclusión, se les informaba sobre el estudio tanto a ellos como a sus padres o tutores legales. A parte de explicar el estudio verbalmente con un lenguaje e idioma que fuera comprensible y adecuado a cada uno de ellos, también se entregaba una hoja informativa general sobre el ensayo clínico, incluyendo los objetivos, métodos, beneficios previsibles y riesgos potenciales del estudio, tanto a los padres o tutores legales de los pacientes, así como a los pacientes que tuvieran 18 años (Anexo 4). Para los participantes entre 12 y 17 años, también se les entregaba una hoja informativa adaptada a su edad (Anexo 5). Una vez aceptaban participar en el estudio, los padres o tutores legales, así como los pacientes de 18 años, firmaban el consentimiento informado (Anexo 6) y los pacientes de entre 12 y 17 años firmaban el asentimiento informado (Anexo 7).

A medida que se iban incluyendo los pacientes, se les asignaba un número de paciente del estudio. La asignación del tratamiento (DHA o placebo) lo realizó el farmacéutico responsable de la farmacia ambulatoria del hospital a partir de la lista de aleatorización, de forma que dispensaban el tratamiento correspondiente al número de paciente que le indicaba el investigador. Como se ha comentado previamente, el estudio fue a doble ciego para el paciente y familiares, así como para el investigador.

Durante el mismo período de tiempo (entre mayo 2018 y febrero 2019) se incluyeron los controles. Se aprovechaba cuando estos pacientes tenían una analítica de sangre programada en nuestro servicio para ofrecerles participar en el estudio, extrayendo una muestra extra de sangre (un tubo extra de EDTA). En este grupo de pacientes también se les entregó una hoja informativa y se les hizo firmar un consentimiento informado (Anexo 8).

El investigador principal fue responsable de que no participara ningún paciente en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito. También se responsabilizó de que no se iniciara ningún procedimiento médico propio del estudio antes de obtener los consentimientos y asentimientos informados.

### 5.6.1 Tratamiento de los sujetos

Los pacientes del grupo DHA recibían una dosis de 50 mg/kg/día, dividido en una, dos o tres tomas al día. La Tabla 1 muestra el número de perlas (cápsulas de gelatina que contienen el aceite en su interior), la dosis y el número de tomas al día, según el peso del paciente.

**Tabla 1** Dosis y tomas al día de DHA según el peso

Peso	Dosis	Tomas al día
≥ 13 a 17 kg	2 perlas (700 mg DHA)	1 o 2
≥ 18 a 24 kg	3 perlas (1050 mg DHA)	1 o 2
≥ 25 a 30 kg	4 perlas (1400 mg DHA)	2 (2perlas-2perlas)
≥ 31 a 36 kg	5 perlas (1750 mg DHA)	2 (2perlas- 3 perlas)
≥ 37 a 43 kg	6 perlas (2100 mg DHA)	2 (3 perlas- 3 perlas)
≥ 44 a 49 kg	7 perlas (2450 mg DHA)	3 (3 perlas-1perla-3perlas)
≥ 50 kg	8 perlas (2800 mg DHA)	3 (3 perlas-2perlas-3perlas)

Los pacientes con IP, se les indicaba que debían tomar una cápsula de Kreon de 10.000 UI junto con cada toma de DHA o placebo. Antes de iniciar el tratamiento, a los pacientes y familiares o cuidadores se les informaba de la forma de administrar y conservar el tratamiento, los posibles efectos secundarios tras la administración y la importancia de una adecuada adherencia al tratamiento. También se les entregaba una hoja escrita para reforzar la educación al paciente, en donde también constaba un email y un teléfono de contacto para resolver dudas que pudieran surgir en el domicilio (Anexo 9). La dispensación del tratamiento se hacía cada 1-2 meses en la farmacia hospitalaria mediante una hoja de prescripción de la medicación elaborada para este estudio, donde se registraba el nombre del paciente, el número de aleatorización del paciente, la fecha y la dosis (Anexo 10).

Respecto a la destrucción de la medicación del ensayo, una vez terminado el estudio, todas las muestras de la medicación del ensayo que no fueron utilizadas se destruyeron siguiendo la normativa vigente y circuito habitual.

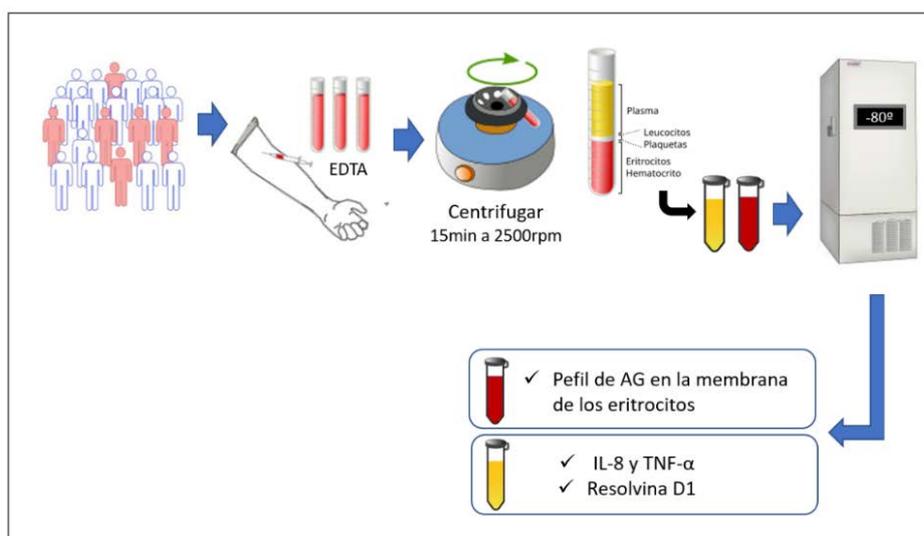
### 5.6.2 Valoración de la eficacia

Al inicio del estudio (antes de entregar la medicación), a los 6 meses y a los 12 meses se realizaron las siguientes pruebas:

✓ **Analítica de sangre:** las muestras de sangre fueron recogidas de forma estéril mediante 3 tubos de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y se dejaron a temperatura ambiente (20-25°C) durante unos 30-60 minutos. Posteriormente las muestras fueron centrifugadas a 2500rpm durante 15 minutos, separando el plasma (sobrenadante) de la fracción celular. Tanto el plasma como la fracción celular fueron guardadas en tubos de Eppendorf de 1,5 ml y congeladas a -80°C. Una vez obtenidas las muestras de todos los pacientes, se analizaron los siguientes parámetros:

- Fracción celular: el perfil de AG en la membrana de eritrocitos.
- Sobrenadante (plasma): interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) y RvD1.

En la Figura 11, se puede observar el proceso desde la extracción de la sangre hasta el análisis de las muestras.



**Figura 11** Procedimiento del análisis de las muestras de sangre. En todos los pacientes se extrajo una muestra de sangre repartida en 3 tubos de EDTA. Las muestras de sangre se mantuvieron a temperatura ambiente (20-25°C) durante 30-60 minutos y posteriormente se centrifugó durante 15 minutos a 2.500 rpm. Mediante una pipeta o jeringa con aguja, se separó la parte plasmática de la parte celular en tubos de Eppendorf diferentes. Los tubos de Eppendorf fueron guardados en un congelador a -80°C hasta el momento de analizar las muestras. De la parte celular, donde hay los eritrocitos, se analizó el perfil de ácidos grasos (AG) de la membrana de eritrocitos. De la parte plasmática se analizó las interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) así como la resolvina D1.

✓ **Espuito inducido:** el proceso de inducción del esputo fue realizado por fisioterapeutas respiratorios formados y cualificados, siguiendo el procedimiento estandarizado descrito por el doctor José Belda (195) y que pueden ver en el Anexo 11. Tras la obtención de la muestra de esputo, su procesamiento se realizó en el curso de las 2 horas siguientes en el laboratorio de Anatomía Patológica mediante un técnico especializado en este procedimiento. El protocolo de procesamiento del esputo inducido lo pueden ver en el Anexo 12. El procesado del esputo permitió separar la muestra en 2 partes:

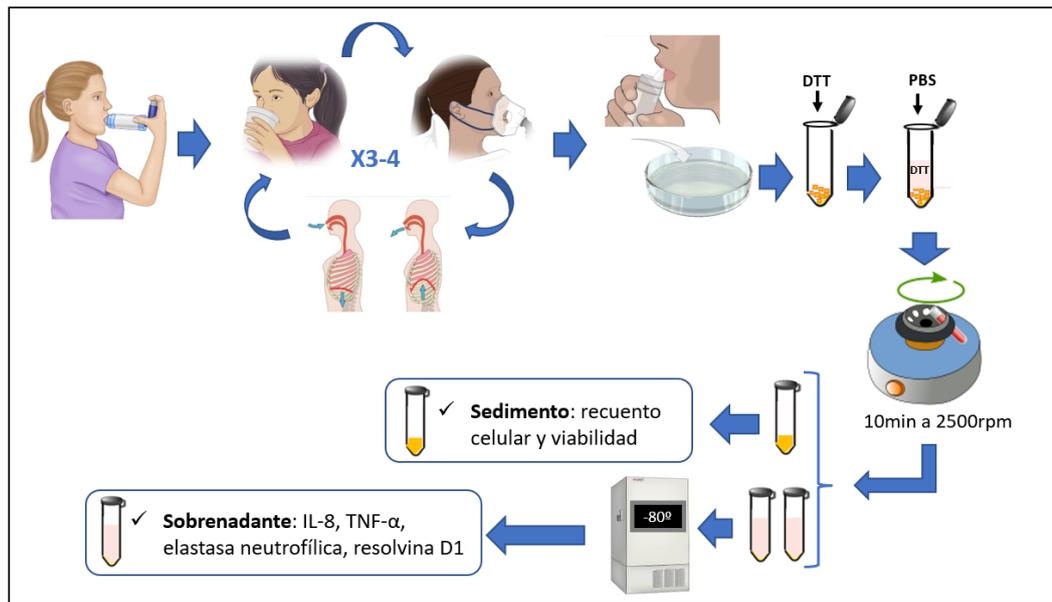
- Sedimento: justo después de recoger la muestra, se determinó el recuento total de células escamosas, la viabilidad celular y el recuento diferencial celular, incluyendo: eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células bronquiales.
- Sobrenadante: se guardó en 2 viales de Eppendorf de un 1ml cada uno y se congelaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento de analizar las interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ), la elastasa neutrofílica y la RvD1.

En la Figura 12 se puede observar un esquema del proceso de inducción del esputo inducido hasta el análisis de las muestras.

Tanto las muestras de sangre como de esputo se guardaron congeladas a  $-80^{\circ}$  en la Unidad de Biomedicina del Hospital Parc Tauli. El etiquetado de los frascos del ensayo que iban congelados, cumplía la normativa vigente de etiquetado. En ellas se recogía la siguiente información:

- Código del estudio: PED-DHA
- Número (código) del paciente.
- Tipo de muestra: en el caso del esputo inducido: sedimento o sobrenadante; en el caso de las muestras de sangre: sobrenadante (plasma) o resto (la parte celular).
- Momento de extracción: basal, 6 meses o 12 meses.

Estos frascos eran guardados en cajas donde también constaba el código del estudio y el nombre del investigador principal, así como el número de teléfono del investigador principal por si había cualquier problema.



**Figura 12** Procedimiento del análisis de las muestras de esputo inducido. Para obtener el esputo inducido primero se habían de lavar los dientes e inhalar 4-5 puffs de salbutamol. En segundo lugar había que enjuagar la boca, administrar suero salino hipertónico (SSH) al 4,5% mediante nebulizador ultrasónico durante 5 minutos y posteriormente realizar respiraciones lentas y profundas. A continuación, había que enjuagar la boca 3-4 veces y descansar 5 minutos. Posteriormente se repetían estos pasos (nebulizar el SSH, realizar respiraciones lentas y profunda y enjuagar la boca) 2 veces más e se intentaba la expectoración. Si no se obtenía muestra se podía repetir la secuencia descrita hasta obtener muestra. Una vez obtenida la muestra se mandaba a Anatomía Patológica donde se hacía el procesamiento del esputo. Allí se depositaba la muestra de esputo en un disco de Petri y se anotaba la apariencia macroscópica (color y consistencia). Con unas pinzas finas, se seleccionaban los tapones de esputo (evitando contaminación salivar) hasta conseguir un peso de 100-800 mg. Se depositaba la muestra seleccionada sobre un tubo y se añadía un volumen de solución de ditiotreitól (DTT) (en  $\mu\text{L}$ ) igual a 4 veces el peso del esputo (en mg). Se agitaba la mezcla y después se colocaba en un banco mecedor durante 10 minutos. Se añadía un volumen de PBS (solución salina tamponada con fosfatos) igual al de la solución de trabajo de DTT empleada (en  $\mu\text{L}$ ). La suspensión resultante se filtraba a través de una gasa de nylon de 48 micras, centrifugándose a continuación durante 10 minutos a 2.500 rpm para obtener un pellet (sedimento) celular donde se determinaba el recuento celular total y la viabilidad celular. El sobrenadante se guardaba en 2 alícuotas de 1 ml y se congelaban a  $-80^{\circ}\text{C}$  para posteriormente determinar las citoquinas, la elastasa neutrofílica y la resolovina D1.

✓ **Análisis de heces:** los pacientes recogían una muestra de heces que era guardada en la nevera y entregada en el laboratorio del Hospital Parc Taulí en menos de 48 horas para analizar la calprotectina fecal, un marcador no invasivo de inflamación intestinal. En el Anexo 13 se puede observar la hoja informativa que se entregaba a la familia dónde explica cómo se debía recoger la muestra, dónde guardar y cuando entregarla para poderlo analizar la calprotectina fecal de forma correcta.

Cada tres meses, tanto durante el año previo al estudio (periodo de observación) como durante el año del estudio, se realizaron y registraron los siguientes datos:

- ✓ **Función pulmonar:** se usó un espirómetro de la marca Sibelmed (Sibel, S.A.U, Barcelona) en línea con un ordenador, calibrado diariamente de acuerdo con las técnicas estandarizadas. Mediante una espirometría basal forzada, realizada de acuerdo con los criterios establecidos por la American Thoracic Society y la European Respiratory Society (196), se analizaron los siguientes parámetros: FVC, el FEV1 y el FEF 25-75%; tanto en mililitros como en porcentaje del valor teórico esperado para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia, según la normativa SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) que recomienda las ecuaciones de Roca et al. (197, 198).
  
- ✓ **Exacerbaciones respiratorias:** se consideró exacerbación respiratoria cuando había un aumento de la purulencia del esputo o incremento de la disnea no debido a otras causa, acompañado o no de otros síntomas (tos, febrícula o fiebre, astenia, mal estado general, anorexia con pérdida de peso, dolor torácico pleurítico, taquipnea), cambios en la exploración respiratoria, cambios en la radiografía de tórax indicativos de infección, aumento de los marcadores de inflamación sistémica - proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación globular (VSG) – o la presencia de un cultivo positivo a un microorganismo a una dilución  $\geq 10^{-5}$  y que fue tratado con antibioticoterapia.
  
- ✓ **Medidas antropométricas:** peso (en kilogramos), talla (en centímetros) e IMC. La talla se midió con el paciente en bipedestación y descalzo, con un tallímetro inextensible estandarizado. Para el peso corporal se utilizó una báscula previamente calibrada y con el paciente con sólo ropa interior. El IMC se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros cuadrados.

### 5.6.3 Valoración de la seguridad

Los pacientes eran monitorizados durante el estudio para la detección de reacciones adversas. Durante el estudio, tanto el paciente como sus familias, eran interrogados acerca de la aparición de acontecimientos adversos que podían haber ocurrido. Las condiciones previas que empeoraran durante el estudio se registraban como acontecimientos adversos.

### 5.6.4 Valoración de la adherencia al tratamiento

Puesto que en el momento actual no existe una metodología de referencia en la medida de la adherencia terapéutica aplicable al ámbito asistencial, se optó por la medida de la adherencia según los registros de dispensación del servicio de farmacia. La adherencia se calculó en función de las unidades de envases y perlas dispensadas respecto las prescritas durante el año del estudio. Se considera una buena adherencia, el consumo de más del 80% de la medicación prescrita.

También se calculó la adherencia mediante el recuento de medicación, calculando el número de perlas y envases tomados por el paciente mediante la diferencia entre los recogidos y los devueltos.

La adherencia se calculó durante los 12 meses de seguimiento del estudio. En cada visita, se pidió a los pacientes y a sus familias que devolvieran los envases de medicación vacíos a la farmacia hospitalaria y se les interrogaba acerca del cumplimiento terapéutico. Al finalizar el estudio, se les pedía que devolvieran también los envases que no habían terminado.

En la Tabla 2 se puede observar el cronograma de las evaluaciones e intervenciones del estudio.

**Tabla 2** Cronograma de las evaluaciones e intervenciones del estudio

<b>Evaluaciones e intervenciones</b>	<b>Visita 1 (selección)</b>	<b>Visita 2 (basal)</b>	<b>Visita 3 (a los 3 meses)</b>	<b>Visita 4 (a los 6 meses)</b>	<b>Visita 5 (a los 9 meses)</b>	<b>Visita 6 (a los 12 meses)</b>
Revisar criterios de inclusión y exclusión	x					
Firma de consentimiento informado y asentimiento	x					
Aleatorización	x					
Espujo inducido	x			x		x
Analítica sanguínea	x			x		x
Calprotectina fecal	x			x		x
Espirometría forzada	x	x	x	x	x	x
Revisar el tratamiento de base	x	x	x	x	x	x
Evaluación clínica	x	x	x	x	x	x
Examen físico, peso, talla e IMC	x	x	x	x	x	x
Entrega del tratamiento + devolución botes vacíos del estudio		x	x	x	x	x
Preguntar sobre reacciones adversas			x	x	x	x
Revisar exacerbaciones respiratorias	x	x	x	x	x	x
Visita final con cierre del estudio						x

## 5.7 Protocolo del análisis de las muestras de sangre y esputo

Una vez todos los pacientes terminaron el año de seguimiento, se analizaron las muestras de sangre y esputo que estaban congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### 5.7.1 Análisis del perfil de AG

El perfil de AG de las membranas de eritrocitos en sangre se analizó en el Laboratorio de Investigación del Grupo TVF (Transporte y Vehiculación de Fármacos) del Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Para este análisis, se utilizó los tubos de Eppendorf que contenían la parte celular, donde hay los eritrocitos.

La composición de los AG se determinó mediante el método de Lepage y Roy (199). Las membranas de eritrocitos se extrajeron de alícuotas de 200  $\mu\text{L}$  de suspensiones de eritrocitos y los AG se convirtieron en ésteres metílicos por reacción con cloruro de acetilo durante 60 min a  $100^{\circ}\text{C}$ . Los ésteres metílicos de los ácidos grasos (FAMEs) se separaron y analizaron mediante cromatografía de gases realizada en un cromatógrafo de gases asociado a un espectrómetro de masas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus (Shimadzu, Kyoto, Japón) y los picos se identificaron mediante sus espectros de masas y comparándolos con respecto a una mezcla de FAMEs de referencia (GLC-744 Nu-Chek Prep. Inc., Elysian MN, EE.UU.), el patrón interno y los tiempos relativos de retención de los FAMEs.

Los resultados de los AG se expresaron como el porcentaje del total de AG, que son: los SFAs, los MUFAs, los PUFAs n-3 y los PUFAs n-6. Dentro de los PUFAs n-3 se expresó los porcentajes del DHA y del EPA. Dentro de los PUFAs n-6 se expresó los porcentajes del ARA y del LA. Además, se evaluaron las siguientes relaciones: ARA/EPA, ARA/DHA, N-3 PUFAs/ALA, N-6 PUFAs/LA.

Por otra parte, se calcularon los siguientes índices:

- ✓ Índice Omega-3: refleja el contenido de EPA y de DHA en las membranas de eritrocitos expresado como porcentaje del total de AG. El índice Omega-3 es una excelente herramienta para determinar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cerebrales. Evalúa la presencia de EPA y DHA aportados tanto a través de la alimentación como a través de su síntesis endógena. Un índice bajo de Omega-3 se correlaciona con un incremento del riesgo de padecer un evento cardiovascular o cerebrovascular. Se considera niveles óptimos más del 8%, intermedios (o subóptimos) entre el 4-8% y no deseables por debajo del 4% (200).
- ✓ Índice antiinflamatorio (AI o AFAI): es una medida de la capacidad antiinflamatoria del sistema basada en AG y se calcula de la siguiente manera:  $[\Sigma \text{mol\% de } (20:3n-6) + (20:5n-3) + (22:5n-3) + (22:6n-3)] / [\text{mol\% } (20:4n-6)]$ .
- ✓ Índice del nivel de los ácidos grasos esenciales (EFASTI): este índice se utiliza para caracterizar el estado de los PUFAs y se obtiene dividiendo la suma de los AGE n-3 y n-6 por la suma de los AG no esenciales n-7 y n-9:  $([\Sigma n-3 + \Sigma n-6] / [\Sigma n-7 + \Sigma n-9])$ .

### 5.7.2 Análisis de la resolvina D1 (RvD1)

La RvD1 se analizó tanto en sangre como en esputo inducido en el Laboratorio de Recerca de la Fundació Parc Taulí. Para este análisis se utilizó los tubos de Eppendorf que contenían la parte plasmática (sobrenadante) de la sangre y el sobrenadante del esputo inducido.

Las concentraciones de RvD1 se midieron mediante la técnica ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: ‘ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas’) utilizando placas de Human Resolvin D1 formato 96T (Bionova Científica S.L) y de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los niveles obtenidos de la RvD1 se expresaron en pg/ml.

### 5.7.3 Análisis de las interleucinas

Las interleucinas se analizaron en el Laboratorio de Investigación del Grupo TVF (Transporte y Vehiculación de Fármacos) del Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Para este análisis se utilizó los tubos de Eppendorf que contenían la parte plasmática (sobrenadante) de la sangre y el sobrenadante del esputo inducido.

Tanto el TNF- $\alpha$  como la IL-8 se analizaron mediante ELISA. Para la IL-8 se usó el Kit ELISA RayBio® Human (Ref. ELH-IL8-2, Bionova Científica S.L) y para el TNF- $\alpha$  se usó el Kit High Sensitive ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (Ref. HEA133Hu-96T, Bionova Científica S.L). Se siguieron las instrucciones del fabricante.

Los niveles obtenidos de las interleucinas se expresaron en pg/ml.

### 5.7.4 Análisis de la elastasa neutrofílica

Para analizar la elastasa neutrofílica bronquial se utilizó los tubos de Eppendorf que contenían el sobrenadante del esputo inducido. Este parámetro se analizó en el Laboratorio Refence de Barcelona. El kit utilizado fue el DEMEDITEC PMN ELASTASE ELISA (REF. DEH3311, Termofisher®).

Los niveles obtenidos de la elastasa neutrofílica se expresaron en pg/ml.

## 5.8 Análisis estadístico

### 5.8.1 Descripción general de los métodos estadísticos

El análisis de los datos se ha realizado con SPSS 25.0 para Windows (IBM, Armonk, NY, USA).

Para la descripción de las variables cuantitativas se usaron métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores válidos, su media y la desviación estándar (DE). En las variables cuantitativas en que la distribución no fue normal, en lugar de usar la media y la DE, se usó la mediana y el rango intercuartílico (IQ).

Para la descripción de las variables cualitativas se presentan el número de valores válidos, la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable.

Para la comparación entre dos grupos (FQ vs. control o DHA vs. placebo) se usó el t-test o la prueba de U de Mann-Whitney, en función de la normalidad, para las variables cuantitativas y la prueba de Ji al cuadrado para las variables cualitativas. Para la comparación entre tres grupos (control vs. FQ-SP vs. FQ-IP) se usó la prueba de ANOVA.

Las comparaciones entre variables pareadas (basales, 6 y 12 meses o incluso valores cada 3 meses durante el año previo al estudio y el año del estudio) se usó la prueba de ANOVA de medidas repetidas, por lo que sólo se analizaron los datos de los pacientes que había resultados en todos los meses por cada variable, excluyendo por ejemplo, los que no terminaron el estudio.

Para la comparación de datos apareados de solo 2 tiempos (basal y 12 meses o año previo al estudio con el año del estudio), se realizaron mediante el t-test o el test de Wilcoxon, en función de la normalidad.

El nivel de la significación estadística se fijó a una  $p \leq 0,05$ .

### 5.8.2 Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó en base a un estudio publicado en 2012 (201) que evaluó la relación entre la evolución del FEV1 y la elastasa neutrofílica en los pacientes con FQ. Este estudio muestra una equivalencia entre el incremento en una unidad en la transformación logarítmica de la elastasa neutrofílica y el decremento en 1,1% de FEV1 al año de seguimiento. Basándonos en este supuesto, y considerando que un 2% de pérdida de FEV1 al año es el empeoramiento esperable de la patología, consideramos que aquellos pacientes que han incrementado al menos una 1,82 unidades en la transformación logarítmica de la elastasa neutrofílica (6,18 unidades sin transformar), son pacientes que han perdido al menos un 2% de FEV1 al año de seguimiento, y por tanto, han empeorado su estado según lo esperable o por encima. Considerando esta dicotomización de la variable (paciente que ha incrementado en 1,82 su valor de Log elastasa neutrofílica al año de seguimiento), aceptando un riesgo alfa de un 5%, y un riesgo beta inferior de un 20% en un contraste bilateral, serían necesarios 22 sujetos por grupo para detectar una diferencia porcentual del 40% entre grupos. Se ha supuesto el caso de máxima variabilidad  $P=Q=50\%$ .

## **5.9 Gestión de datos y mantenimiento del registro**

### **5.9.1 Cuaderno de recogida de datos (CRD)**

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentó un cuaderno de recogida de datos (CRD). No se identificó a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento del ensayo. La única identificación aceptada en el CRD o en otros documentos fue el número exclusivo de identificación del sujeto. Se conservó la información de contacto de todos los participantes, de forma que en caso necesario pudiera ponerse en contacto con ellos rápidamente. Todos los CRD fueron rellenados por el investigador principal a medida que se iban obteniendo los resultados y fueron conservados en cumplimiento de todas las disposiciones legales y reglamentarias vigentes. Todos los datos fueron respaldados por documentos originales en el centro del ensayo.

### **5.9.2 Base de datos del estudio**

Para facilitar el análisis estadístico, se creó una hoja de Excel donde se registraron todos los datos procedentes de los CRD (Anexo 14). Se generó un diccionario de variables en el que se detallaba la correspondencia entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores registrados. Una vez comprobados todos los datos registrados en el Excel con los datos del CRD se dio una base de datos como definitiva y se destinó al análisis estadístico.

### **5.9.3 Confidencialidad de los datos**

Los investigadores aseguraron el derecho a la intimidad de los pacientes y se protegió su identidad frente a terceras partes no autorizadas.

El investigador principal mantuvo actualizada una lista de identificación de los pacientes con la correspondencia entre el nombre, el número de historia clínica y el

número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, que se conservó junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro, no constando el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los CRD o documentación del estudio.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio fueron tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## 5.10 Financiación del estudio

El estudio fue promovido por una entidad no comercial. La financiación del mismo fue realizada gracias a la consecución de las siguientes becas:

- ✓ Beca de la Fundación Bernola-Vallribera, Sant Josep 2018. Fundación Privada Benéfica. Ayuda para el proyecto: Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo Clínico Aleatorizado. Cantidad total asignada: 5.000 euros (Anexo 15).
  
- ✓ 20a Convocatoria de las Becas Taulí de Recerca e Innovación. Ayuda para la recerca de grupos acreditados de l'I3PT: Grupos consolidados y en fase de consolidación, con el proyecto: CIR2018/036: Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo Clínico Aleatorizado. Cantidad total asignada: 6.000 euros. (Anexo 16).

Los recursos obtenidos se destinaron exclusivamente para la realización del estudio. Ni el promotor ni ninguno de los investigadores percibo remuneración económica alguna por parte del hospital, otras entidades o terceros. Tampoco se ha abonado ningún pago a los pacientes incluidos en el estudio. Tanto la financiación, así como los seguros empleados para el estudio han seguido la normativa vigente en España.

# RESULTADOS

## 6 RESULTADOS

El año 2018, un total de 52 pacientes con FQ estaban en seguimiento en la Unidad de FQ Pediátrica del Hospital Parc Taulí. Se excluyeron 15 pacientes por la edad (< 6 años o > 18 años) y 4 porque ya estaban recibiendo suplementos de DHA. En total 22 pacientes con FQ cumplieron los criterios y aceptaron participar en el estudio. Estos 22 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos: 11 pacientes en el grupo DHA y 11 pacientes en el grupo Placebo. Los pacientes iniciaron el estudio entre mayo del 2018 y febrero del 2019.

También se incluyeron 15 pacientes control (pacientes sin FQ) para comparar los valores basales de las siguientes variables estudiadas: perfil de AG en la membrana de eritrocitos, interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en plasma y RvD1 en plasma.

### 6.1 Resultados demográficos

La edad media de los pacientes con FQ reclutados fue de 11,72 años (rango: 6-18 años) y 12 (54,54%) eran chicas. El 54,54% (12/22) de los pacientes presentaban dos mutaciones con nula o mínima función de la CFTR (mutaciones I, II, III), de estos, 4/12 (33,3%) presentaban la mutación  $\Delta F508$  en homocigosis. Los otros 9 (40,09%) presentaban una mutación con nula o mínima función de la CFTR y una con función residual de la CFTR (mutación del grupo IV, V, VI o VII) o dos mutaciones con función residual de la CFTR. El 54,54% (12/22) de los pacientes presentaban IP y 40,09% (9/22) presentaban bronquiectasias. De los 22 pacientes, uno (4,54%) tenía colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y cinco (22,72%) por *Stafilococcus aureus*.

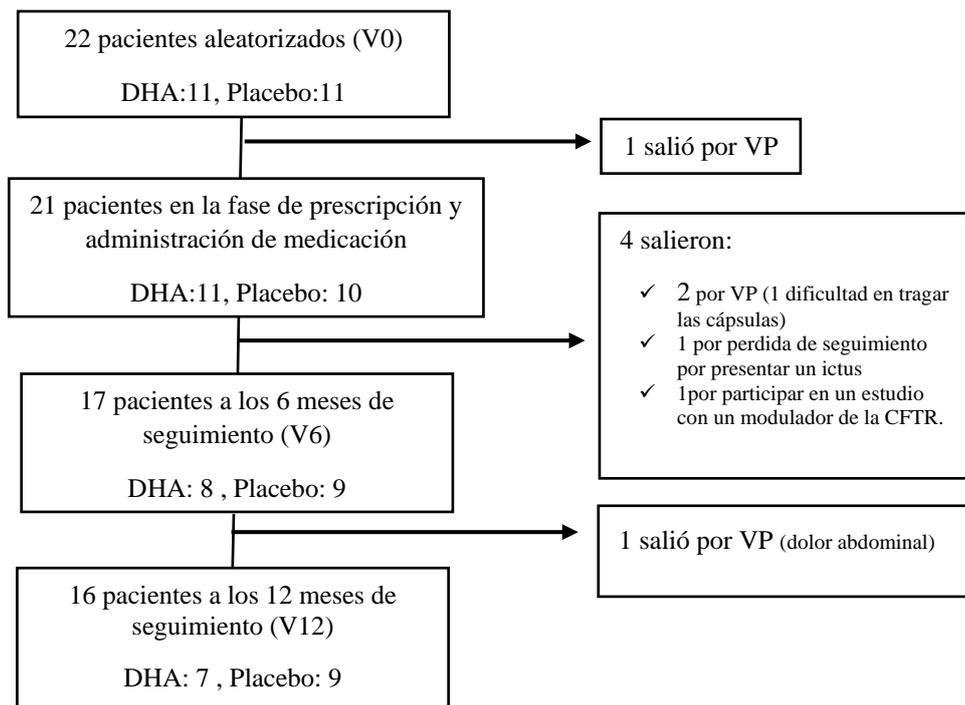
En la Tabla 3 se recogen las principales características de los 3 grupos de pacientes: grupo DHA, grupo placebo y grupo control (pacientes sin FQ).

Tabla 3 Características demográficas de los pacientes

	FQ- DHA	FQ- placebo	Controles
<b>n</b>	11	11	15
<b>Edad</b> (años) media (DE)	10,91 (3,2)	12,55 (3,8)	10,93 (2,7)
<b>Sexo, hombres</b> n (%)	7 (63,6%)	3 (23,3%)	9 (60%)
<b>Peso</b> (kg) media (DE)	39,69 (17,4)	44,36 (14,6)	41,49 (17,5)
<b>Talla</b> (cm) media (DE)	145,16 (20,2)	149,27 (19,0)	143,6 (17,2)
<b>IMC</b> media (DE)	17,92 (2,9)	19,29 (2,4)	19,27 (3,8)
<b>Mutaciones*</b> n (%)			
Grave/grave	7 (63,6%)	5 (45,5%)	
Grave/leve	3 (27,3%)	4 (36,4%)	
Leve/leve	1 (9,1)	2 (18,2%)	
<b>Genotipo</b> n (%)			
ΔF508/ ΔF508	3 (27,3%)	1 (9,1%)	
ΔF508del/ otro	5 (45,5%)	7 (63,6%)	
Otro/otro	3 (27,3%)	3 (27,3%)	
<b>Insuficiencia pancreática</b> n (%)	7 (63,6%)	5 (45,5%)	
<b>Infección crónica por <i>S.aureus</i></b> n (%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
<b>Infección crónica por <i>P.aeruginosa</i></b> n (%)	0 (0%)	1 (9,1%)	
<b>Bronquiectasias</b> n (%)	2 (18,2%)	7 (63,6%)	
<b>FEV1 (%)</b> media (DE)	92,36 (9,8)	97,39 (15,5)	
<b>Medicación</b> n (%)			
Suero Salino Hipertónico	7 (63,6%)	9 (81,8%)	
DNAsa	4 (36,4%)	8 (72,7%)	
Bicarbonato	5 (45,5%)	4 (36,4%)	
Azitromicina	1 (9,1%)	2 (18,2%)	
Corticoides inhalados	4 (36,4%)	6 (54,5%)	

\*Mutaciones graves: mutaciones con nula o mínima función de la CFTR (mutaciones del grupo I, II o III). Mutaciones leves: mutaciones con función residual de la CFTR (mutación del grupo IV, V, VI o VII).

En la Figura 13 se puede observar el diagrama de flujo de los pacientes. Tras la aleatorización, un paciente salió del estudio por voluntad propia. Por lo que nos quedamos con 21 pacientes en la fase de prescripción y administración de medicación, 11 en la rama de tratamiento y 10 en la rama placebo. Durante el seguimiento cinco pacientes salieron del estudio: tres de ellos por voluntad propia (uno de ellos por dificultad para tragar las perlas y otro por dolores abdominales ocasionales que no sabían si era secundario a la suplementación), otro porque presentó un ictus cerebral (estando ingresado mucho tiempo en otro centro sin tomar la medicación, además, posteriormente su función pulmonar era difícil de valorar por la parálisis facial que le había quedado secundaria al ictus) y otro porque a los 5 meses de iniciar el estudio, empezó un ensayo clínico con VX-659 (un fármaco modulador de la CFTR formado por una triple combinación con Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor), por lo que fue excluido del análisis estadístico.



**Figura 13** Diagrama de flujo del estudio \*V: visita, VP: voluntad propia

## 6.2 Perfil de AG

Al comparar el perfil de AG de la membrana de eritrocitos de las muestras de sangre basales entre los pacientes con FQ y el grupo control, mediante t de student, se observó que (Tabla 4):

- No había diferencias estadísticamente significativas en los niveles de SFA.
- Los pacientes con FQ presentaban niveles de MUFA más elevados de forma estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) que los controles.
- Los pacientes con FQ presentaban niveles inferiores de LA y ARA respecto los controles, de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,042$  y  $p = 0,023$  respectivamente).
- Los pacientes con FQ presentaban niveles inferiores, estadísticamente significativos, de PUFAs n-3 ( $p = 0,033$ ) y del índice Omega-3 ( $p = 0,013$ ) respecto el grupo control. Esta disminución de los niveles de PUFAs n-3 era a expensas de una disminución estadísticamente significativa de los niveles de DHA ( $p = 0,002$ ).

- Los pacientes con FQ presentaban unos niveles de EFASTI inferiores de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) respecto el grupo control.

**Tabla 4** Comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre los pacientes con FQ y el grupo control

		Controles	FQ	p
n		15	22	
<b>SFA%</b>	media (DE)	47,04 (0,5)	46,78 (1,03)	0,380
<b>MUFA %</b>	media (DE)	19,90 (1,2)	21,82 (1,8)	<b>0,001</b>
<b>PUFAs n-6 %</b>	media (DE)	28,51 (1,7)	27,52 (1,3)	0,051
<b>LA %</b>	media (DE)	10,64 (0,89)	10,01 (0,85)	<b>0,042</b>
<b>ARA %</b>	media (DE)	12,79 (0,74)	12,23 (0,67)	<b>0,023</b>
<b>PUFAs n-3%</b>	media (DE)	4,54 (1,1)	3,86 (0,8)	<b>0,033</b>
<b>EPA%</b>	media (DE)	0,37 (0,20)	0,31 (0,09)	0,232
<b>DHA %</b>	media (DE)	3,01 (0,8)	2,31 (0,02)	<b>0,002</b>
<b>Índice Omega-3</b>	media (DE)	3,38 (0,9)	2,71 (0,6)	<b>0,013</b>
<b>ARA/EPA</b>	media (DE)	48,33 (29,5)	45,1 (16,3)	0,67
<b>ARA/DHA</b>	media (DE)	5,02 (0,64)	5,42 (1,5)	0,26
<b>AI</b>	media (DE)	0,38 (0,1)	0,37 (0,1)	0,715
<b>EFASTI</b>	media (DE)	1,67 (0,15)	1,45 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>N-3 PUFAs/ALA</b>	media (DE)	64,90 (23,5)	51,46 (23,3)	0,095
<b>N-6 PUFAs/LA</b>	media (DE)	1,69 (0,2)	1,75 (0,2)	0,267

\*SFA: ácidos grasos saturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados, DHA: ácido docosahexaenoico, ARA: ácido araquidónico, EPA: ácido eicosapentaenoico, AI: índice antiinflamatorio, EFASTI: PUFAs estatus  $[\Sigma n-3 + \Sigma n-6] / [\Sigma n-7 + \Sigma n-9]$ , ALA: ácido alfa-linolénico, LA: ácido linoleico.

En la Tabla 5 y Figura 14 se puede ver la comparación del perfil de AG entre el grupo control, el grupo FQ-IP y el grupo FQ-SP. Se hizo un análisis mediante ANOVA para comparar los tres grupos y también una comparación de todos los pares por el método de mínima diferencia significativa.

En la familia de los SFAs, se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ) entre los 3 grupos de pacientes. Al comparar por pares de grupos, se observó que los FQ-IP tenían niveles inferiores estadísticamente significativos comparado con los controles ( $p = 0,011$ ) y los pacientes FQ-SP ( $p = 0,001$ ). Al comparar los pacientes FQ-SP con los controles, no se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,237$ ).

En la familia de los MUFAs, al comparar los tres grupos de pacientes, también se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ) entre ellos. Al comparar por pares de grupos, se observó que los FQ-IP tenían niveles superiores estadísticamente significativos comparado con los controles ( $p < 0,001$ ) y los pacientes FQ-SP ( $p = 0,002$ ). Los pacientes FQ-SP presentaron unos niveles intermedios entre los controles y los FQ-IP, pero sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p = 0,140$ ).

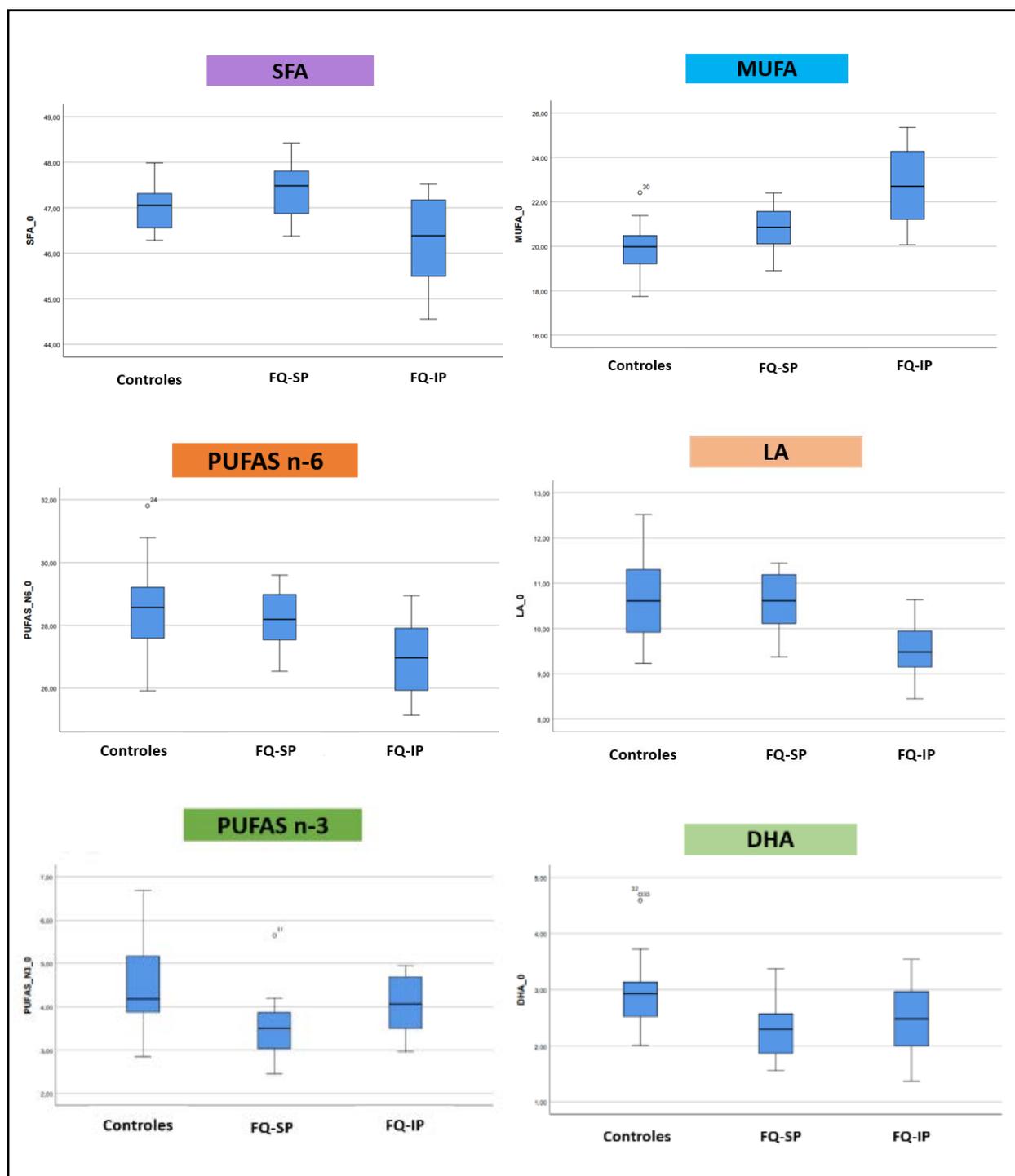
En la familia de los PUFAs n-6, al comparar los tres grupos de pacientes, también se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,019$ ) entre ellos. Al comparar por pares de grupos, se observó que los FQ-IP tenían niveles inferiores estadísticamente significativos comparado con los controles ( $p = 0,007$ ) y los pacientes FQ-SP ( $p = 0,042$ ). Los pacientes FQ-SP presentaron unos niveles intermedios entre los controles y los FQ-IP, pero sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p = 0,605$ ). También se observó que las diferencias observadas en los PUFAs n-6 fueron a expensas de presentar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LA ( $p = 0,002$ ), en cambio, no se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ARA entre los tres grupos ( $p = 0,069$ ).

En la familia de los PUFAs n-3, al comparar los tres grupos de pacientes, también se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,050$ ) entre ellos. Dentro de los PUFAs n-3, se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de DHA ( $p=0,033$ ) y el índice Omega-3 ( $p = 0,035$ ) pero no en los niveles de EPA ( $p = 0,119$ ) entre los tres grupos. Al comparar por pares de grupos, se vio que tanto los FQ-IP como los FQ-SP tenían niveles inferiores estadísticamente significativos comparado con los controles ( $p = 0,045$  y  $p = 0,017$  respectivamente), en cambio, no había diferencias estadísticamente significativas entre los FQ-SP y FQ-IP ( $p = 0,617$ ).

**Tabla 5** Comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo control, los FQ-IP y los FQ-SP

	Controles	FQ-SP	FQ-IP	P entre los 3 grupos	P Controles vs. FQ-SP	P Controles vs. FQ-IP	P FQ-SP vs. FQ-IP
<b>n</b>	15	10	12				
<b>SFA % media (DE)</b>	47,04 (0,5)	47,41 (0,62)	46,26 (1,2)	<b>0,003</b>	0,237	<b>0,011</b>	<b>0,001</b>
<b>MUFA %</b>	19,90 (1,2)	20,75 (1,2)	22,71 (1,7)	<b>&lt;0,001</b>	0,140	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
<b>PUFAs n-6 %</b>	28,51 (1,7)	28,21 (1,0)	26,95 (1,23)	<b>0,019</b>	0,605	<b>0,007</b>	<b>0,042</b>
<b>LA %</b>	10,64 (0,89)	10,58 (0,71)	9,54 (0,67)	<b>0,002</b>	0,874	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>
<b>ARA %</b>	12,79 (0,74)	12,32 (0,70)	12,16 (0,66)	0,069	0,115	0,280	0,599
<b>PUFAs n-3 %</b>	4,54 (1,1)	3,6 (0,9)	4,07 (0,7)	<b>0,050</b>	<b>0,017</b>	0,192	0,245
<b>EPA %</b>	0,37 (0,20)	0,26 (0,09)	0,34 (0,08)	0,190	0,078	0,722	0,170
<b>DHA %</b>	3,01 (0,8)	2,31 (0,02)	2,41 (0,65)	<b>0,033</b>	<b>0,017</b>	<b>0,045</b>	0,617
<b>Índice Omega-3 %</b>	3,38 (0,9)	2,57 (0,6)	2,83 (0,7)	<b>0,035</b>	<b>0,014</b>	0,073	0,430

SFA: ácidos grasos saturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados, DHA: ácido docosahexaenoico, ARA: ácido araquidónico, EPA: ácido eicosapentaenoico, LA: ácido linoleico



**Figura 14** Gráficos de cajas y bigotes del perfil de AG de la membrana de eritrocitos del grupo control, de los FQ-IP y los FQ-SP

\*SFA: ácidos grasos saturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados, DHA: ácido docosahexaenoico, ARA: ácido araquidónico, EPA: ácido eicosapentaenoico, LA: ácido linoleico.

En las Tablas 6-A y 6-B, así como en las Figuras 15 y 16 se puede ver el perfil de AG de la membrana de eritrocitos de los pacientes con FQ, tanto del grupo placebo como el grupo DHA, durante todo el año del estudio, donde se observó que:

- En el grupo placebo, el perfil de AG se mantuvo estable durante todo el año de duración del estudio.
- En el grupo de pacientes que se suplementó con DHA, se observó un aumento estadísticamente significativo los PUFAs n-3 ya visible a los 6 meses de suplementación, pero que aún aumentó más a los 12 meses de suplementación (basal: 3,95%, 6 meses: 6,71%, 12 meses: 7,67%,  $p < 0,001$ ). Dentro de los PUFAs n-3, podemos ver que no sólo aumentó de forma estadísticamente significativa los niveles de DHA (basal: 2,48%, 6 meses: 4,49%, 12 meses: 6,10%,  $p < 0,001$ ), sino también de EPA (basal: 0,33%, 6 meses: 0,80%, 12 meses: 0,66%,  $p = 0,002$ ), provocando que el índice Omega-3 también aumentara de forma estadísticamente significativa (basal: 2,73%, 6 meses: 5,75%, 12 meses: 6,75%,  $p < 0,001$ ).
- En el grupo de pacientes que se suplementó con DHA, no sólo se observó un aumento estadísticamente significativo los PUFAs n-3, sino también una disminución estadísticamente significativa de los niveles de PUFAs n-6 (basal: 27,21%, 6 meses: 23,33%, 12 meses: 22,42%,  $p = 0,009$ ). Dentro de los PUFAs n-6, se observó que este descenso fue a expensas de una disminución estadísticamente significativa de los niveles de ARA (basal: 12,42%, 6 meses: 10,20%, 12 meses: 9,64%,  $p < 0,001$ ), en cambio, no se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LA a lo largo del estudio (basal: 9,60%, 6 meses: 9,63%, 12 meses: 9,45%,  $p = 0,524$ ).
- También se observó diferencias estadísticamente significativas en las siguientes relaciones: ARA/EPA, ARA/DHA, PUFAs n-3/ALA y PUFAs n-6/LA ( $p < 0,05$ ), así como el índice antiinflamatorio (AI) ( $p < 0,001$ ), al comparar el grupo DHA respecto el grupo placebo durante el año del estudio.
- Donde no se observó cambios estadísticamente significativos entre el grupo DHA y el grupo placebo a lo largo del estudio fue a nivel de los SFAs y MUFAs.

**Tabla 6** Comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses del estudio.

A: incluye todos los pacientes en cada momento del estudio, sin excluir los que no terminaron el estudio

	FQ-placebo			FQ-DHA		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
n	10	9	9	11	8	7
<b>SFA %</b> Media (DE)	47,14 (0,55)	47,23 (0,85)	48,51 (2,14)	46,52 (1,31)	48,30 (1,46)	48,23 (1,26)
<b>MUFA %</b> Media (DE)	21,22 (1,23)	21,80 (0,99)	21,70 (1,19)	22,33 (2,11)	21,80 (2,38)	21,67 (1,95)
<b>PUFAs n-6 %</b> Media (DE)	27,80 (1,21)	27,00 (1,10)	25,95 (2,71)	27,33 (1,37)	23,31 (1,31)	22,42 (1,23)
<b>LA %</b> Media (DE)	10,04 (0,89)	9,83 (0,83)	9,47 (1,02)	10,00 (0,88)	9,76 (0,82)	9,52 (1,00)
<b>ARA %</b> Media (DE)	12,19 (0,68)	11,16 (1,02)	10,70 (1,54)	12,29 (0,68)	11,06 (1,06)	10,57 (1,52)
<b>PUFAs n-3 %</b> Media (DE)	3,83 (0,83)	3,97 (0,61)	3,83 (0,78)	3,81 (0,80)	6,58 (0,89)	7,67 (0,99)
<b>EPA %</b> Media (DE)	0,30 (0,09)	0,46 (0,26)	0,44 (0,24)	0,30 (0,10)	0,52 (0,31)	0,50 (0,26)
<b>DHA %</b> Media (DE)	2,38 (0,56)	2,61 (0,44)	2,51 (0,51)	2,34 (0,66)	4,86 (0,6)	6,10 (0,72)
<b>Índice Omega-3</b> Media (DE)	2,69 (0,62)	2,89 (0,49)	2,85 (0,65)	2,67 (0,69)	5,62 (0,49)	6,75 (0,88)
<b>ARA/EPA</b> Media (DE)	45,38 (17,07)	46,49 (14,17)	43,56 (23,53)	46,37 (16,32)	14,94 (5,30)	17,68 (9,11)
<b>ARA/DHA</b> Media (DE)	5,36 (1,29)	4,64 (0,86)	4,75 (1,11)	5,62 (1,62)	2,14 (0,32)	1,6 (0,18)
<b>AI</b> Media (DE)	0,38 (0,04)	0,41 (0,06)	0,41 (0,10)	0,34 (0,05)	0,69 (0,10)	0,84 (0,09)
<b>EFASTI</b> Media (DE)	1,50 (0,13)	1,42 (0,09)	1,38 (0,16)	1,41 (0,17)	1,44 (0,32)	1,40 (0,17)
<b>N-3 PUFAs/ALA</b> Media (DE)	59,40 (30,09)	50,27 (13,7)	43,12 (12,45)	44,08 (14,25)	78,00 (13,38)	97,45 (34,72)
<b>N-6 PUFAs/LA</b> Media (DE)	1,74 (0,17)	1,70 (0,17)	1,70 (0,15)	1,77 (0,19)	1,42 (0,09)	1,37 (0,10)

SFA: ácidos grasos saturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados, DHA: ácido docosahexaenoico, ARA: ácido araquidónico, EPA: ácido eicosapentaenoico, AI: índice antiinflamatorio, EFASTI: PUFAs estatus  $[\Sigma n-3+\Sigma n-6]/[\Sigma n-7+\Sigma n-9]$ , ALA: ácido alfa-linolénico, LA: ácido linoleico, m: meses. Se expresan los valores como media +/- desviación estándar.

*B: incluye sólo los resultados de los pacientes en que tienen las 3 muestras (basales, a los 6 y a los 12 meses)*

	FQ-placebo			FQ-DHA			p
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses	
n	9	9	9	7	7	7	
SFA % Media (DE)	47,19 (0,55)	47,23 (0,85)	48,51 (2,14)	46,20 (1,09)	48,42 (1,53)	48,23 (1,26)	p = 0,237 * 0,010 a los 6 vs. 0 m 0,411 a los 12 vs. 0 m
MUFA % Media (DE)	21,08 (1,23)	21,80 (0,99)	21,70 (1,19)	22,63 (1,87)	21,53 (2,42)	21,67 (1,95)	p = 0,995* 0,550 a los 6 vs. 0 m 0,898 a los 12 vs. 0 m
PUFAs n-6 % Media (DE)	27,86 (1,27)	27,00 (1,10)	25,95 (2,71)	27,21 (1,34)	23,33 (1,41)	22,42 (1,23)	<b>p = 0,009*</b> <0,001 a los 6 vs. 0 m 0,003 a los 12 vs. 0 m
LA % Media (DE)	10,17 (0,86)	9,98 (0,80)	9,56 (1,23)	9,60 (0,82)	9,63 (0,93)	9,45 (0,67)	p = 0,524 0,59 a los 6 vs. 0 m 0,27 a los 12 vs. 0 m
ARA % Media (DE)	12,14 (0,67)	11,79 (0,82)	11,35 (0,51)	12,42 (0,77)	10,20 (0,49)	9,64 (0,66)	<b>p &lt; 0,001*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m 0,001 a los 12 vs. 0 m
PUFAs n-3 % Media (DE)	3,85 (0,87)	3,96 (0,61)	3,83 (0,78)	3,95 (0,83)	6,71 (0,88)	7,67 (0,99)	<b>p &lt; 0,001*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m < 0,001 a los 12 vs. 0 m
EPA % Media (DE)	0,29 (0,97)	0,27 (0,84)	0,33 (0,16)	0,33 (0,10)	0,80 (0,24)	0,66 (0,47)	<b>p = 0,002 *</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m 0,010 a los 12 vs. 0 m
DHA Media (DE)	2,31 (0,01)	2,61 (0,44)	2,51 (0,51)	2,48 (0,46)	4,94 (0,59)	6,10 (0,72)	<b>p &lt; 0,001*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m < 0,001 a los 12 vs. 0 m
Índice Omega-3 % Media (DE)	2,69 (0,66)	2,89 (0,49)	2,85 (0,65)	2,73 (0,76)	5,75 (0,82)	6,75 (0,88)	<b>p &lt; 0,001*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m < 0,001 a los 12 vs. 0 m
ARA/EPA Media (DE)	45,80 (18,05)	46,49 (14,17)	43,56 (23,53)	41,18 (14,03)	13,91 (4,77)	17,68 (9,11)	<b>p = 0,017*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m 0,012 a los 12 vs. 0 m
ARA/DHA Media (DE)	5,38 (1,37)	4,64 (0,86)	4,75 (1,11)	5,64 (1,87)	2,10 (0,31)	1,6 (0,18)	<b>p = 0,001*</b> 0,001 a los 6 vs. 0 m < 0,001 a los 12 vs. 0 m
AI Media (DE)	0,39 (0,04)	0,41 (0,06)	0,41 (0,10)	0,36 (0,06)	0,70 (0,09)	0,84 (0,09)	<b>p &lt; 0,001*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m < 0,001 a los 12 vs. 0 m
EFASTI Media (DE)	1,51 (0,13)	1,42 (0,09)	1,38 (0,16)	1,39 (0,16)	1,47 (0,34)	1,40 (0,17)	p = 0,692* 0,216 a los 6 vs. 0 m 0,024 a los 12 vs. 0 m
N-3 PUFAs/ALA Media (DE)	61,44 (31,17)	50,27 (13,7)	43,12 (12,45)	43,43 (50,28)	79,55 (13,65)	97,45 (34,72)	<b>p &lt; 0,001*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m < 0,001 a los 12 vs. 0 m
N-6 PUFAs/LA Media (DE)	1,74 (0,18)	1,71 (0,16)	1,70 (0,15)	1,85 (0,15)	1,42 (0,09)	1,37 (0,10)	<b>p = 0,003*</b> < 0,001 a los 6 vs. 0 m 0,002 a los 12 vs. 0 m

SFA: ácidos grasos saturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados, DHA: ácido docosahexaenoico, ARA: ácido araquidónico, EPA: ácido eicosapentaenoico, AI: índice antiinflamatorio, EFASTI: PUFAs estatus  $[\Sigma n-3+\Sigma n-6]/[\Sigma n-7+\Sigma n-9]$ , ALA: ácido alfa-linolénico, LA: ácido linoleico, m: meses. Se expresan los valores como media +/- desviación estándar. \*:ANOVA para medidas repetidas (por tiempo y grupo) incluyendo basal, a los 6 meses y a los 12 meses del inicio de la suplementación

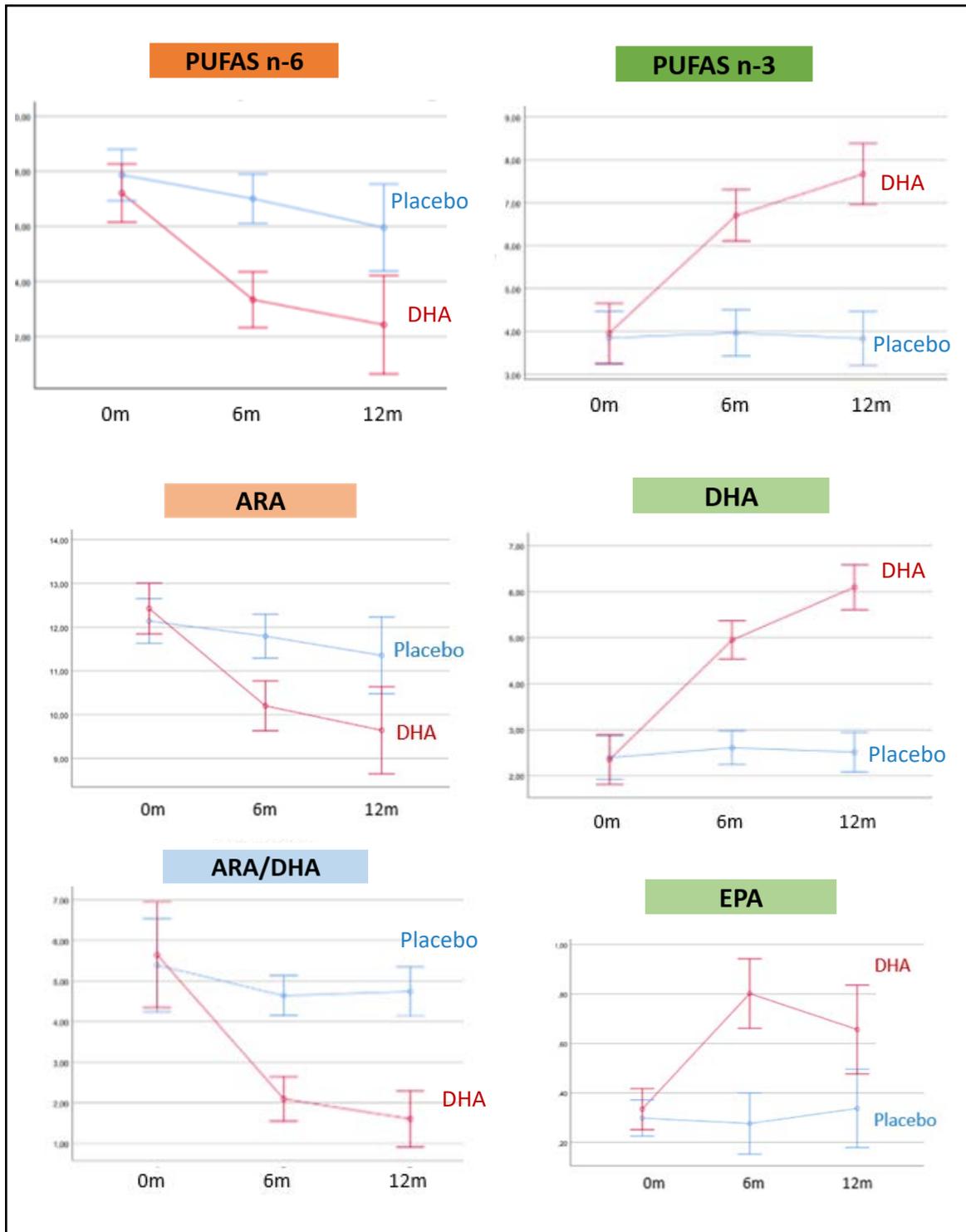
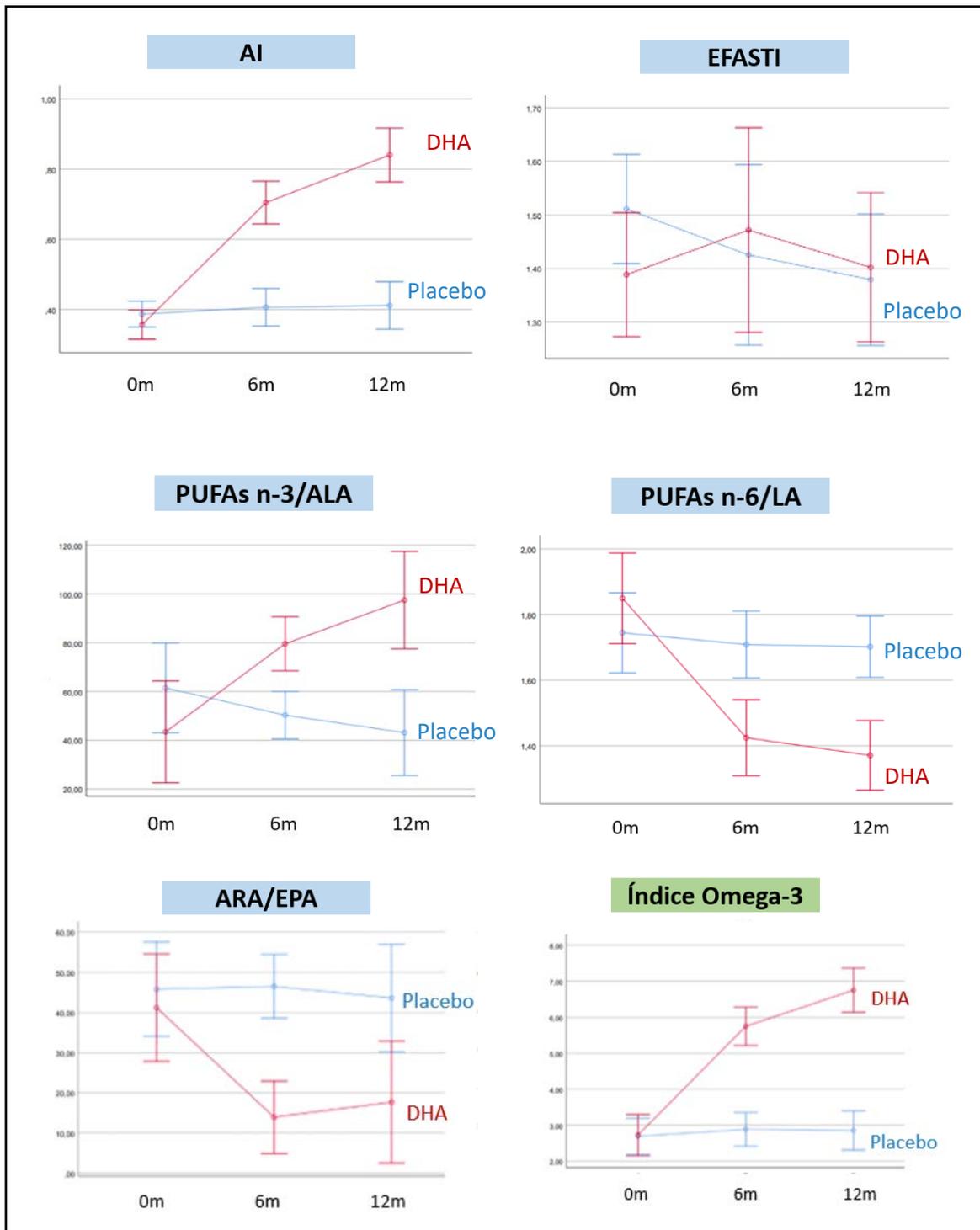


Figura 15 Gráfico de comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio



**Figura 16** Gráficos de comparación del perfil de AG de la membrana de eritrocitos entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio

AI: índice antiinflamatorio, EFASTI: PUFAs estatus  $[\sum n-3 + \sum n-6] / [\sum n-7 + \sum n-9]$ , PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados, ALA: ácido alfa-linolénico, LA: ácido linoleico.

En la Tabla 7 se puede observar el perfil de AG de la membrana de eritrocitos del paciente con FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis estadístico del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR a los 5 meses de iniciar este estudio. Como podemos ver, el tratamiento modulador de la CFTR no produjo ningún cambio en el perfil de AG durante el año del estudio.

**Tabla 7** Perfil de AG de un paciente FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR

	<b>Paciente tratado con modulador del CFTR (VX-659) a los 5 meses de iniciar el placebo</b>		
	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>
<b>SFA %</b>	45,96	46,89	46,60
<b>MUFA %</b>	22,45	22,99	22,10
<b>PUFAs n-6</b>	26,80	25,40	26,89
<b>LA %</b>	9,77	10,01	8,39
<b>ARA %</b>	11,82	10,72	10,26
<b>PUFAs n-3</b>	4,76	4,71	4,42
<b>EPA %</b>	0,41	0,55	0,42
<b>DHA %</b>	3,04	2,78	2,94
<b>Índice Omega-3 %</b>	3,46	3,33	3,36

## 6.3 Variables inflamatorias

### 6.3.1 RvD1

En la Tabla 8, podemos ver los niveles medios de RvD1 en plasma del grupo control y del grupo de pacientes con FQ. Al compararlos los dos grupos, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre ellos (520,05 pg/ml vs. 480,57 pg/ml,  $p = 0,319$ ).

**Tabla 8** Valores de RvD1 en plasma entre el grupo control y el grupo FQ

		Controles	FQ	p*
RvD1 en plasma basal pg/ml	n	15	22	
	Media (DE)	480,57 (127,98)	520,05 (142,62)	0,319

\*: Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney.

En la Tabla 9 podemos observar los niveles medios de RvD1 en plasma y esputo inducido de los pacientes con FQ, tanto del grupo placebo como el grupo DHA. Como podemos ver, los pacientes con FQ presentaron unos niveles medios de RvD1 en plasma y esputo inducido muy parecidos entre ellos (520,05 pg/ml vs. 501,58 pg/ml). Además, los valores medios en esputo como en plasma se mantuvieron estables al finalizar el estudio, tanto en el grupo que recibió placebo como el que recibió DHA.

**Tabla 9** Niveles de RvD1 en plasma y esputo inducido, tanto del grupo DHA con del placebo, comparando los valores basales con los 12 meses

			Basal	12 meses	p*
RvD1 en plasma pg/ml	Placebo	n	11	9	
		media(DE)	556,80 (157,91)	567,95 (147,80)	0,953
	DHA	n	11	8	
		media(DE)	483,30 (121,69)	474,86 (127,91)	0,484
RvD1 en esputo inducido pg/ml	Placebo	n	10	8	
		media(DE)	521,29 (92,52)	502,24 (73,49)	0,484
	DHA	n	9	7	
		media(DE)	481,87 (63,14)	467,34 (60,43)	0,173

\* : Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney.

En la Tabla 10 podemos observar los resultados de los niveles de RvD1 tanto en plasma como en esputo inducido a los 12 meses de tratamiento, comparando los resultados de los pacientes con FQ que recibieron DHA respecto los que recibieron placebo. No se observó diferencias estadísticamente significativas tanto en plasma (placebo: 567,95 pg/ml, DHA: 474,86 pg/ml,  $p = 0,386$ ) como en esputo inducido (placebo: 502,24 pg/ml, DHA: 467,34 pg/ml,  $p = 0,298$ ).

**Tabla 10** Niveles de RvD1 en plasma y esputo inducido a los 12 meses, comparando el grupo DHA respecto el grupo placebo

		12 meses		p*
		Placebo	DHA	
<b>RvD1 en plasma</b> pg/ml	n	9	8	0,386*
	media (DE)	567,95 (147,80)	474,86 (127,91)	
<b>RvD1 en esputo inducido</b> pg/ml	n	8	7	0,298*
	media (DE)	502,24 (73,49)	467,34 (60,43)	

\*: Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney.

### 6.3.2 Interleucinas

En la Tabla 11 podemos observar los resultados basales de las interleucinas IL-8 y TNF- $\alpha$  séricas del grupo control y el grupo de pacientes con FQ. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Tabla 11** Comparación de las interleucinas IL-8 y TNF- $\alpha$  plasmáticas basales entre el grupo FQ y el grupo control

		Controles	FQ	P*
<b>IL-8 en plasma basal</b> pg/ml	N	15	22	0,477
	Media (DE)	26,09 (17,57)	18,26 (18,14)	
	Mediana (IQ)	28,1 (5,08-43,66)	8,05 (3,56-45,36)	
<b>TNF-<math>\alpha</math> en plasma basal</b> pg/ml	N	15	22	0,122
	Media (DE)	9,13 (1,67)	8,78 (3,18)	
	Mediana (IQ)	8,87 (7,58-10,27)	8,07 (7,35-9,09)	

IL: interleucina, \*: Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney.

**Interleucinas en plasma** (Tabla 12 y 13):

Niveles de IL-8 en plasma: el grupo DHA presentó unos niveles medianos basales más bajos que el grupo placebo (4,85 vs. 19,25 pg/mL). Después de la suplementación, los valores medianos del grupo DHA aumentaron (de 4,85 a 8,64 pg/ml), en cambio, en el grupo placebo, disminuyeron (de 19,25 a 9,78 pg/mL). Al comparar los incrementos entre los valores de los 12 meses y los basales entre los dos grupos, no se observó diferencias estadísticamente significativas.

Niveles de TNF- $\alpha$  en plasma: los pacientes que recibieron placebo, los niveles medianos se mantuvieron estables (de 8,37 a 7,18 pg/ml), en cambio, los pacientes tratados con DHA, a los 12 meses, los valores medianos disminuyeron (de 8,42 a 6,88 pg/ml). Al comparar los incrementos entre los valores de los 12 meses y los basales entre los dos grupos, no se observó diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 12** Interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en plasma, basales y a los 12 meses del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo

		FQ-Placebo		FQ-DHA	
		Basal	12 meses	Basal	12 meses
<b>IL-8 en plasma</b> pg/ml	n	9	9	8	8
	Mediana (IQ)	<b>19,25</b> (5,47-45,01)	<b>9,78</b> (3,97-44,84)	<b>4,85</b> (3,60-6,40)	<b>8,64</b> (3,89-38,19)
<b>TNF-<math>\alpha</math> en plasma</b> pg/ml	n	9	9	8	8
	Mediana (IQ)	<b>8,37</b> (7,33-9,47)	<b>7,18</b> (6,34-7,62)	<b>8,42</b> (7,57-9,24)	<b>6,88</b> (6,14-7,38)

**Tabla 13** Comparación de los incrementos (porcentaje de diferencia entre los valores de los 12 meses respecto los basales) de la IL-8 y el TNF- $\alpha$  en plasma entre el grupo DHA y el placebo

		Incrementos		p*
		Placebo	DHA	
<b>IL-8 en plasma</b> pg/ml	n	9	9	0,068
	Mediana	-10,10	2,01	
<b>TNF-<math>\alpha</math> en plasma</b> pg/ml	n	9	9	1,0
	Mediana	-13,53	-17,87	

\*: Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney

**Interleucinas en esputo inducido** (Tabla 14 y 15):

Niveles de IL-8 en esputo inducido: se observó que los pacientes con FQ presentaban unos niveles medianos mucho más altos de IL-8 en esputo inducido que en plasma (esputo inducido: 6541,21 pg/ml vs. plasma: 8,05 pg/ml). Los valores medianos de IL-8 en esputo, tanto en el grupo placebo como el grupo DHA se mantuvieron estables durante el año del estudio (placebo: de 9310,80 a 8225,90 pg/ml; DHA: de 6449,4 a 5756,6 pg/ml). Al comparar los incrementos entre los niveles medianos de los 12 meses y los basales entre los dos grupos, no se observó diferencias estadísticamente significativas.

Niveles de TNF- $\alpha$  en esputo inducido: a diferencia de la IL-8, los valores medianos de TNF- $\alpha$  en esputo inducido fueron ligeramente más bajos que en plasma (esputo inducido: 3,99 pg/ml vs. plasma: 8,07 pg/ml). También se observó que los niveles medianos se mantuvieron estables a lo largo del estudio tanto en el grupo que recibió placebo (de 4,04 a 3,69 pg/ml) como el grupo tratado con DHA (de 4,09 a 3,71 pg/ml), sin observar diferencias estadísticamente significativas al comparar los incrementos entre los valores de los 12 meses y los basales entre los dos grupos.

**Tabla 14** Interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en esputo inducido, basales y a los 12 meses del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo

		FQ-Placebo		FQ-DHA	
		Basal	12 meses	Basal	12 meses
<b>IL-8 en esputo</b> pg/ml	n	8	8	6	6
	Mediana (IQ)	<b>9310,8</b> (6285,2-14825,6)	<b>8285,91</b> (5796,4-8861,2)	<b>6449,4</b> (1719,4-21146,0)	<b>5756,6</b> (5556,7-7535,8)
<b>TNF-<math>\alpha</math> en esputo</b> pg/ml	n	8	8	6	6
	Mediana (IQ)	<b>4,03</b> (3,56-5,21)	<b>3,69</b> (3,28-3,85)	<b>4,09</b> (3,91-7,45)	<b>3,71</b> (3,34-4,68)

**Tabla 15** Comparación de los incrementos (porcentaje de diferencia entre los valores de los 12 meses respecto los basales) de las IL-8 y TNF- $\alpha$  en esputo inducido entre el grupo DHA y el placebo

		Incrementos		p*
		Placebo	DHA	
<b>IL-8 en esputo</b> pg/ml	n	8	8	0,248
	Mediana	-19,82	-13,67	
<b>TNF-<math>\alpha</math> en esputo</b> pg/ml	n	8	8	0,699
	Mediana	-19,99	-16,63	

\*: Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney

En la Tabla 16 se puede observar los niveles de IL-8 y de TNF- $\alpha$  del paciente con FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis estadístico del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR. Como podemos ver, el tratamiento modulador de la CFTR no produjo ningún cambio en los niveles de interleucinas tanto en plasma como en esputo inducido durante el tiempo del estudio.

**Tabla 16** Niveles de interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en plasma y en esputo inducido del paciente FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis estadístico por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR.

	Paciente tratado con modulador del CFTR (VX-659) a los 5 meses de iniciar el placebo	
	Basal	12 meses
<b>IL-8 en plasma</b> (pg/ml)	3,71	2,87
<b>TNF-<math>\alpha</math> en plasma</b> (pg/ml)	6,20	7,48
<b>IL-8 en esputo inducido</b> (pg/ml)	5840,84	3.312,28
<b>TNF-<math>\alpha</math> en esputo inducido</b> (pg/ml)	3,07	3,99

### 6.3.3 Citología y elastasa neutrofílica en esputo inducido

En la Tabla 17-A y 17-B podemos observar el recuento celular diferencial de las muestras de los esputos inducidos de los pacientes con FQ a lo largo del estudio. Los pacientes con FQ tenían un mayor predominio de neutrófilos en esputo con un recuento medio de 65,06% de neutrófilos, aunque al analizar los dos grupos de tratamiento por separado, observamos que el grupo que recibió placebo, de base tenía un recuento medio más bajo de neutrófilos por campo que el grupo que recibió DHA (53,86% vs. 76,26%).

En la Tabla 17-B, podemos observar los siguientes resultados:

- Durante el año de seguimiento del estudio, el grupo que recibió DHA, el porcentaje de neutrófilos se mantuvo estable (basal: 78,16%, 6 meses: 74,76%, 12 meses: 78,13%) y el grupo que recibió placebo, a los 6 meses aumentó el porcentaje de neutrófilos, pero a los 12 meses volvió a disminuir a unos valores intermedios entre los basales y los de los 6 meses (basal: 56,70%, 6 meses: 72,12% y 12 meses:

- 61,62%), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p=0,385$ ).
- En cuanto el porcentaje de eosinófilos, se observó que el grupo DHA presentaban unos valores medios mayores que el grupo placebo (4,50 vs. 1,62) y durante el año del estudio, el grupo que recibió DHA, aunque a los 6 meses los valores medios disminuyeron, a los 12 meses volvieron a aumentar, presentando unos valores intermedios entre los basales y los de los 6 meses (basal: 4,50%, 6 meses: 2,76%, 12 meses: 3,33%); y el grupo placebo, a los 6 meses los valores medios disminuyen pero a los 12 meses volvieron a presentar unos valores medios muy semejantes a los valores basales (basales: 1,62%, 6 meses: 1,01%, 12 meses: 1,65%), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p = 0,679$ ).
  - En el porcentaje de linfocitos, también se observó mucha variabilidad a lo largo del estudio. En el grupo DHA, a los 6 meses, los linfocitos aumentaron y a las 12 meses disminuyeron a unos valores inferiores a los valores basales (basal: 5,53%, 6 meses: 6,73% y 12 meses: 3,27%), y el grupo placebo, a los 6 meses se mantuvieron estables pero a los 12 meses aumentaron más del doble (basal: 6,90%, 6 meses: 6,93% y 12 meses: 24,35%), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p = 0,328$ ).
  - En cuanto el porcentaje de macrófagos, el grupo que recibió DHA presentó unos valores medios basales mucho más bajos que el grupo que recibió placebo (3,86% vs. 27,75%). El grupo que recibió DHA, a los 6 meses, los valores aumentaron más del triple, pero a los 12 meses volvieron a disminuir, presentando unos valores medios entre los valores basales y los de los 6 meses (basal: 3,86%, 6 meses: 13,63% y 12 meses: 8,97%), y el grupo placebo, a los 6 meses disminuyeron, pero a los 12 meses volvieron a aumentar (basal: 27,75%, 6 meses: 15,52%, 12 meses: 23,20%), sin observar cambios estadísticamente significativos entre el grupo DHA y el grupo placebo ( $p = 0,328$ ).

**Tabla 17** Comparación de la citología en esputo inducido entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses del estudio.

A: incluye todos los pacientes en cada momento del estudio, sin excluir los que no terminaron el estudio o los que no había muestra en las 3 determinaciones

	FQ-placebo			FQ-DHA		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
n	8	5	8	6	4	3
<b>Neutrófilos (N) %</b> Media (DE)	53,86 (22,53)	72,12 (13,09)	54,27 (13,87)	76,26 (5,44)	71,75 (16,57)	78,13 (6,21)
<b>Eosinófilos (Eo) %</b> Media (DE)	1,26 (0,88)	1,00 (0,24)	2,27 (3,11)	3,76 (3,32)	2,20 (1,67)	3,33 (2,75)
<b>Linfocitos (L) %</b> Media (DE)	7,40 (3,19)	6,66 (5,18)	14,33 (23,26)	4,85 (2,59)	8,22 (3,11)	3,27 (0,86)
<b>Macrófagos (M) %</b> Media (DE)	25,07 (24,81)	12,74 (13,06)	14,83 (18,42)	7,63 (4,85)	11,40 (8,5)	8,97 (28,26)

B: incluye sólo los resultados de los pacientes en que tienen las 3 muestras (basales, a los 6 y a los 12 meses)

	FQ-placebo			FQ-DHA			p *
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses	
n	4	4	4	3	3	3	
<b>Neutrófilos(N)</b> Media (DE) %	56,70 (24,20)	72,12 (13,09)	61,62 (19,09)	78,16 (6,28)	74,76 (18,90)	78,13 (6,21)	0,385
<b>Eosinófilos (Eo)</b> Media (DE) %	1,62 (0,19)	1,01 (0,55)	1,65 (2,10)	4,50 (3,81)	2,76 (1,51)	3,33 (2,75)	0,679
<b>Linfocitos (L)</b> Media (DE) %	6,90 (4,03)	6,93 (5,94)	24,35 (31,45)	5,53 (3,78)	6,73 (1,11)	3,27 (0,86)	0,342
<b>Macrófagos (M)</b> Media (DE) %	27,75 (24,47)	15,52 (13,25)	23,20 (24,24)	3,86 (1,79)	13,63 (8,86)	8,97 (28,26)	0,328

Se expresan los valores como media +/- desviación estándar. \*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo basal, a los 6 meses y a los 12 meses del inicio de la suplementación.

En la Tabla 16-A y 16-B, podemos observar los niveles medios de elastasa neutrofílica (polimorfonuclear) en esputo inducido de todos los pacientes con FQ que participaron en el estudio. Los pacientes con FQ presentaron unos valores medios de elastasa neutrofílica de 48,10 µg/L. El grupo de pacientes que recibió placebo, podemos ver que a los 6 meses del estudio presentaron un leve descenso, pero a los 12 meses doblaron los niveles medios (basal: 49,38 µg/L meses: 39,38 µg/L y 12 meses: 79,50 µg/L). En el grupo de pacientes que recibió DHA, podemos ver que a los 6 meses presentaron unos valores medios bastante más bajos que el grupo que recibió placebo (16,80 µg/L vs. 49,38 µg/L) y que, a lo largo del estudio, los valores medios fueron aumentado (basal: 16,80 µg/L, 6 meses: 37,80 µg/L y 12 mese: 49,60 µg/L). Al comparar el grupo DHA con el grupo placebo, no se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,675$ ).

**Tabla 18** Comparación de los niveles de elastasa neutrofílica en esputo inducido entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses del estudio.

*A: incluye todos los pacientes en cada momento del estudio, sin excluir los que no terminaron el estudio o los que no había muestra en las 3 determinaciones*

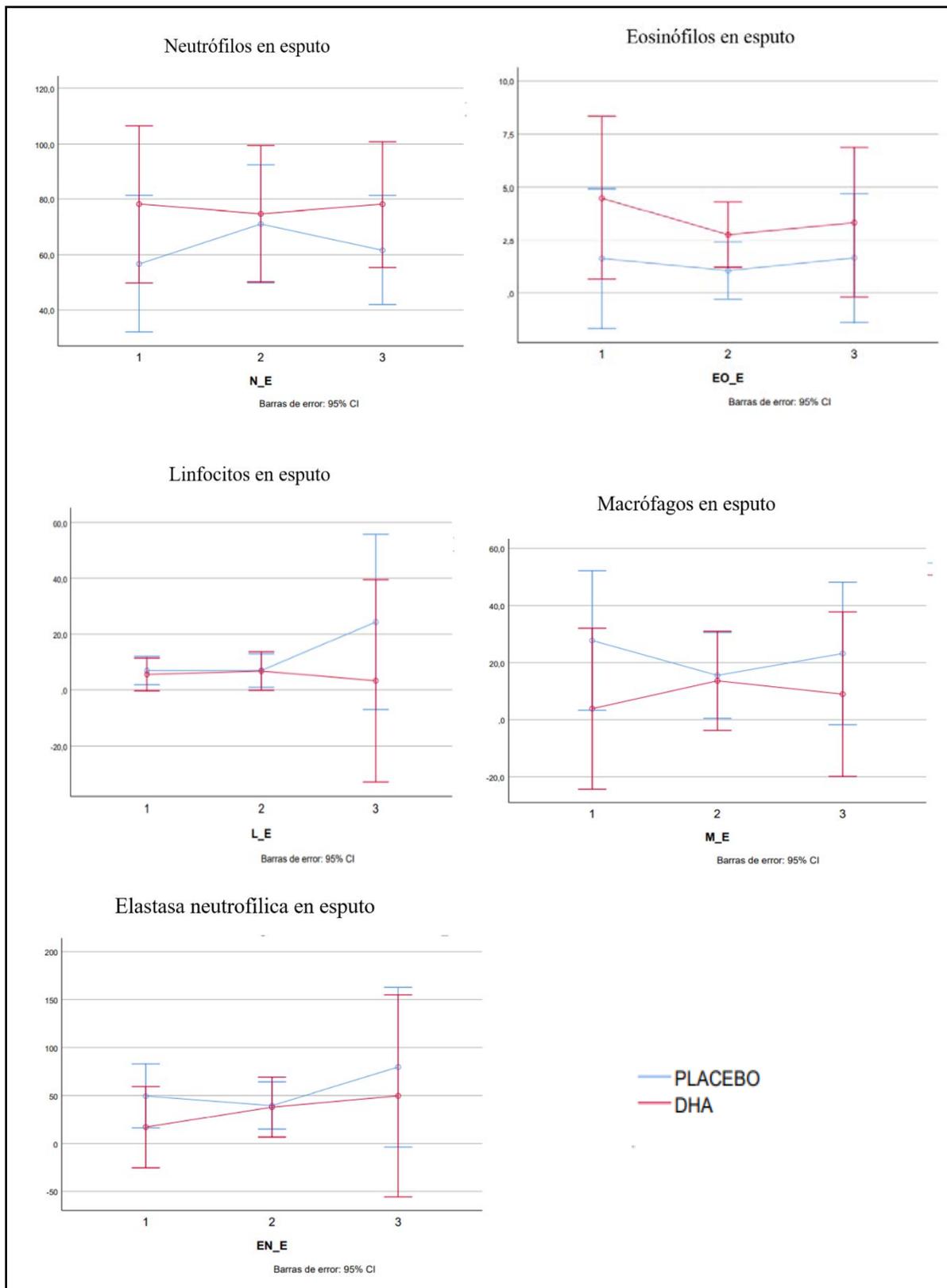
	FQ-placebo			FQ-DHA		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
n	9	8	8	10	7	5
Elastasa neutrofílica $\mu\text{g/L}$ Media (DE)	44,00 (52,32)	39,38 (30,39)	79,50 (125,82)	52,20 (86,50)	37,57 (27,85)	49,60 (61,67)

*B: incluye sólo los resultados de los pacientes en que tienen las 3 muestras (basales, a los 6 y a los 12 meses)*

	FQ-placebo			FQ-DHA			p *
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses	
n	8	8	8	5	5	5	
Elastasa neutrofílica $\mu\text{g/L}$ Media (DE)	49,38 (53,21)	39,38 (30,39)	79,50 (125,82)	16,80 (10,42)	37,80 (33,84)	49,60 (61,67)	0,675

Se expresan los valores como media  $\pm$  desviación estándar. \*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo basal, a los 6 meses y a los 12 meses del inicio de la suplementación

En la Figura 17, se puede ver la comparación de la citología (recuento celular) y la elastasa neutrofílica en esputo inducido entre el grupo que recibió placebo y el que recibió DHA a lo largo del estudio (basal, 6 y 12 meses).



**Figura 17** Gráficos de comparación de la citología y la elastasa neutrofílica del esputo inducido entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio (1: basal, 2: 6 meses, 3: 12 meses)

En la Tabla 19 se puede observar el recuento celular y los niveles de elastasa neutrofílica en esputo inducido del paciente con FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis estadístico del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR a los 5 meses de haber iniciado el estudio. A nivel del recuento celular, no disponemos de resultado a los 12 meses porque la muestra recogida no fue valorable por alto porcentaje de células escamosas y al comparar los valores basales con los de los 6 meses, no se observó cambio. Si se observó una disminución de la elastasa neutrofílica en esputo inducido a lo largo del estudio.

**Tabla 19** Citología y elastasa neutrofílica en esputo inducido del paciente FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis del estudio por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR

	<b>Paciente tratado con modulador del CFTR (VX-659) a los 5 meses de iniciar el placebo</b>		
	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>
<b>Neutrófilos %</b>	82,3	70,1	*
<b>Eosinófilos %</b>	3,2	11,6	*
<b>Linfocitos %</b>	1,3	6,7	*
<b>Macrófagos %</b>	12,4	8,5	*
<b>Elastasa neutrofílica <math>\mu\text{g/L}</math></b>	101	82	57

\*: no valorable por alto porcentaje de células escamosas.

### 6.3.4 Calprotectina fecal

Los pacientes con FQ del estudio presentaban unos niveles medios de calprotectina fecal de 128,64  $\mu\text{g/g}$  (rango: 0-751  $\mu\text{g/g}$ ). Un 42,85% (9/21) presentaban valores normales (< 50  $\mu\text{g/g}$ ). En la Tabla 20-A y 20-B, así como en la Figura 18, se puede observar los niveles medios de calprotectina fecal de los pacientes con FQ, tanto del grupo placebo como el grupo DHA. Los pacientes que recibieron DHA presentaron unos niveles medios basales de calprotectina fecal que duplicaban a los del grupo placebo (140,92  $\mu\text{g/g}$  vs. 66,22  $\mu\text{g/g}$ ). El grupo que recibió DHA, a los 6 meses de suplementación, la calprotectina fecal aumentó de forma considerable, en cambio, a los 12 meses disminuyó más del doble, pasando a tener unos valores más bajos que los basales (basales: 140,92  $\mu\text{g/g}$ , 6 meses: 232,10  $\mu\text{g/g}$ , 12 meses: 96,40  $\mu\text{g/g}$ ). Por otra parte, el grupo que recibió placebo, a los 6 meses los valores medios disminuyeron, pero a los 12 meses, volvieron a aumentar de forma considerable (basales: 66,22  $\mu\text{g/g}$ , 6 meses: 41,78  $\mu\text{g/g}$ , 12 meses: 112,86  $\mu\text{g/g}$ ). Al comparar el grupo que recibió DHA respecto el grupo que recibió placebo, no se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,293$ ).

**Tabla 20** Comparación de los valores de calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ ) durante el año del estudio entre grupo DHA y el grupo placebo

*A:* incluye todos los pacientes en cada momento del estudio, sin excluir los que no terminaron el estudio o los que no había muestra en las 3 determinaciones

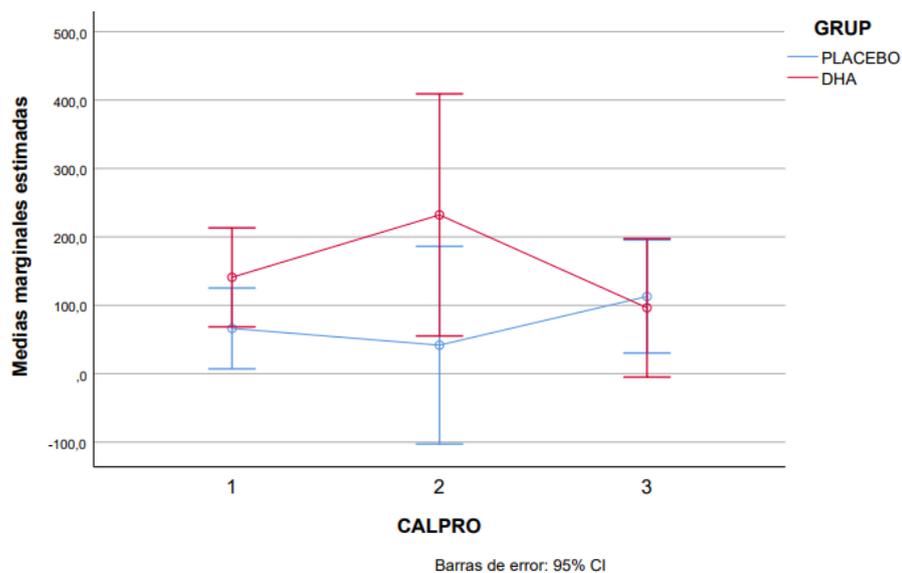
	FQ-placebo			FQ-DHA		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
n	9	9	9	11	8	6
Calprotectina fecal Media (DE)	66,22 (65,94)	41,78 (37,36)	112,86 (128,78)	176,39 (212,50)	209,82 (273,6)	96,40 (87,69)

Se expresan los valores como media +/- desviación estándar (DE)

*B:* incluye sólo los resultados de los pacientes en que tienen las 3 muestras (basales, a los 6 y a los 12 meses)

	FQ-placebo			FQ-DHA			p*
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses	
n	9	9	9	6	6	6	
Calprotectina fecal Media (DE)	66,22 (65,94)	41,78 (37,36)	112,86 (128,78)	140,92 (102,79)	232,10 (319,95)	96,40 (87,69)	0,293

Se expresan los valores como media +/- desviación estándar. \*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo basal, a los 6 meses y a los 12 meses del inicio de la suplementación



**Figura 18** Gráfico de comparación de la calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ ) entre el grupo DHA y el grupo placebo durante los 12 meses de duración del estudio

Del paciente con FQ incluido en el grupo placebo que fue excluido del análisis estadístico por iniciar un tratamiento modulador de la CFTR a los 5 meses de haber iniciado el estudio, se observó una disminución de la calprotectina fecal a lo largo del estudio (basal:  $165 \mu\text{g/g}$ , 6 meses:  $67 \mu\text{g/g}$ , 12 meses:  $30,2 \mu\text{g/g}$ ).

## 6.4 Variables respiratorias

### 6.4.1 Función pulmonar

En la Tabla 21-A y 21-B, así como en las Figuras 19, 20 y 21, se pueden observar los resultados de la función pulmonar analizados mediante el registro de las espirometrías forzadas cada 3 meses desde el año previo del estudio al año del estudio, tanto los pacientes del grupo DHA como del grupo placebo.

- ✓ A nivel de la FVC expresado en valor absoluto (litros), se observó que el grupo de pacientes que recibió DHA, presentó un mayor aumento, estadísticamente significativo, respecto al grupo control, tanto al comparar desde el año previo al estudio hasta al finalizar el estudio ( $p = 0,004$ ) como al comparar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,014$ ). Al expresar la FVC mediante el porcentaje respecto al valor de referencia, se observó que hay mucha variabilidad a lo largo del estudio, tanto en el grupo placebo como en el grupo DHA, no observando diferencias estadísticamente significativas tanto al analizar desde el año previo al estudio hasta finalizar el estudio ( $p = 0,317$ ) como al analizar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,284$ ).
- ✓ A nivel del FEV1 expresado en valor absoluto (litros), el grupo de pacientes que recibió DHA presentó un mayor aumento, estadísticamente significativo, respecto al grupo control, al comparar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,044$ ), no observando diferencias estadísticamente significativas al comparar desde el año previo al estudio hasta al finalizar el estudio ( $p = 0,660$ ). Al expresar el FEV1 mediante el porcentaje respecto al valor de referencia, se observó que hay mucha variabilidad a lo largo del estudio, tanto en el grupo placebo como en el grupo DHA, no observando diferencias estadísticamente significativas tanto al analizar desde el año previo al estudio hasta finalizar el estudio ( $p = 0,429$ ) como al analizar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,794$ ).
- ✓ A nivel del FEF25-75% expresado en valor absoluto (litros), el grupo de pacientes que recibió DHA presentó un mayor aumento respecto al grupo que recibió placebo durante el año del estudio, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,493$ ). Al expresar el FEV1 mediante el porcentaje respecto al valor de referencia, se observó que hay mucha variabilidad a lo largo del estudio,

tanto en el grupo placebo como en el grupo DHA, no observando diferencias estadísticamente significativas tanto al analizar desde el año previo al estudio hasta finalizar el estudio ( $p = 0,586$ ) como al analizar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,476$ ).

**Tabla 21** Comparación de los parámetros de función pulmonar durante el año del estudio entre grupo DHA y el grupo placebo

A: incluye todos los pacientes en cada momento del estudio, sin excluir los que no terminaron el estudio

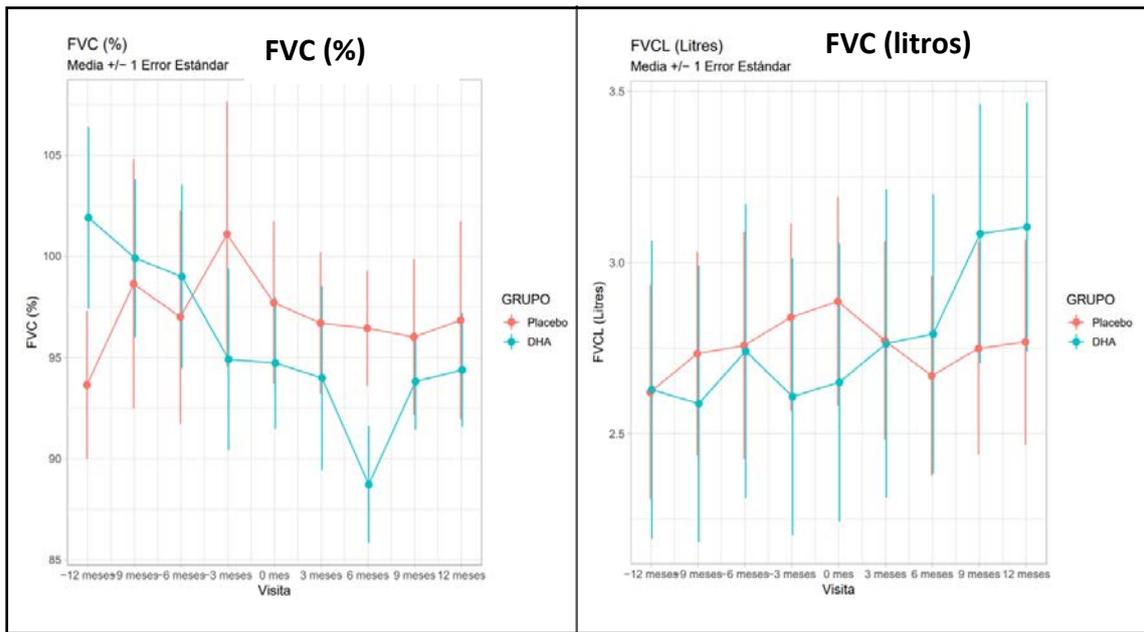
	FUNCIÓN PULMONAR								
	-12m	-9m	-6m	-3m	0m	+3m	+6m	+9m	+12m
<b>n DHA</b>	11	11	11	11	11	10	9	9	9
<b>n placebo</b>	11	11	11	11	11	10	8	7	7
<b>FVC% Placebo</b> Media (DE)	93,64 (12,15)	98,64 (20,42)	97,00 (17,45)	101,09 (21,77)	97,71 (13,31)	96,70 (11,04)	96,44 (8,54)	96,01 (11,54)	96,84 (14,64)
<b>FVC % DHA</b> Media (DE)	101,91 (14,90)	99,91 (12,92)	99,00 (15,08)	94,91 (14,93)	94,72 (10,80)	93,99 (14,38)	88,72 (8,15)	93,81 (6,36)	94,38 (7,44)
<b>FVC (L) Placebo</b> Media (DE)	2,62 (1,03)	2,73 (0,99)	2,75 (1,10)	2,84 (0,91)	2,88 (1,01)	2,77 (0,91)	2,66 (0,87)	2,74 (0,93)	2,76 (1,00)
<b>FVC (L) DHA</b> Media (DE)	2,62 (1,44)	2,58 (1,34)	2,74 (1,42)	2,06 (1,34)	2,65 (1,34)	2,76 (1,42)	2,79 (1,15)	3,08 (1,00)	3,10 (0,96)
<b>FEV1% Placebo</b> Media (DE)	93,91 (13,19)	97,45 (23,06)	95,55 (21,44)	100,64 (29,58)	97,39 (15,47)	93,90 (12,87)	95,61 (10,86)	93,82 (13,05)	94,63 (16,96)
<b>FEV1% DHA</b> Media (DE)	98,09 (9,83)	94,36 (7,17)	93,45 (9,38)	89,18 (12,39)	92,36 (12,87)	87,89 (7,45)	91,53 (7,95)	93,96 (6,32)	93,44 (8,73)
<b>FEV1(L) Placebo</b> Media (DE)	2,30 (0,90)	2,36 (0,86)	2,34 (0,98)	2,39 (0,83)	2,46 (0,82)	2,34 (0,80)	2,23 (0,71)	2,29 (0,78)	2,31 (0,78)
<b>FEV1(L) DHA</b> Media (DE)	2,16 (0,91)	2,36 (0,86)	2,15 (0,89)	2,09 (0,78)	2,45 (0,82)	2,19 (0,78)	2,32 (1,02)	2,58 (0,73)	2,61 (0,72)
<b>FEF25-75% Placebo</b> Media (DE)	90,09 (21,58)	84,36 (19,16)	88,45 (31,87)	87,27 (32,96)	90,02 (22,11)	83,90 (22,64)	93,33 (18,26)	82,04 (25,83)	85,75 (20,53)
<b>FEF25-75% DHA</b> Media (DE)	95,73 (18,51)	90,45 (17,95)	90,55 (20,54)	83,36 (22,75)	83,36 (17,11)	84,42 (22,75)	92,15 (9,26)	92,04 (12,08)	87,69 (17,22)
<b>FEF25-75%(L) Plac.</b> Media (DE)	2,68 (0,87)	2,58 (0,97)	2,65 (1,08)	2,69 (1,04)	2,76 (0,72)	2,61 (0,88)	3,01 (1,09)	2,28 (1,13)	2,81 (1,22)
<b>FEF25-75% (L) DHA</b> Media (DE)	2,34 (0,50)	2,28 (0,74)	2,31 (0,50)	2,15 (2,17)	2,37 (0,64)	2,51 (0,79)	3,25 (0,87)	3,23 (0,77)	3,68 (2,06)

FVC: capacidad vital forzada, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEF25-75%: mesoflujos. Se expresan los valores como media +/- desviación estándar (DE).

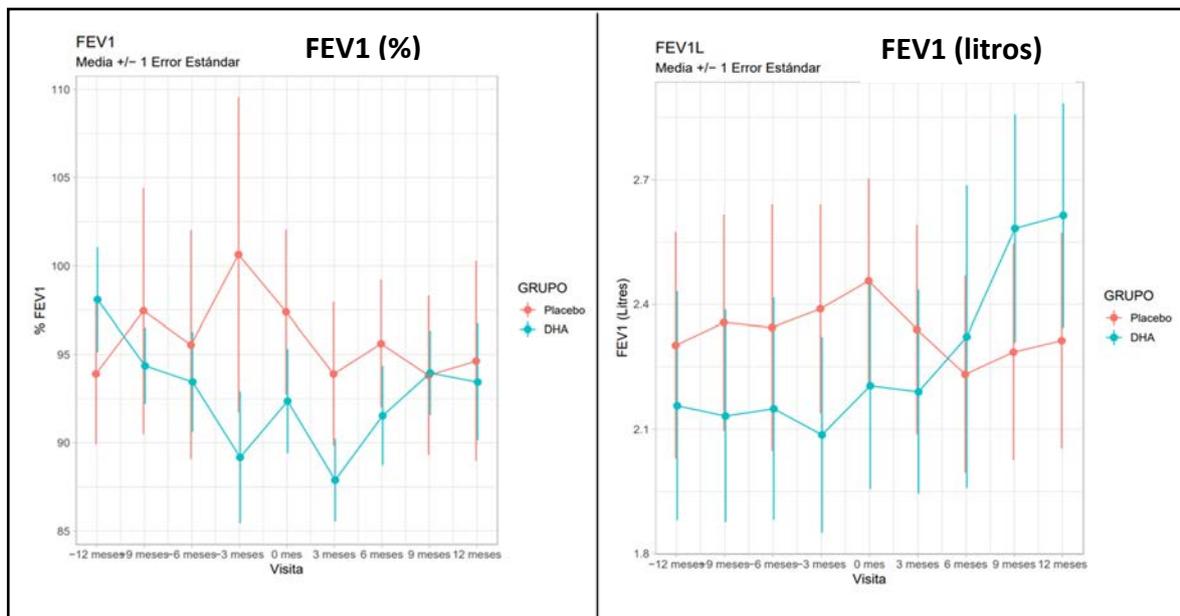
*B: incluye sólo los pacientes que tienen estudio de función pulmonar en todos los meses, es decir, los que terminaron el estudio.*

	FUNCIÓN PULMONAR									p
	-12m	-9m	-6m	-3m	0m	+3m	+6m	+9m	+12m	
<b>n DHA</b>	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
<b>n placebo</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
<b>FVC % Placebo</b> Media (DE)	94,67 (12,87)	100,44 (22,35)	97,78 (19,38)	104,11 (23,08)	98,55 (14,69)	97,88 (11,01)	96,44 (8,54)	96,01 (31,86)	96,84 (14,69)	0,317*
<b>FVC % DHA</b> Media (DE)	95,14 (10,73)	93,29 (9,79)	92,57 (13,93)	88,14 (11,40)	91,71 (10,09)	87,99 (11,96)	86,58 (5,90)	93,81 (6,36)	94,38 (7,44)	0,284**
<b>FVC (L) Placebo</b> Media (DE)	2,38 (0,99)	2,50 (0,94)	2,51 (1,06)	2,66 (0,91)	2,67 (0,99)	2,68 (0,92)	2,66 (0,87)	2,74 (0,93)	2,76 (1,00)	<b>0,004*</b>
<b>FVC(L) DHA</b> Media (DE)	2,52 (0,86)	2,52 (0,87)	2,70 (0,85)	2,51 (0,73)	2,64 (0,82)	2,63 (0,76)	2,94 (1,16)	3,08 (1,00)	3,10 (0,96)	<b>0,014**</b>
<b>FEV1% Placebo</b> Media (DE)	95,00 (14,49)	98,44 (25,65)	95,44 (23,93)	102,67 (32,47)	98,55 (16,92)	95,44 (12,63)	95,61 (10,86)	93,96 (6,32)	94,63 (19,96)	0,429*
<b>FEV1% DHA</b> Media (DE)	95,14 (9,08)	93,14 (8,66)	91,00 (11,09)	88,57 (15,16)	93,28 (11,57)	87,55 (7,58)	89,68 (6,46)	93,96 (6,32)	93,44 (8,74)	0,794**
<b>FEV1(L) Placebo</b> Media (DE)	2,11 (0,89)	2,14 (0,80)	2,10 (0,92)	2,19 (0,78)	2,29 (0,81)	2,28 (0,82)	2,23 (0,71)	2,28 (0,78)	2,31 (0,78)	<b>0,044*</b>
<b>FEV1(L) DHA</b> Media (DE)	2,17 (0,70)	2,16 (0,70)	2,18 (0,66)	2,14 (0,53)	2,29 (0,64)	2,25 (0,63)	2,48 (1,00)	2,58 (0,72)	2,61 (0,71)	0,660**
<b>FEF25-75% Placebo</b> Media (DE)	93,33 (22,24)	83,56 (21,18)	88,00 (35,59)	85,78 (36,66)	93,33 (22,86)	86,11 (22,84)	93,33 (18,26)	82,04 (25,83)	85,75 (20,53)	0,493*
<b>FEF25-75% DHA</b> Media (DE)	95,71 (16,16)	93,43 (16,26)	91,29 (19,67)	86,71 (24,63)	92,71 (15,53)	85,45 (12,43)	91,35 (9,70)	92,04 (12,08)	87,69 (17,22)	0,786**
<b>FEF25-75%(L) Plac.</b> Media (DE)	2,36 (0,74)	2,20 (0,82)	2,29 (1,01)	2,30 (0,90)	2,50 (0,62)	2,42 (0,84)	3,07 (1,15)	2,45 (1,13)	2,81 (1,22)	0,476*
<b>FEF25-75% (L) DHA</b> Media (DE)	2,49 (0,49)	2,55 (0,78)	2,50 (0,46)	2,42 (0,39)	2,66 (0,61)	2,78 (0,80)	3,26 (0,94)	3,23 (0,77)	3,68 (2,06)	0,586**

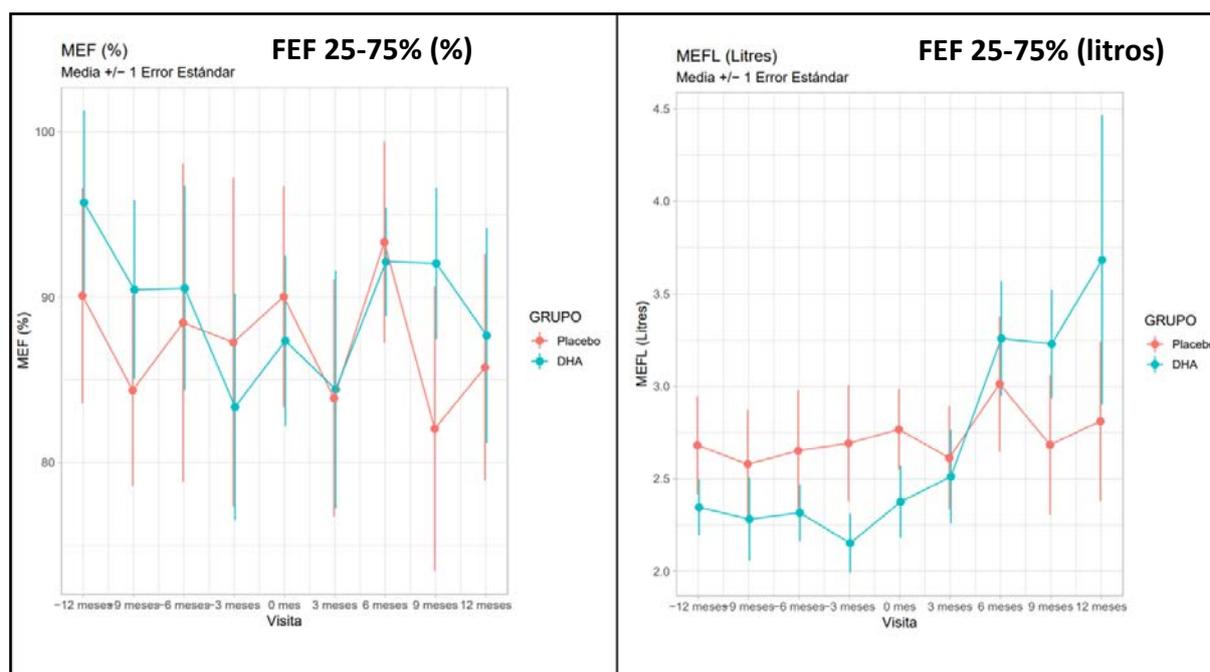
FVC: capacidad vital forzada, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEF25-75%: mesoflujos. Se expresan los valores como media +/- desviación estándar (DE). \*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo basal, a los 6 y a los 12 meses del inicio de la suplementación \*\*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo desde el año previo del inicio del estudio hasta finalizarlo



**Figura 19** Gráficos que muestran la evolución de la FVC (tanto en porcentaje como en litros) durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo



**Figura 20** Gráficos que muestran la evolución del FEV1 (tanto en porcentaje como en litros) durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo



**Figura 21** Gráficos que muestran la evolución del FEF 25-75% (tanto en porcentaje como en litros) durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo

### 6.4.2 Reagudizaciones respiratorias

En la Tabla 22 se puede observar la mediana y el rango del número de reagudizaciones respiratorias tanto del año previo al estudio como el año del estudio. Los pacientes con FQ, tanto del grupo DHA como del grupo placebo, presentaron una mediana de 2 (media de 2,06 ± 1,91) reagudizaciones al año durante el año previo al iniciar el estudio. En el grupo de pacientes que recibió placebo, durante el año del estudio, se mantuvieron con una mediana de 2 reagudizaciones a año, en cambio, en el grupo que recibió DHA, las reagudizaciones respiratorias disminuyeron a la mitad, pasando de 2 a 1 reagudización respiratoria por año, sin llegar a ser estadísticamente significativo ( $p = 0,492$ ).

**Tabla 22** Comparación de las reagudizaciones respiratorias entre el año previo del estudio y el año del estudio tanto del grupo DHA como del grupo placebo.

		Reagudizaciones respiratorias		p*
		Año previo al estudio	Año del estudio	
Placebo	n	9	9	0,785
	Mediana (rango)	2 (0-2)	2 (0-2)	
DHA	n	7	7	0,492
	Mediana (rango)	2 (0-2)	1 (0-1)	

\*Comparación de los datos apareados con test de Wilcoxon.

## 6.5 Variables antropométricas

En la Tabla 23-A y 23-B, así como la Figura 22, podemos observar los parámetros antropométricos de peso (kg), talla (cm) e IMC de los pacientes con FQ tanto del grupo que recibió DHA como del grupo placebo, durante el año previo al inicio del estudio y durante el año del estudio.

- ✓ En cuanto al peso, se observó que tanto el grupo que recibió DHA como el grupo que recibió placebo, el peso medio fue aumentando a lo largo del tiempo, pero en el grupo que recibió DHA, este aumento fue mayor que el grupo que recibió placebo, presentando diferencias estadísticamente significativas al compararlo desde el año previo al inicio del estudio hasta al finalizar el estudio ( $p = 0,002$ ), así como al comparar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,034$ ).
- ✓ En cuanto a la talla, también se observó que tanto el grupo que recibió DHA como el grupo que recibió placebo, la talla media fue aumentando a lo largo del tiempo, pero en el grupo que recibió DHA, este aumento fue mayor que en el grupo que recibió placebo, presentando diferencias estadísticamente significativas al comparar desde el año previo al estudio hasta al finalizar el estudio ( $p = 0,031$ ), así como al comparar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,026$ ).
- ✓ A nivel del IMC, el grupo placebo tuvo tendencia a mantenerse estable a lo largo del tiempo y en el grupo que recibió DHA tuvo tendencia a aumentar, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, tanto al comparar desde el año previo al estudio hasta al finalizar el estudio ( $p = 0,421$ ) como al comparar sólo durante el año del estudio ( $p = 0,161$ ).

**Tabla 23** Comparación de los parámetros antropométricos (peso, talla e IMC) des del año previo al inicio del estudio y durante el año del estudio, entre el grupo DHA y el grupo placebo.

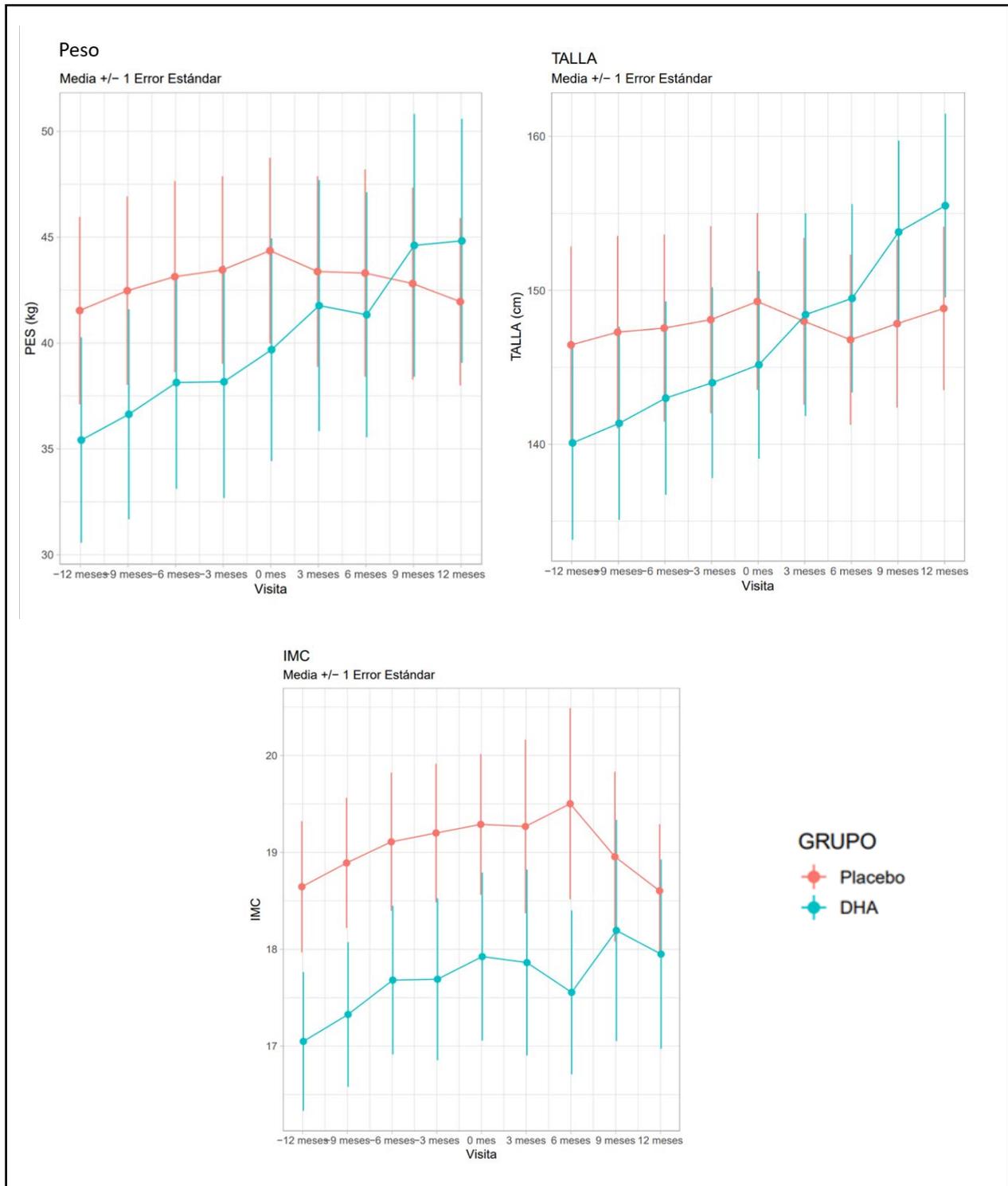
A: incluye todos los pacientes que tienen parámetros antropométricos en cada momento del estudio, sin excluir los que no terminaron el estudio

	Grupo	Parámetros antropométricos								
		-12m	-9m	-6m	-3m	0m	+3m	+6m	+9m	+12m
<b>N</b>	<b>Placebo</b>	11	11	11	11	11	10	9	9	9
	<b>DHA</b>	11	11	11	11	11	10	8	7	7
<b>Peso (kg)</b>	<b>Placebo</b> Media (DE)	41,53 (14,68)	42,47 (14,76)	43,13 (14,97)	43,45 (14,70)	44,36 (14,56)	43,38 (14,24)	43,30 (14,69)	42,81 (13,60)	41,96 (11,87)
	<b>DHA</b> Media (DE)	35,41 (16,08)	36,63 (16,44)	38,14 (16,64)	38,17 (18,22)	39,68 (17,44)	41,77 (18,75)	41,34 (16,35)	44,61 (16,42)	44,83 (15,25)
<b>Talla (cm)</b>	<b>Placebo</b> Media (DE)	46,45 (21,23)	147,28 (20,73)	147,55 (20,13)	148,71 (20,16)	149,27 (19,02)	147,99 (17,16)	146,79 (16,58)	147,83 (16,32)	148,82 (15,93)
	<b>DHA</b> Media (DE)	140,09 (20,88)	141,36 (20,79)	143,00 (20,82)	144,00 (20,55)	145,16 (20,21)	148,42 (20,80)	149,47 (17,30)	153,78 (15,68)	155,50 (15,79)
<b>IMC</b>	<b>Placebo</b> Media (DE)	18,64 (2,24)	18,89 (2,22)	19,11 (2,36)	19,20 (2,37)	19,29 (2,41)	19,26 (2,83)	19,50 (2,96)	18,96 (2,62)	18,60 (2,06)
	<b>DHA</b> Media (DE)	17,05 (2,37)	17,32 (2,47)	17,68 (2,54)	17,69 (2,77)	17,92 (2,87)	17,86 (3,03)	17,56 (2,39)	18,19 (3,02)	17,95 (2,58)

B: incluye sólo los pacientes que tienen estudio de función pulmonar en todos los meses, es decir, los que terminaron el estudio.

	Grupo	Parámetros antropométricos									p
		-12m	-9m	-6m	-3m	0m	+3m	+6m	+9m	+12m	
<b>n</b>	<b>Placebo</b>	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	<b>DHA</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
<b>Peso (kg)</b>	<b>Placebo</b> Media (DE)	38,44 (14,32)	39,35 (14,21)	40,06 (14,65)	40,44 (14,41)	41,55 (14,39)	42,42 (14,76)	43,30 (14,69)	42,81 (13,60)	41,96 (11,87)	<b>0,034*</b> <b>0,002**</b>
	<b>DHA</b> Media (DE)	35,94 (12,39)	37,43 (13,96)	38,93 (14,00)	38,70 (16,31)	40,30 (14,26)	42,51 (15,36)	43,67 (16,16)	44,61 (16,42)	44,83 (15,25)	
<b>Talla (cm)</b>	<b>Placebo</b> Media (DE)	141,44 (20,05)	142,34 (19,53)	142,78 (18,97)	143,33 (19,06)	144,78 (17,95)	146,10 (17,06)	146,79 (16,58)	147,83 (16,32)	148,82 (15,93)	<b>0,026*</b> <b>0,031**</b>
	<b>DHA</b> Media (DE)	142,43 (16,30)	144,00 (16,52)	145,71 (16,74)	146,71 (16,76)	148,11 (16,38)	150,64 (16,42)	152,54 (16,16)	153,78 (15,68)	155,50 (15,79)	
<b>IMC</b>	<b>Placebo</b> Media (DE)	18,50 (2,46)	18,73 (2,38)	18,93 (2,59)	19,07 (2,60)	19,18 (2,63)	19,28 (3,00)	19,50 (2,96)	18,96 (2,62)	18,60 (2,06)	<b>0,161*</b> <b>0,421**</b>
	<b>DHA</b> Media (DE)	17,14 (1,98)	17,37 (2,34)	17,68 (2,44)	17,77 (2,55)	17,88 (2,46)	18,07 (2,59)	17,88 (2,38)	18,19 (3,02)	17,95 (2,58)	

Se expresan los valores como media +/- desviación estándar. \*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo basal, a los 6 meses y a los 12 meses del inicio de la suplementación \*\*: ANOVA para medidas repetidas incluyendo des del año previo del inicio de suplementación hasta los 12 meses de inicio de la suplementación



**Figura 22** Gráficos que muestran la evolución del peso, talla e IMC durante el año previo al estudio y durante el año del estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo

## 6.6 Seguridad

De los 11 pacientes que recibieron tratamiento con DHA, sólo un paciente (9%) del grupo DHA presentó un posible efecto adverso que fue dolores abdominales intermitentes. Era un paciente que ya antes de iniciar el tratamiento con DHA presentaba con dolores abdominales recurrentes. Inicialmente, ante la presencia del dolor abdominal sin otra clínica acompañante, se aumentó la ingesta de enzimas pancreáticas, pero ante la persistencia de la clínica, se realizó un estudio de parásitos en heces que fue positivo por *Giardia Lambia* por lo que recibió tratamiento con metronidazol, presentando mejoría clínica, pero coincidió en que la familia decidió salir del estudio por si los dolores abdominales fueran secundarias al tratamiento del estudio. Es por esto que es difícil saber si estos dolores abdominales intermitentes fueron secundarios a los parásitos intestinales o por el DHA, ya que hizo las dos intervenciones en el mismo tiempo (tratar la parasitosis y suspender el DHA).

## 6.7 Adherencia al tratamiento

En la Tabla 24, se puede observar la medicación necesaria de cada uno de los pacientes que participó en el estudio según su peso, la medicación que se les fue dispensada en la farmacia hospitalaria, la medicación devuelta, así como el porcentaje de cumplimiento terapéutico.

La adherencia al tratamiento de los pacientes con FQ que participaron en el estudio se calculó con los frascos suministrados en relación a la dosis prescrita (% de las dosis prescritas). En la Tabla 25 se puede observar las medias y DE del porcentaje de botes dispensados respecto a los botes necesarios de los 16 pacientes que terminaron el estudio.

De todos los pacientes que participaron en el estudio, llegaron a retirar el 88,61% del promedio de botes necesarios para cumplir todo el tratamiento, 86,20% en el grupo de pacientes que recibió DHA y 97,89% en el grupo placebo.

Si sólo tenemos en cuenta los 16 pacientes que finalizaron el estudio y, por lo tanto, que se han analizado sus datos (Tabla 23 o los de las filas de color gris de la Tabla 22), podemos ver que los pacientes retiraron una media de 93,9% de botes necesario, siendo un 81,72% en el grupo que recibió DHA y un 103,38% en grupo que recibió placebo, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p = 0,091$ ). Hay que

considerar que se ha calculado de manera teórica puesto que únicamente se recuperaron el 41% de los botes dispensados.

Como podemos ver en la Tabla 22, seis pacientes (28,6%) retiraron más medicación de la necesaria, hecho que hace que el promedio de medicación retirada sea superior al real y enmascara el hecho que 4 de 21 (19,05%) retiraron menos del 60% de la medicación necesaria. De los pacientes que finalizaron el estudio, se observó que 5 (31,25%) retiraron más del 100% de la medicación necesaria y 3 (18,75%) retiraron menos del 60% de la medicación necesaria, uno del grupo placebo y dos del grupo DHA.

Al incluir todos los pacientes que iniciaron el estudio, 4 de 21 (19,05%) no llegaron a cumplir con como mínimo el 65% de cumplimiento terapéutico, pero si sólo tenemos en cuenta los 16 que finalizaron el estudio, 4 de 16 (25%) no llegaron a este mínimo del 65% de cumplimiento.

Si a los pacientes que sobrepasaron el 100% de los botes necesarios retirados, le asignamos un 100% del cumplimiento (adherencia BIS de la Tabla 25), la media de cumplimiento de todos los pacientes fue de 89,64% y de los 16 que finalizaron el estudio la media fue de 85,85%, siendo un 92,37% en el grupo placebo y un 77,48% en el grupo DHA, sin observar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,071$ ).

En el grupo de pacientes que menos perlas debía tomar en relación a su peso ( 2 o 3 perlas al día, que los podían tomar en una sola toma al día, 4 pacientes en este grupo) el promedio teórico de cumplimiento fue de un 106,75% ( 95,28% si troncamos los valores > de 100% a 100%). En el grupo de pacientes que más perlas debía tomar (7-8 perlas al día, repartido en 3 tomas al día, 8 pacientes en este grupo) el promedio de cumplimiento teórico fue de 92,97% (73% si troncamos los valores > de 100 a 100).

**Tabla 24** Medicación necesaria, dispensada y la devuelta de los participantes del estudio, así como el porcentaje de cumplimiento terapéutico.

Nº de paciente	Grupo	Nº de perlas al día	Nº perlas al año	Nº botes necesarios al año	Nº de botes dispensados	Nº botes dispensados/necesarios	Nº pastillas dispensadas	Nº y % botes devueltos	Nº perlas devueltas	Nº teórico de perlas consumidas	Tiempo de seguimiento (meses)	% teórico de cumplimiento
1	P	8	2912	32,4	18	55,63%	1620	5/27,8%	208	1412	12	48,49%
2	P	5	1820	20,2	24	118,68%	2160	16/66,6%	416	1744	12	95,82
3	DHA	5	1820	20,2	12	59,34%	1080	12/100%	0	1080	12	59,34
4	DHA	8	2912	32,4	42	129,81%	3780	6/14,29%	0	3780	12	129,81
5	DHA	7	2548	28,3	28	98,90%	2520	23/82,1%	230	2290	12	89,87%
6	DHA	3	1092	12,1	4	32,97%	360	0/0%	0	360	4	98,90%
7	P	8	2912	32,4	36	111,26%	3240	24/66,8%	360	2880	12	98,90%
8	P	6	2184	24,3	26	107,14%	2340	10/38,5%	111	2229	12	102,06%
9	DHA	6	2184	24,3	20	82,42%	1800	10/50%	413	1387	12	63,51%
10	P	4	1456	16,2	18	111,26%	1620	14/77,8%	126	1494	12	102,61%
11	P	8	2912	32,4	30	97,72%	2700	23/76,7%	161	2539	12	87,19%
12	DHA	4	1456	16,2	9	55,63%	810	7/77,8%	161	649	12	44,57%
13	P	5	1820	20,2	24	118,68%	2160	7/29,2%	0	2160	12	118,68%
14	DHA	2	1092	12,1	8	65,93%	720	0/0%	0	720	9	87,91%
15	P	8	2912	32,4	0	0%					0	-

Nº de paciente	Grupo	Nº de perlas al día	Nº perlas al año	Nº botes necesarios al año	Nº de botes dispensados	Nº botes dispensados/necesarios	Nº pastillas dispensadas	Nº y % botes devueltos	Nº perlas devueltas	Nº teórico de perlas consumidas	Tiempo de seguimiento (meses)	% teórico de cumplimiento
16	P	8	2912	32,4	42	129,81%	3780	30/71,4%	0	3780	12	129,81%
17	DHA	5	1820	20,2	4	19,78%	360	0/0%	0	360	3	79,12%
18	DHA	8	2912	32,4	12	37,09%	1080	0/0%	0	1080	4	110,24%
19	P	3	1092	12,1	18	148,35%	1620	3/16,7%	27	1593	12	145,88%
20	P	7	2548	28,3	18	63,58%	1620	4/22,22%	360	1260	12	49,45%
21	DHA	3	1092	12,1	12	98,90%	1080	2/16,7%	50	1030	12	94,32%
22	DHA	6	2184	24,3	22	90,66%	1980	12/54,6%	0	1980	12	90,66%

P: placebo, DHA: ácido docosahexaenoico, Nº: número.

**Tabla 25** Adherencia al tratamiento en relación al promedio de cumplimiento teórico de los pacientes que finalizaron el estudio, tanto del grupo DHA como del grupo placebo

	DHA + Placebo	DHA	Placebo	p**
N	16	7	9	
<b>Adherencia (%)</b> media (DE)	93,94% (29,05)	81,71 (28,37)	103,38 (27,36)	0,091
<b>Adherencia BIS* (%)</b> media (DE)	85,85 (19,68)	77,48 (21,31)	92,37 (16,63)	0,071

\*Adherencia BIS: cuando a los pacientes que sobrepasaron el 100% de los botes necesarios retirados, le asignamos un 100%. \*\*: Análisis estadístico no paramétrico de grupos independientes con la prueba U-Mann-Whitney.

# DISCUSIÓN

## 7 DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral, igual que en otros estudios publicados, se observó que los pacientes con FQ presentaban una alteración en el perfil de AG, caracterizada sobre todo por un descenso de los AG Omega-3 a expensas de una disminución del DHA, que tanto estaba presente en los pacientes con IP como en los pacientes con SP, lo que refuerza la hipótesis que esta alteración en el perfil de AG es debida a una disfunción del gen *CFTR* y no por malnutrición o malabsorción intestinal.

Estudios previos de suplementación con AG Omega-3 en pacientes con FQ presentan resultados controvertidos, y actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de suplementos de AG Omega-3 en pacientes con FQ (185). El principal problema de estos estudios es que la mayoría tienen un tamaño muestral pequeño (3-15 pacientes) (85, 192, 202-208), varios no están controlados con placebo (190-192, 204, 206-209), suelen ser estudios de corta duración (4-12 semanas) (187, 192, 203, 207, 209-211) y además, están realizados con distintos suplementos basados en contenidos variables en AG Omega-3, en estructuras químicas diferentes (que condicionan su biodisponibilidad), y en la mayoría de ellos son poco concentrados en DHA ( $\leq 40\%$ ) (187, 191, 205, 206, 208, 212-217).

Es por esto que decidimos diseñar un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en pacientes pediátricos con FQ, tanto IP como SP, en seguimiento en nuestra Unidad de FQ. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir DHA (perlas de aceite rico en DHA al 70%, Tridocosahexaenoína-AOX®) en una estructura de triglicérido (con alta biodisponibilidad) sintetizado enzimáticamente a una dosis de 50 mg/kg/día o placebo (perlas con aceite de oliva) durante 12 meses.

En este ensayo clínico se observó que en los pacientes que recibieron DHA, el perfil de AG en la membrana de eritrocitos mejoró, presentando un aumento estadísticamente significativo de los AG Omega-3, con un aumento tanto del DHA como del EPA, así como un descenso estadísticamente significativo de los AG Omega-6 a expensas de una disminución del ARA, que tiene elevada actividad proinflamatoria. Estos resultados concuerdan con la mayoría de los estudios publicados (187, 190, 191, 205, 212, 218-220).

A nivel de inflamación, tanto a nivel sistémico (interleucinas en plasma), como pulmonar (citología, elastasa neutrofílica e interleucinas en esputo inducido) así como a nivel digestivo

(calprotectina fecal), no se observó diferencias significativas al comparar el grupo DHA respecto el grupo placebo. Estos resultados son concordantes con el estudio realizado por López-Neyra et al. (217) que tampoco observó diferencias estadísticamente significativas en parámetros de inflamación al comparar el grupo que recibió DHA respecto el grupo placebo.

Por otra parte, se observó una mejora en la función pulmonar en los pacientes suplementados con DHA, presentando un aumento estadísticamente significativo de la FVC y del FEV1 expresado en litros al compararlo con el grupo placebo. Estos datos son concordantes con los publicados por Lawrence et al. (186), de Vizia et al. (191) y Oliveira et al. (190).

También se observó que los pacientes que recibieron DHA presentaron una disminución de la mediana de exacerbaciones respiratorias por año al compararlo con el año previo al estudio, pasando de 2 a 1 exacerbación al año, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo. Estos resultados concuerdan con los publicados por Alicandro et al. (219) que tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas y esto probablemente se deba a que la población incluida en estos estudios son pacientes jóvenes con relativo buen control de la enfermedad. En cambio, Vizia et al. (191) y Hanssens et al. (85, 191) reportan un descenso estadísticamente significativo de la necesidad de antibióticos durante el tiempo de suplementación con AG Omega-3 comparado con los meses previos a la suplementación.

A nivel antropométrico, se encontró una mejora estadísticamente significativa en el peso y en la talla durante el año del estudio en los pacientes que recibieron DHA respecto el grupo placebo. Estos datos concuerdan con los estudios publicados por Vizia et al. (191) y Lepage et al. (221) que también observaron un incremento ponderal significativo en el grupo suplementado con AG Omega-3; en contraste con la gran mayoría de estudios sobre suplementación con AG Omega-3 en pacientes con FQ que no han encontrado cambios estadísticamente significativos en el peso ni en la velocidad de crecimiento, así como en la talla ni el IMC (160, 188, 203, 211, 213, 214, 217, 219, 222), posiblemente por la corta duración de algunos de los estudios o por el tipo de suplemento utilizado.

A diferencia de otros estudios realizados con suplementación en dosis más altas (186, 210), no hemos observado efectos secundarios importantes. Uno de los motivos es que los pacientes con IP, se les suplementaba con dosis extras de enzimas pancreáticas, tal como recomienda la Cochrane (185).

La adherencia al tratamiento de los pacientes que terminaron el estudio, calculada con el porcentaje de frascos suministrados en relación a la dosis prescrita, fue alta en ambos grupos (DHA:  $81,72 \pm 28,37$ ; placebo:  $103,38 \pm 27,36$ ,  $p = 0,091$ ), semejante a los resultados publicados en el estudio de López-Neyra (217).

A continuación, discutiremos en detalle los resultados de la Tesis Doctoral de acuerdo con los objetivos.

## 7.1 Características de la población estudiada

Respecto a los pacientes con FQ que participaron en el estudio, pacientes exclusivamente pediátricos, la edad media fue de 11,72 años, con un rango de 6 a 18 años. Al comparar esta población estudiada con la bibliografía publicada, se observó que la edad media fue inferior a la mayoría de estudios, ya que la mayoría de estudios incluyen también pacientes adultos (188, 191, 202, 204, 205, 209-211, 213, 215-217) y algunos de forma exclusiva solo incluyen pacientes adultos o mayores de 16 años (190, 192, 206). En cuanto a los estudios en que sólo incluyen pacientes pediátricos (85, 203, 208, 219), la edad media fue similar.

También se observó que los grupos incluidos en el estudio eran grupos homogéneos (Tabla 3), salvo que en el grupo DHA hubo más niños respecto el grupo placebo (63,6% vs. 23,3%), aun así, estas diferencias no supuso diferencias en los valores basales del perfil de AG, de los parámetros antropométricos ni de la función pulmonar.

## 7.2 Perfil de AG en los pacientes con FQ

El estudio presente mostró una alteración en el perfil de AG de la membrana de eritrocitos en los pacientes con FQ comparado con la población sana, como ya han demostrado otros estudios (158, 159, 161-164, 223, 224).

Hanssens et al. (210), Jumpsen et al. (206), Vizia et al. (191) y Teopompi et al. (192) también analizaron el perfil de AG en la membrana de eritrocitos, reflejando los AG consumidos durante aproximadamente los últimos 120 días (225) y se puede utilizar para extrapolar los niveles de los AG en otros tejidos. En cambio, la mayoría de estudios que han analizado el perfil de AG en los pacientes con FQ tras la suplementación con PUFAs, lo han analizado en plasma (160, 190, 203, 205, 209, 213, 217, 219, 220, 226) y estos resultados pueden estar influenciados por la ingesta reciente de los pacientes (durante pocas horas antes de la extracción de la analítica de sangre). Por otro lado, el estudio publicado por Panchaud et al. (188), analizaron el perfil de AG en la membrana de neutrófilos.

Según donde se hayan analizado el perfil de AG, los resultados pueden variar, ya que se ha descrito que la tasa de incorporación de EPA y DHA difieren según el origen del tejido. Ambos AG han sido descritos que se incorporan bien a los glóbulos rojos humanos (199) constituyendo la suma de ambos, el Índice Omega-3, valor pronóstico de referencia para evaluar los niveles de AG Omega-3. Por otra parte, se ha descrito que el DHA se almacena mejor en tejido adiposo que el EPA (227). También se ha encontrado que la tasa de incorporación del EPA en la membrana de neutrófilos humanos es más alta que el DHA (228).

A nivel de los SFAs, al comparar los pacientes con FQ respecto el grupo control no se observó diferencias estadísticamente significativas (47,04% vs. 46,78%,  $p = 0,38$ ), como tampoco observaron Kutty et al. (223). Pero, al igual que Hubbard et al. (164) y Freedman et al. (170) al comparar el grupo control respecto los FQ-IP si se observó diferencias estadísticamente significativas (47,04% vs. 46,26%,  $p = 0,011$ ), así como entre FQ-SP y FQ-IP (47,41% vs. 46,26%,  $p = 0,001$ ), pero no entre el grupo control y los FQ-SP (47,04% vs. 47,41%,  $p = 0,237$ ).

En cuanto a los MUFAs, en el presente estudio, al igual que otros estudios (158, 159, 164, 170, 229, 230), se observó que los pacientes con FQ respecto el grupo control,

presentaban unos niveles más altos estadísticamente significativos (21,82% vs. 19,90%,  $p=0,001$ ). Al comparar los FQ-IP respecto el grupo control también se observó diferencias estadísticamente significativas (22,71% vs. 19,90%,  $p = 0,001$ ) pero no al comparar el grupo FQ-SP con el grupo control (20,75% vs. 19,90%,  $p = 0,140$ ); los FQ-SP presentaban unos valores intermedios entre el grupo control y el grupo FQ-IP.

Ante estos resultados, se podría concluir que la malabsorción intestinal podría contribuir a la alteración de SFAs y MUFAs. Pero, también podría ser debido a que el metabolismo de los AG se correlacionara con el grado de disfunción de la proteína CFTR, ya que los pacientes FQ-IP tienen mutaciones más graves que los FQ-SP; apoyando los resultados de Freedman et al. (170) que demostró que los portadores suelen tener unos niveles intermedios de AG entre los pacientes con FQ y el grupo control.

En cuanto a los PUFAs n-6, se observó que los pacientes con FQ presentaban unos niveles estadísticamente disminuidos de LA respecto el grupo control (10,01% vs. 10,64%,  $p = 0,042$ ), también a expensas de una disminución estadísticamente significativa en los FQ-IP y los controles. El grupo FQ-SP, presentaban unos valores intermedios entre el grupo control y el grupo FQ-IP (controles: 10,64%, FQ-SP: 10,58%, FQ-IP: 9,54%), pero sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo FQ-SP ( $p = 0,874$ ), a diferencia del estudio de Hubbard et al. (164) que si observó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo FQ-SP ( $p < 0,01$ ), así como entre el grupo FQ-SP con el grupo FQ-IP ( $p < 0,001$ ). En cuanto a los niveles de ARA, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, en concordancia con los resultados publicados por Léveillé et al. (222), Biggemann et al. (224) y Hubbard et al. (164). En controversia con los estudios realizados por Gilljam et al. (169) y Freedman et al. (170), que encontraron niveles aumentados de ARA en los pacientes con FQ comparado con un grupo control. Estos autores analizaron los niveles de ARA en lavado broncoalveolar y en biopsia nasal respectivamente, en lugar de en la membrana de eritrocitos o en plasma. Freedman et al. (170) también refiere que niveles normales de ARA pueden estar presentes incluso con la presencia de niveles disminuidos de LA porque el ARA tiene una tasa de rotación/recambio

más lenta que el LA, por lo que se requiere un mayor grado de deficiencia para observar también una disminución del ARA.

A nivel de los PUFAs n-3, se encontró que los pacientes con FQ presentaban unos niveles disminuidos de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo control (3,86% vs. 4,54%,  $p = 0,033$ ), sobre todo a expensas de una disminución de los niveles de DHA (2,31% vs. 3,01%,  $p = 0,002$ ), como ya han descrito varios estudios (163, 166, 231, 232). Al comparar los niveles de DHA entre los 3 grupos (control, FQ-SP y FQ-IP) se observó diferencias estadísticamente significativas tanto al comparar el grupo control con el grupo FQ-IP (3,01% vs. 2,41%,  $p = 0,045$ ), como el grupo control con el grupo FQ-SP (3,01% vs. 2,31%,  $p = 0,017$ ), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo FQ-SP y el grupo FQ-IP (2,31% vs. 2,41%,  $p = 0,617$ ). Estos resultados refuerzan la hipótesis que la alteración de DHA en los pacientes FQ no es debido a la IP, sino al defecto básico del gen *CFTR*, que tal como se ha comentado previamente, podría tener un papel en el metabolismo de los AG. Algunas de las teorías que sustentan estas conclusiones son: un aumento del recambio en las membranas celulares (233), un defecto en la actividad de las desaturasas (214), un aumento de la oxidación de los AG (peroxidación lipídica) (234) e un incremento en la producción de eicosanoides (235, 236).

Los niveles basales de DHA de los pacientes con FQ de este estudio son superiores a los resultados de otros estudios (203, 205, 212, 219, 222) y parecidos a los estudios realizados en países mediterráneos (188, 190, 191, 216) y Suecia (187), donde se consume más pescado. A pesar de que Olveria et al. (168) demostró que la ingesta habitual de AG en la dieta de los sujetos adultos con FQ no parece explicar la diferencia en el perfil de AG en comparación con los controles, si puede influir en que entre diferentes pacientes FQ, unos tengan mejores o peores niveles de DHA según la dieta que realicen.

En este estudio también observamos que, a pesar de que los pacientes con FQ tienen unos niveles de PUFAs n-3 más bajos que el grupo control, tanto los pacientes FQ como los controles presentan una proporción de PUFAs n-6 / PUFAs n-3 por encima de 4-5/1 que es la ratio máximo que se considera adecuado (237); observando una proporción de 7,13/1 para los pacientes con FQ y de 6,28/1 en los controles.

A nivel del Índice Omega-3, que tal como se ha comentado previamente, refleja el contenido de EPA más DHA en las membranas de eritrocitos expresado como porcentaje del total de AG (238, 239), se observó que tanto el grupo control como el grupo de pacientes con FQ presentaban unos valores medios bajos/indeseados (<4%). Aun así, los pacientes con FQ presentaban unos niveles más bajos estadísticamente significativos (controles: 3,38, FQ: 2,71,  $p = 0,013$ ).

La ratio ARA/EPA se utiliza como parámetro predictor de inflamación crónica. En este estudio, se observó que los pacientes con FQ tenían unos valores medios mayores estadísticamente significativos respecto el grupo control (54,33 vs. 37,41,  $p = 0,020$ ).

## 7.3 Efectos de la suplementación con DHA

### 7.3.1 Suplemento de DHA utilizado

En este ensayo clínico, tal como se ha comentado, se utilizó un aceite rico en un triglicérido reesterificado de DHA (Tridocosahexaenoína-AOX® 70%), procedente de pescado, de alta bioactividad, fabricado enzimáticamente por el laboratorio BrudyLab y con patente de uso como antioxidante celular (Anexo 3) (193).

Una de las características principales de este DHA es que se basa en una estructura química de triglicérido que es la que tienen mejor biodisponibilidad para llegar a las membranas, además, contienen una alta proporción de DHA, lo que garantiza un alto contenido en la posición SN-2 del triglicérido, facilitando su incorporación en los fosfolípidos de las membranas celulares, esto es debido a que la lipasa pancreática cataliza la hidrólisis de los AG de las posiciones 1 y 3.

Otra de las características importantes de este triglicérido de DHA, es que en 2008, BrudyLab observó que cuando se enriquecen las membranas con este suplemento de DHA, se induce la síntesis intracitoplasmática de glutatión, aumentando la cantidad de glutatión intracitoplasmático unos 200-300% más de lo habitual (194). Esto es debido a que la célula, para proteger la membrana de una posible oxidación inducida por el DHA (que al tener seis dobles enlaces hace que sea fácilmente atacable por el oxígeno), hace una sobrerregulación, y produce una mayor cantidad de glutatión, el gran antioxidante de los mamíferos.

La dosis escogida en este estudio fue 50 mg/kg/día (hasta un máximo de 2800 mg de DHA al día) igual dosis que los estudios realizados por Keen et al. (187), Pastor et al. (216), López-Neyra et al. (217) y Lloyd-Still et al. (214). La mayoría de los estudios de AG esenciales en la FQ utilizaron dosis similares o más bajas.

### 7.3.2 Perfil de AG

En el grupo de pacientes con FQ que recibió DHA, al compararlo con el grupo placebo, los niveles de DHA de la membrana de eritrocitos aumentaron rápidamente y de forma estadísticamente significativa ya a los 6 meses del estudio (de 2,48% a 4,94%,  $p < 0,001$ ) y aún aumentaron más a los 12 meses (de 2,48% a 6,10%,  $p < 0,001$ ). En cambio, en el grupo placebo, el perfil de AG en la membrana de eritrocitos se mantuvo estable a lo largo de todo el estudio (basal: 2,31%, 6 meses: 2,61%, 12 meses: 2,51%).

A los 12 meses de suplementación, el porcentaje de DHA de la membrana de eritrocitos de los pacientes que recibieron DHA fue 2,43 veces mayor que los que recibieron placebo (6,10 vs. 2,51). Comparado con los valores basales, la suplementación con DHA hizo aumentar el porcentaje de DHA 2,08 veces a los 6 meses y 3,62 veces a los 12 meses (pasando de 2,48 a 6,1%). Por tanto, este estudio demostró que la suplementación con un aceite basado en triglicéridos y rico en DHA (Tridocosaheptaenoína-AOX<sup>®</sup> 70%) a 50 mg/kg/día durante 12 meses puede ser absorbida eficazmente por los pacientes con FQ. También se observó que el aumento de DHA después de 12 meses de suplementación (3,62 veces), fue muy superior a la mayoría de estudios, en que presentan un aumento de entre 0,39-0,63 veces (190, 191, 205, 212) y muy parecido tanto al estudio de Lloyd-Still et al. (214) que presentaron un aumento de 3,51 veces en pacientes con FQ que fueron suplementados con un triglicérido de DHA procedente de alga (aceite DHASCO<sup>®</sup>, Martek Biosciences, Corporation, Columbia, MD, USA) a 50 mg/kg/día, como el de Alicandro et al. (219), que presentaron un aumento de 3,8 veces en pacientes con FQ que fueron suplementados inicialmente con el doble de dosis de DHA (100 mg/kg/día) durante un mes y posteriormente a una dosis de 1 g/día indiferentemente del peso.

En este estudio, los pacientes suplementados con DHA, aparte de aumentar los niveles de DHA de la membrana de eritrocitos, también aumentaron de forma estadísticamente significativa los niveles de EPA, ya a los 6 meses (basal: 0,33%, a los 6 meses: 0,80%,  $p < 0,001$ ) y se mantuvieron a los 12

meses (basal: 0,33%, 12 meses: 0,66%,  $p = 0,01$ ). Con estos resultados, podemos decir que la suplementación con este DHA que incorpora alrededor de un 10% de EPA (es decir, cada perla contiene 400mg de Omega-3, de los cuales 350mg son de DHA y 42,5mg son de EPA) , es suficiente para también obtener unos niveles óptimos de EPA. Parte de estos resultados también se explican porque el DHA, por oxidación perixosomal, se puede retroconvertir en EPA (141-143).

Cuando analizamos el Índice Omega-3, en el grupo DHA, el índice aumentó de forma estadísticamente significativa, tanto a los 6 como a los 12 meses del estudio (basal: 2,73, 6 meses: 5,75, 12 meses: 6,75,  $p < 0,001$ ), en cambio, en el grupo placebo, el Índice Omega-3 se mantuvo estable durante todo el año del estudio (basal: 2,69%, 6 meses: 2,89%, 12 meses: 2,85%). A los 12 meses, los pacientes suplementados con DHA consiguieron obtener unos valores considerados intermedios de índice Omega-3 (6,75%), aun así, los valores conseguidos fueron superiores a la mayoría de estudios que han analizado el perfil de AG tras la suplementación con PUFAs n-3 en pacientes con FQ (187, 190, 191, 203, 205, 217, 219).

En este estudio también se observó que los pacientes que recibieron DHA, no sólo aumentaron los niveles de PUFAs n-3 en la membrana de eritrocitos, sino que también disminuyeron los niveles de PUFAs n-6, a expensas de una disminución estadísticamente significativa del ARA a lo largo del estudio (basal: 12,42%, 6 meses: 10,20%, 12 meses: 9,64%,  $p = 0,009$ ).

Como consecuencia del descenso de los niveles del ARA y aumento de los niveles de EPA en el grupo que recibió DHA, se observó que la relación ARA/EPA disminuyó de forma estadísticamente significativa durante el año del estudio al compararlo con el grupo que recibió placebo (de 41,18 a 17,68,  $p = 0,017$ ). También se observó que la relación ARA/DHA en los pacientes suplementados con DHA disminuyó de forma estadísticamente significativa durante el año del estudio respecto el grupo placebo ( $p < 0,001$ ), con una disminución de 2,7 veces (de 5,64 a 2,10) después de 6 meses de suplementación y de 3,5 veces (de 5,64 a 1,60) tras los 12 meses de suplementación. Estos resultados concuerdan con los resultados que obtuvo Hanssens et al. (85), que observó una disminución de 1,2 veces de la relación

ARA/DHA después 3 meses de suplementación con un aceite de pescado basado en triglicéridos de Omega-3 (Cápsulas Omega-3 Premium, Laboratoires Ponroy, Boufféré, France) en que cada cápsula contenía 100 mg de DHA y 150 mg de EPA, a una dosis de 60 mg/kg/día. El estudio de Morin et al. (240) obtuvo una disminución de 2,1 veces la proporción ARA/DHA después de tan solo 1 mes de suplementación con MAG-DHA (monoglicérido de DHA).

En este estudio también se observó que en el grupo de pacientes suplementados con DHA, los niveles de LA se mantuvieron estables a lo largo del estudio sin presentar cambios significativos (basal: 9,60%, 6 meses: 9,63%, 12 meses: 9,45%,  $p = 0,524$ ). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en la mayoría de estudios (206, 215, 219, 241).

Tampoco se observó cambios estadísticamente significativos en los niveles de SFAs ni MUFAs en los pacientes suplementados con DHA a lo largo del estudio, concordando con los resultados de los estudios publicados por Lloyd-Still et al. (214) y Alicandro et al. (219).

A pesar de que el placebo contenía pequeñas cantidades de aceite de oliva, los pacientes que recibieron placebo, las proporciones de SFAs, MUFAs y PUFAs en la membrana de eritrocitos se mantuvieron constantes a lo largo del estudio, tal como podemos ver en la Tabla 6. Estos resultados concuerdan con los estudios realizados por Véricel et al. (205), Alicandro et al. (219) y Hanssens et al. (85), que tampoco observaron cambios en el perfil de AG en los pacientes con FQ tratados con placebo, que fueron constituidos por cápsulas de aceite de girasol, de aceite de germen y de aceite de triglicérido de cadena media, respectivamente.

### 7.3.3 Variables inflamatorias

#### RvD1:

En la literatura hay pocos estudios que analicen los mediadores pro-resolutivos, como las lipoxinas, maresinas, protectinas y resolvinas, en este grupo de pacientes. Para identificar las alteraciones en los mediadores pro-

resolutivos de los pacientes con FQ, en este ensayo clínico se estudió la RvD1, tanto en plasma como en esputo inducido.

En este estudio se observó que los niveles medios de RvD1 en plasma en los pacientes con FQ fueron muy parecidos al grupo control, sin presentar diferencias estadísticamente significativas (480,57 pg/ml vs. 520,05 pg/ml,  $p = 0,312$ ). Esto podría ser debido a que, si en los controles no hay un proceso inflamatorio, no se activa el proceso de resolución de la inflamación y por lo tanto no se genera RvD1 a partir del DHA.

También se observó que los valores de RvD1 en plasma fueron muy parecidos a los del esputo inducido (520,05 pg/ml vs. 502,61 pg/ml), a diferencia de los resultados descritos por Eickmeier et al. (242), que encontraron unos niveles diez veces superior en plasma respecto al esputo.

Por otra parte, tal como se puede observar en la Tabla 9, no se observó cambios estadísticamente significativos en los niveles de RvD1, tanto en plasma como en esputo inducido, tras la suplementación con DHA. Estos resultados no los podemos comparar con otros estudios ya que no se encontró ningún estudio publicado que hubiera analizado el efecto de la RvD1 tras la suplementación con AG Omega-3 en los pacientes con FQ. En cambio, un estudio realizado por Nordgren et al. (243), en que suplementó gestantes con DHA, los niveles plasmáticos de RvD1 aumentaron de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ). También, en un estudio realizado por Domínguez et al. (244) observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de RvD1 en el lavado broncoalveolar en los ratones tratados con una dieta rica en DHA, respecto un grupo control.

### **Interleucinas (ILs):**

A nivel de las interleucinas (IL-8 y TNF- $\alpha$ ) tanto en plasma como en esputo inducido, no se observó diferencias estadísticamente significativas tras la suplementación.

ILs en plasma:

Los niveles medios basales de IL-8 en plasma de los pacientes con FQ fueron de 18,26 pg/ml, similares a los observados en el estudio de Keen et al. (187) y de Alicandro et al. (219), en que los pacientes con FQ presentaban una media de 21 pg/ml en ambos estudios.

En este ensayo clínico, tras un año de suplementación con DHA, no se observó cambios estadísticamente significativos en los niveles plasmáticos de IL-8, concordando con los resultados de los estudios realizados por Alicandro et al. (219) y López-Neyra et al. (217). El estudio de Keen et al. (187), con tres brazos de tratamiento (PUFAs n-3, PUFAs n-6 y placebo) durante 3 meses, demostró que tanto los que recibieron los suplementos de PUFAs n-3 como los que recibieron placebo, los niveles de IL-8 sérica disminuyeron en comparación con el grupo que recibió PUFAs n-6, con un mayor efecto en el grupo que recibió PUFAs n-3, sin resultar estáticamente significativo.

Los pacientes con FQ de este estudio presentaron unos niveles medios de TNF- $\alpha$  en plasma de 8,78 pg/ml, valores parecidos a los obtenidos en el estudio realizado por Alicandro et al. (219), que tenían una media de 10,5 pg/ml. Estos resultados difieren bastante de los obtenidos en el estudio de Keen et al. (220), que presentaban una media de TNF- $\alpha$  de 1,18 pg/ml y del estudio de Kurlandsky et al. (203) que presentaban unos niveles indetectables, coincidiendo con otros estudios que analizaron interleucinas en plasma en pacientes con FQ (245-247) y que proponían la hipótesis de que la baja síntesis de TNF- $\alpha$  era secundaria a la gran respuesta inflamatoria local, produciéndose solo síntesis de TNF- $\alpha$  a nivel pulmonar (246).

En este estudio, al comprar los niveles medios de TNF- $\alpha$  en plasma de los pacientes FQ respecto el grupo control, no observamos diferencias estadísticamente significativas (8,78 pg/ml vs. 9,13 pg/ml,  $p = 0,122$ ), en cambio, Oliveira et al. (190) observó que los niveles de TNF- $\alpha$  en plasma eran mayores en los pacientes con FQ respecto un grupo control.

Tras un año de suplementación con DHA, en este estudio, los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  disminuyeron pero no de forma estadísticamente

significativa (grupo DHA: de 8,42 a 6,66 mg/dl, grupo placebo: de 8,37 a 7,18 pg/ml,  $p = 1$ ). Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos por Leggieri et al. (208) y Alicandro et al. (219) que también observaron una disminución no estadísticamente significativa de los niveles de TNF- $\alpha$  en plasma tras la suplementación con DHA. En cambio, Olveira et al. (190), en un estudio longitudinal sin grupo control, al suplementar con PUFAs n-3 durante un año en pacientes adultos con FQ, encontró un descenso estadísticamente significativo de los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ .

El estudio realizado por Leggieri et al. (208), en el que no había grupo control, los pacientes con FQ suplementados con DHA presentaron una disminución de los niveles plasmáticos de IL-8 y de TNF- $\alpha$  tras 6 meses de suplementación, volviendo a aumentar a los 6 meses de haber suspendido el tratamiento, sin que estos resultados fueran estadísticamente significativos.

#### ILs en esputo inducido:

En este estudio, se observó que los pacientes con FQ presentaban unos niveles más altos de IL-8 en esputo inducido que en plasma (esputo inducido: 7879,7 pg/ml, plasma: 18,26 pg/ml). Estos resultados son similares a los publicados por López-Neyra et al. (217) (esputo inducido: 7198,4 pg/ml, plasma: 556,8 pg/ml).

Tras un año de suplementación con DHA, no se observó ningún cambio estadísticamente significativo en los niveles de IL-8 en esputo inducido, concordando también con los resultados publicados por López-Neyra et al. (217) y Pastor et al. (216).

A diferencia de la IL-8, en este estudio se obtuvo niveles medios de TNF- $\alpha$  en esputo muy parecidos a los niveles séricos. Tras un año de suplementación con DHA, tampoco se observaron cambios estadísticamente significativos en los niveles medios de TNF- $\alpha$  en esputo inducido.

Según Karpati et al. (248) los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-8 en esputo inducido aumentan durante una exacerbación respiratoria, teniendo picos máximos

entre el segundo y sexto día de tratamiento y luego vuelven a disminuir; por lo que los resultados de las ILs pueden ser muy variables dependiendo del momento en que se recojan las muestras.

Tal como se ha comentado previamente, el efecto de los nuevos moduladores de la CFTR sobre la inflamación no está claramente definido, pero parece que es menor de lo esperado inicialmente. Por este motivo, se quiso analizar el paciente del estudio que fue excluido del análisis estadístico por participar en otro ensayo clínico con un modulador de la CFTR a los 5 meses de haber iniciado este estudio. Tal como se puede observar en la Tabla 7, los niveles de IL-8 y TNF- $\alpha$  tanto en plasma como en esputo, después los 7 meses de haber iniciado el tratamiento con el modulador de la CFTR, no variaron.

#### **Citología en el esputo inducido:**

En este estudio se observó que los pacientes con FQ presentaban un porcentaje de neutrófilos en esputo inducido elevado, lo que indica que estos pacientes presentan una inflamación neutrofílica.

El porcentaje de neutrófilos después de la suplementación no presentó cambios estadísticamente significativos respecto a los valores basales ( $p=0,385$ ) tal como se puede observar en la Tabla 15-B. Resultados superponibles con los del estudio de Teopompi et al. (192), que tampoco observó una disminución estadísticamente significativa tras suplementar con DHA a una dosis de 3 gramos al día (Aladin®, Laborest, Italia) a pacientes con FQ durante 10 semanas. No se encontraron otros estudios que analizaran el recuento diferencial de neutrófilos en esputo inducido en pacientes con FQ tras la suplementación con DHA.

Ante estos resultados, podemos decir que a pesar de que se observó una mejoría en el perfil de AG en los pacientes con FQ suplementados con DHA, el porcentaje de neutrófilos no varió, seguramente porque los neutrófilos son más dependientes de la inflamación secundaria a la infección endobronquial.

Estos resultados se correlacionan con los niveles de IL-8 obtenidos en este estudio, ya que a nivel fisiológico, la IL-8 promueve la afluencia de los

neutrófilos pulmonares y en este estudio, tras un año de suplementación con DHA, no se observaron cambios estadísticamente significativos tanto en los niveles de IL-8 como en el porcentaje neutrófilos en esputo inducido.

#### **Elastasa neutrofílica en esputo inducido:**

Tras la suplementación con DHA, no se observó cambios estadísticamente significativos de los valores de elastasa neutrofílica en esputo inducido. Estos resultados concuerdan con los resultados publicados por López-Neyra et al. (217), que tampoco objetivó diferencias estadísticamente significativas.

#### **Calprotectina fecal:**

En este estudio no observamos cambios estadísticamente significativos a nivel de calprotectina fecal entre los pacientes suplementados con DHA respecto a los que recibieron placebo. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Leggieri et al. (208) y López-Neyra et al. (217), que tampoco observaron cambios estadísticamente significativos tras la suplementación con DHA.

Estos resultados pueden ser debidos a la variabilidad en los niveles de calprotectina fecal que puede estar influenciados por los tratamientos que estuvieran recibiendo los pacientes en el momento de la recogida de las muestras (antibióticos o fármacos antiinflamatorios no esteroides) (249, 250), por las exacerbaciones respiratorias (251) o una gastroenteritis viral intercurrente (250).

### **7.3.4 Variables respiratorias**

#### **Función pulmonar:**

Más allá de los resultados de laboratorio, los resultados clínicos son importantes para monitorizar a los pacientes con FQ. La función pulmonar, principalmente el FEV1, es el resultado más relevante que utilizan los ensayos

clínicos de FQ para valorar la mejoría de estos pacientes, ya que se considera un marcador de progresión de enfermedad pulmonar, de mortalidad (252) y de eficacia terapéutica (253, 254).

En este estudio, al comparar los pacientes tratados con DHA respecto los que recibieron placebo durante el año del estudio, se observó una mejoría estadísticamente significativa de la función pulmonar expresado en litros tanto de la FVC (de 2,63 a 3,10,  $p = 0,004$ ) como de FEV<sub>1</sub> (d 2,29 a 2,61,  $p = 0,044$ ). Estos datos son concordantes con los publicados por Lawrence et al. (186), De Vizia et al. (191) y Olveira et al. (190). Estos tres estudios están realizados con distintos preparados de AG y en pacientes con FQ no exclusivamente pediátricos. Leggieri et al. (208), también publicaron un aumento estadísticamente significativo del FEV1 expresado en litros en pacientes pediátricos suplementados con DHA durante 6 meses y seguidos durante 12 meses, pero sin grupo control ni comparación con el año previo al estudio, por lo que este aumento podría ser debido al esperable en una población pediátrica en crecimiento.

Otros estudios no han encontrado efecto sobre la función pulmonar (85, 187, 188, 203, 204, 213-215, 217, 219, 255), quizá por la menor duración del tratamiento (de 4 a 24 semanas) (188, 203, 214, 220), menor número de pacientes evaluados (3-14 pacientes) (203, 204) o por la baja dosis o bajo contenido en DHA en los suplementos ( $< 50$  mg/kg/día o  $< 40\%$  del total de AG) (188, 204, 213, 215, 217).

En este estudio, al comparar el FEF 25-75% entre el grupo que recibió DHA respecto el que recibió placebo, se observó una mayor tendencia a aumentar el FEF 25-75% en el grupo tratado con DHA, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (de 2,66 a 3,23,  $p = 0,476$ ). Otros ensayos clínicos que también han analizado los mesoflujos en los pacientes con FQ suplementados con PUFAs n-3 (85, 160, 206, 213), tampoco observaron cambios estadísticamente significativos tras la suplementación.

A parte de analizar estos parámetros en litros, también se analizaron en porcentaje del valor teórico (valor observado/predicho x 100) de la FVC, de

FEV1 y de FEF 25-75% y se observó mucha variabilidad tanto durante el año previo al inicio del estudio como durante el año del estudio, sin observar diferencias estadísticamente significativas.

### **Exacerbaciones respiratorias:**

Otra variable clínica de gran interés en la FQ son las exacerbaciones respiratorias, no sólo por el deterioro agudo que suponen para el paciente, sino por el impacto que tienen sobre la evolución de la enfermedad (256).

En cuanto al número de exacerbaciones respiratorias, el grupo que recibió placebo obtuvo una mediana de 2 exacerbaciones por año, tanto el año del estudio como el año previo. En cambio, el grupo que recibió DHA, el número mediano de exacerbaciones respiratorias al año disminuyó de 2 a 1 durante el año del estudio respecto al año previo, sin resultar este descenso estadísticamente significativo ( $p = 0,492$ ), probablemente porque se trata de un grupo pequeño de pacientes y bien controlados. Estos resultados son concordantes con los resultados publicados por Alicandro et al. (219), Van Biervliet et al. (215), López- Neyra et al. (217) y Keen et al. (187) que tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de exacerbaciones respiratorias después de un año de suplementación con DHA procedente de algas en los 3 primeros estudios y durante 3 meses con un preparado de PUFAs n-3 en el estudio de Keen et al.

Olveira et al. (190), en un estudio no controlado y realizado en adultos con FQ, encontró una disminución estadísticamente significativa del número de exacerbaciones respiratorias en el año de suplementación con una mezcla de PUFAs (DHA, EPA, LA y GLA) en relación con el año previo ( $3,1 \pm 2$  vs.  $2,2 \pm 1,4$ ,  $p < 0,05$ ), aunque no en el número de exacerbaciones graves ( $0,7 \pm 0,8$  vs.  $0,4 \pm 0,6$ ,  $p = \text{n.s.}$ ). Hanssens et al. (85) también reportó un descenso estadísticamente significativo del número de exacerbaciones respiratorias en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 15 pacientes con FQ (de 14 a 17 años) que recibieron aceite de pescado rico en Omega-3 durante 12 meses.

### 7.3.5 Variables antropométricas

La mejora de los parámetros nutricionales como el peso o el IMC, son uno de los objetivos del tratamiento de los pacientes con FQ, tal como se puede observar también en los objetivos de los proyectos que estudian la eficacia de los moduladores de la CFTR.

En este estudio se observó un aumento del peso y la talla, expresado en kilos y centímetros respectivamente, tanto en el grupo que recibió DHA como en el grupo placebo, algo que es de esperar al ser niños que están en fase de crecimiento. Pero, al comparar los resultados entre los dos grupos, se observó un aumento estadísticamente significativo tanto en el peso ( $p = 0,034$ ), como en la talla ( $p=0,026$ ) en el grupo tratado con DHA respecto el grupo que recibió placebo.

Mischler et al. (257), De Vizia et al. (191) y Steinkamp et al. (255) también observaron un incremento ponderal estadísticamente significativo. Mischler et al. (257) en un estudio longitudinal, sin grupo control, suplementaron con LA a 13 pacientes con FQ (entre 10 y 24 años) durante un año, observando un aumento significativo del peso. De Vizia et al. (191) también realizaron un estudio longitudinal, sin grupo control, suplementando con una mezcla de PUFAs n-3 (DHA + EPA) durante 8 meses a 30 pacientes con FQ (entre 12 y 20 años), observando un aumento significativo en la altura (en z-score) a los 4 y 8 meses de suplementación, mientras que el peso (en z-score) aumentó a los 4 meses pero no se mantuvo al final del estudio. Steinkamp et al. (255), en un estudio aleatorizado con grupo control, en 36 pacientes con FQ (mayores de 4 años), observaron un aumento significativo de peso en el grupo suplementado con LA durante 3 meses, mientras que el grupo control no presentó cambios estadísticamente significativos. Por el contrario, Durieu et al. (207), en un trabajo en el que se administraban PUFAs n-3 por vía intravenosa durante 3 meses, observaron un descenso ponderal significativo en los 7 adultos estudiados (inicio: 50 kg, final: 48,2 kg,  $p = 0,02$ ) sin encontrar ninguna otra explicación, pero no en los 6 niños evaluados. Por otra

parte, varios estudios sobre suplementación con PUFAs en pacientes con FQ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso ni la talla (188, 190, 203, 208, 211, 213, 217, 219).

En este estudio, los pacientes presentaban un IMC dentro de la normalidad, y no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió DHA respecto al grupo que recibió placebo a lo largo del estudio. Esto podrían ser debidos a que estos pacientes aumentaron tanto la talla como el peso, haciendo que el IMC se mantuviera estable. Estos resultados concuerdan con la mayoría de los estudios sobre suplementación con AG Omega-3 en pacientes con FQ que tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC (190, 208, 214, 217), probablemente por la corta duración de algunos de los estudios o por el tipo de suplemento utilizado.

Olveira et al. (190) a pesar de no observar cambios estadísticamente significativos ni en el peso ni el IMC tras un año de suplementar con una mezcla de PUFAs (DHA, EPA, LA y GLA) a 17 pacientes adultos con FQ, si observó un aumento estadísticamente significativo de la masa magra y del perímetro del brazo.

### 7.3.6 Seguridad

En este estudio sólo un paciente presentó dolor abdominal intermitente tras iniciar la suplementación con DHA, pero coincidió con que presentaba parásitos intestinales, lo cual es difícil saber si este efecto fue secundario a la suplementación o a los parásitos, ya que decidió dejar de tomar los suplementos al mismo tiempo que recibió el tratamiento con metronidazol, presentando mejoría posterior. A pesar de que la suplementación con DHA se hizo a altas dosis (50 mg/kg/día, con una dosis máxima de 2800mg de DHA al día), el resto de los pacientes no presentaron ningún efecto adverso, y esto podría ser debido a que los pacientes con IP recibieron dosis adicionales de enzimas pancreáticas (10.000 UI por toma), tal como recomienda la Cochrane (185). Otros autores como Hanssens et al. (85), tampoco

encontraron ningún paciente con esteatorrea ni otros síntomas gastrointestinales al aumentar un 10% la dosis diaria de enzimas pancreáticas.

En general, los estudios publicados hasta la fecha refieren buena tolerancia y prácticamente ausencia de efectos secundarios. Los efectos secundarios que más frecuentes se han descritos son las molestias gastrointestinales o problemas con el sabor del suplemento (85, 187, 190, 210, 215, 217, 257).

Por todo esto, podemos concluir que la suplementación con DHA en pacientes con FQ es segura.

### 7.3.7 Adherencia al tratamiento

La media de porcentaje de cumplimiento teórico de los que terminaron el estudio fue de  $93,94 \pm 29,5$  sin observar diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos (grupo DHA:  $87,72 \pm 28,37$ , grupo placebo:  $103,38 \pm 27,36$ ,  $p = 0,091$ ). Estos resultados son parecidos a los del estudio de López-Neyra et al. (217) que también observó una buena adherencia al tratamiento sin observar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con DHA y el grupo que recibió placebo (DHA  $95,3 \pm 50,1$ ; placebo  $97,2 \pm 52,9$ ;  $p = 0,861$ ). El grado de adherencia al tratamiento con DHA en estos dos estudios es muy elevado (alrededor del 90%), teniendo en cuenta la baja adherencia al tratamiento descrita en la literatura en la mayoría de las enfermedades crónicas (alrededor del 50%) (258).

Otro dato que nos corroboró la buena adherencia al tratamiento fue el observar que los niveles de DHA en la membrana de eritrocitos aumentaron de forma estadísticamente significativa en el grupo suplementado con DHA tanto a los 6 como a los 12 meses del estudio ( $p < 0,001$ ).

La buena adherencia que se consiguió en este ensayo clínico es debido a la educación sanitaria que recibieron los pacientes a lo largo del estudio, recordándoles la importancia de la adherencia al tratamiento en cada visita, con un vocabulario propio según la edad y la comprensión de cada uno, tal como recomiendan algunos autores (259). Otro pilar fundamental de la adherencia conseguida fue la colaboración de la

farmacia hospitalaria en informarnos sobre la cantidad de mediación retirada de cada uno de los pacientes.

Como hemos comentado, un 31,25% (5/16) retiraron más del 100% de la medicación necesaria, un punto importante a considerar para mejorar otros estudios, porque este hecho provoca un desaprovechamiento de recursos tanto en gasto de medicación como en gestión de stocks y dispensaciones.

Cabe destacar que a pesar de que algunos pacientes les tocaba tomar hasta un máximo de 7 perlas al día repartidos en tres tomas y que otros sólo les tocaban 2 o 3 perlas en una sola toma al día, no se observó mejor cumplimiento en los pacientes que les tocaba tomar menos perlas. Aun así, en la vida real, en los niños mayores o adolescentes, se podría facilitar el cumplimiento con la administración de menos perlas al día, con la presentación “Brudy DHA 1200” que cada perla contienen 1200 mg de aceite Omega-3 (840 mg de DHA y 95 mg de EPA) en lugar de las de “Brudy NEN” que cada perla contiene 400 mg de Omega-3 (350 mg de DHA y 42,5 mg de EPA).

Uno de los abandonos fue porque uno de los pacientes tenía dificultad para tragar las perlas. Por este motivo, de cara a la vida real o estudios posteriores, se recomienda la opción de administrar estos suplementos en forma de suspensión o gel con sabor a mandarina (Brudy DHA Kids) para mejorar el cumplimiento terapéutico. En este estudio, utilizamos en todos los pacientes perlas en lugar de suspensión o gel, para uniformar la presentación del tratamiento, y para conseguir que el placebo tuviera igual sabor, color, textura y olor que las cápsulas de DHA.

## 7.4 Fortalezas del estudio

El diseño de este estudio es una de las principales fortalezas de esta tesis doctoral, al ser un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, por lo que se trata del mejor diseño para valorar el efecto de un tratamiento. Los ensayos clínicos controlados son el sello distintivo de la medicina basada en la evidencia y forman la base para traducir los datos de la investigación a la práctica clínica. Este tipo de estudios ofrecen datos robustos, consistentes y con una elevada validez interna (260).

El suplemento utilizado en este estudio, contiene mayor cantidad de DHA en el triglicérido que la mayoría de los suplementos que existen en el mercado (70% del total de AG frente a un 30-40%) y además, este producto tiene la patente de uso como antioxidante celular. Todo ello le confiere eficacia superior de suplemento respecto a los otros productos utilizados en las publicaciones sobre suplementación con PUFAs n-3 en pacientes con FQ.

Por otra parte, en esta tesis doctoral hemos analizado una gran cantidad de variables, tanto a nivel clínico como bioquímico, lo que ofrece una amplia perspectiva del efecto de la suplementación con DHA en pacientes con FQ.

El análisis de AG en la membrana de eritrocitos es otra fortaleza del estudio, ya que le da objetividad, porque refleja la ingesta de AG de aproximadamente de los últimos 120 días (225), a diferencia de analizarlo en plasma, que solo refleja la ingesta de AG de las pocas horas antes de la extracción de sangre. Otro ventaja de analizar los AG en la membrana de eritrocitos es que puede utilizarse como técnica substitutiva para evaluar los niveles tisulares de los AG (261). En cambio, en la mayoría de estudios analizan el perfil de AG en plasma (160, 190, 203, 205, 209, 213, 217, 219, 220, 226).

Al analizar la adherencia al tratamiento durante el ensayo clínico, permitió asegurar que los resultados obtenidos corresponden al efecto de la suplementación con DHA en pacientes con FQ.

## 7.5 Limitaciones del estudio

Si bien el presente estudio se intentó realizar con los mejores criterios de calidad disponibles por el equipo investigador, presenta una serie de limitaciones.

Una de las limitaciones más importantes de este trabajo, es el tamaño de la muestra. Esto se debe a que es un ensayo clínico realizado en una enfermedad minoritaria, dirigido sólo a pacientes pediátricos y que se realizó en un único centro. Aun así, se intentó incluir el máximo de pacientes, ofreciéndoles participar en el estudio a todos los pacientes con FQ que cumplían los criterios de inclusión y no de exclusión. El hecho de ser un estudio controlado, randomizado a doble ciego, hace pensar que el aumento del tamaño muestral no modificaría de forma sustancial los resultados. Sin embargo, se entiende que un número mayor de participantes podría mostrar más diferencias estadísticamente significativas de las encontradas. Conviene destacar que el tamaño muestral de estudios aleatorizados con suplementación de AG Omega-3 en pacientes con FQ publicados hasta la fecha, son similares o inferiores al a los resultados de este estudio (Anexo 1), excepto el estudio realizado por López-Neyra (217), que se trata de un ensayo clínico multicéntrico que incluyeron 96 pacientes con FQ, abarcando des de lactantes mayores de 2 meses hasta adultos.

Este ensayo clínico duró 12 meses. Un aumento de la duración del estudio probablemente hubiera permitido estudiar mejor la evolución clínica de estos pacientes. Aun así, la duración del estudio fue superior a la mayoría de estudios publicados (187, 191, 192, 202, 203, 205, 206, 209, 210, 213, 218, 255), y de hecho, ninguno de los ensayos realizados sobre la suplementación con AG Omega-3 en pacientes con FQ ha superado los 12 meses.

# CONCLUSIONES

## 8 CONCLUSIONES

1. Al comparar el perfil de AG de la membrana de los eritrocitos entre los pacientes con FQ respecto al grupo control, se observó unos niveles basales estadísticamente disminuidos de PUFAs n-3 (a expensas del DHA) y de LA, así como un aumento estadísticamente significativo de los MUFAs; no encontrando cambios estadísticamente significativos en los niveles de SFAs. Al comparar el perfil de AG basales de los pacientes FQ-IP, respecto a los FQ-SP, no se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PUFAs n-3, en cambio, los pacientes FQ-IP mostraron niveles estadísticamente significativos más bajos de SFAs y PUFAs n-6 y más altos de MUFAs.
2. Tras la suplementación con DHA en pacientes pediátricos con FQ, se encontró que los PUFAs n-3 fueron absorbidos e incorporados en la membrana de eritrocitos, aumentando de forma estadísticamente significativa tanto los niveles de DHA como de EPA tanto a los 6 como a los 12 meses de la suplementación. Por el contrario, los niveles de PUFAs n-6 disminuyeron de forma estadísticamente significativa a los 6 y 12 meses de suplementación, a expensas de una disminución de los niveles de ARA. A nivel de los SFAs y MUFAs no se observaron cambios estadísticamente significativos a lo largo del estudio.
3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de los parámetros de inflamación sistémica, pulmonar e intestinal, entre el grupo suplementado durante un año con DHA respecto al grupo placebo.
4. Al comparar los resultados de los parámetros de la función pulmonar, el número de exacerbaciones respiratorias y los parámetros antropométricos entre el grupo suplementado con DHA durante un año, respecto al grupo placebo, se observó cambios estadísticamente significativos en la FVC y el FEV1 (expresado en litros), en el peso y la talla; y diferencias no estadísticamente significativas en FEF 25-75% (expresado en litros), exacerbaciones respiratorias e IMC.

5. La suplementación con DHA de alta concentración (Tridocosaheptaenoína-AOX® 70%) a 50 mg/kg/día durante un año en pacientes pediátricos con FQ fue segura y se observó una buena adherencia al tratamiento.

**Consideraciones finales:**

En este estudio se observó que los pacientes pediátricos con FQ, al compararlo con un grupo control, presentaban unos niveles de DHA en la membrana de eritrocitos disminuidos de forma estadísticamente significativos. Tras un año de suplementación con DHA de alta concentración (Tridocosahexaenoína-AOX ® 70%) a 50mg/kg/día, estos niveles aumentaron de forma estadísticamente significativa, y consecuentemente, los niveles de ARA disminuyeron de forma estadísticamente significativa. También se observó un aumento estadísticamente significativo de los siguiente parámetros: FVC, FEV1, peso y talla; una disminución no estadísticamente significativa de número de exacerbaciones respiratorias (pasando de una mediana de dos a una exacerbación al año); sin encontrar cambios estadísticamente significativos en los parámetros inflamatorios (interleucinas, RvD1, elastasa neutrofílica, porcentaje de neutrófilos en esputo y calprotectina fecal).

Estos resultados obtenidos, concuerdan con los resultados publicados en otros ensayos clínicos similares, aunque hay otros estudios que no muestran beneficios en la suplementación con PUFAs en pacientes con FQ. Es difícil comparar los distintos estudios publicados sobre el tema ya que hay diferencias metodológicas, distintos suplementos (la gran mayoría con un bajo porcentaje de DHA en el triglicérido) y distintas variables analizadas.

A pesar de que la última Cochrane no aconseja de forma rutinaria la suplementación con DHA en pacientes con FQ, este estudio abre la puerta a seguir investigando sobre la suplementación con DHA de alta concentración en pacientes con FQ, con estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados con un número suficiente de pacientes que permitan establecer conclusiones basadas en la evidencia.

# FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

## 9. FUTURAS LÍNIAS DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis doctoral ha contribuido a ampliar el conocimiento en relación del perfil de AG en los pacientes con FQ y los efectos de la suplementación con PUFAs n-3 en estos pacientes. Sin embargo, aún quedarían incógnitas para resolver, por lo que es necesario seguir con esta línea de investigación, abriendo futuras líneas de investigación.

Des del punto de vista metodológico, sería necesario realizar estudios adicionales con mayor número de pacientes para confirmar los resultados alentadores de este estudio.

Otra futura línea de investigación, sería valorar el efecto conjunto de la suplementación con DHA con el tratamiento de moduladores de la CFTR sobre la inflamación.

Por otra parte, estaría bien realizar estudios que investiguen nuevos biomarcadores para valorar mejor el efecto antiinflamatorio del DHA en los pacientes con FQ, ya que en la actualidad, los biomarcadores que disponemos son muy poco específicos y, por lo tanto, se necesitan más estudios para encontrar unos biomarcadores adecuados, no solo para detectar la inflamación, sino para evaluar el progreso de la enfermedad y la eficiencia del tratamiento.

Además, se podría ampliar la investigación del estudio del perfil de AG no sólo en los pacientes con FQ, sino también en otras patologías inflamatorias respiratorias y alérgicas. Actualmente, se ha iniciado un nuevo proyecto que ya está aprobado por el CEI del hospital (Anexo 17) y becado por la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) (Anexo 18) que tiene como objetivo analizar el perfil de AG en pacientes con asma atópica respecto a pacientes sanos y evaluar la correlación entre el perfil de AG con el grado de control y severidad del asma atópica.

# REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154-e61.
2. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas. *Journal of Chronic Diseases*. 1958;7(1):58-90.
3. Farber S, Shwachman H, Maddock CL. PANCREATIC FUNCTION AND DISEASE IN EARLY LIFE. I. PANCREATIC ENZYME ACTIVITY AND THE CELIAC SYNDROME. *J Clin Invest*. 1943;22(6):827-38.
4. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-63.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-9.
6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
7. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65.
8. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985;230(4729):1054-7.
9. Gartner S, Cobos N. [Neonatal screening for cystic fibrosis]. *An Pediatr (Barc)*. 71. Spain2009. p. 481-2.
10. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *Bmj*. 2016;352:i859.
11. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010.
12. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry  
2018 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2018.
13. Koch C, Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9.
14. Riordan JR. Assembly of functional CFTR chloride channels. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:701-18.
15. Palma AG, Kotsias BA, Marino GI. [CFTR and ENaC functions in cystic fibrosis]. *Medicina (B Aires)*. 2014;74(2):133-9.
16. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):13-29.
17. Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature*. 2001;410(6824):94-7.
18. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-63.
19. Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 2014;35(5):194-205.
20. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662-74.
21. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
22. Blackman SM, Commander CW, Watson C, Arcara KM, Strug LJ, Stonebraker JR, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*. 2013;62(10):3627-35.
23. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-8.

24. Cystic Fibrosis Foundation. About cystic fibrosis. . <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>: Accessed April 1, 2019.
25. Ayats Vidal R, Bosque García M, García González M, Asensio de la Cruz Ó. Bronchial Infection due to *Pseudomonas Aeruginosa* in Patients with Cystic Fibrosis Diagnosed in Neonatal Screening. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(8):532-4.
26. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100.
27. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
28. Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, Regelman WE, Wagener JS, Waltz DA, et al. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1117-23.
29. Rowbotham NJ, Palsler SC, Smith SJ, Smyth AR. Infection prevention and control in cystic fibrosis: a systematic review of interventions. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(5):425-34.
30. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):1903-13.
31. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):679-98.
32. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64-74.
33. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18 Suppl 2:S3-s9.
34. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, Hamilton CM, Wilcox PG, Quon BS. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):147-54.
35. Gronowitz E, Mellström 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(6):1159-65.
36. Smith N, Lim A, Yap M, King L, James S, Jones A, et al. Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis-A retrospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(12):1558-64.
37. Jarzabek K, Zbucka M, Pepiński W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J, et al. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol*. 2004;4(2):119-29.
38. de Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):246-54.
39. Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Cystic fibrosis. *Lancet*. 1998;351(9098):277-82.
40. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181s:S4-S15.e1.
41. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 1):25-34.
42. Solomon GM, Bronsveld I, Hayes K, Wilschanski M, Melotti P, Rowe SM, et al. Standardized Measurement of Nasal Membrane Transepithelial Potential Difference (NPD). *J Vis Exp*. 2018(139).
43. Sloane PA, Shastry S, Wilhelm A, Courville C, Tang LP, Backer K, et al. A pharmacologic approach to acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in smoking related lung disease. *PLoS One*. 2012;7(6):e39809.
44. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.
45. Bauça JM, Morell-García D, Vila M, Pérez G, Heine-Suñer D, Figuerola J. Assessing the improvements in the newborn screening strategy for cystic fibrosis in the Balearic Islands. *Clin Biochem*. 2015;48(6):419-24.

46. Korzeniewski SJ, Young WI, Hawkins HC, Cavanagh K, Nasr SZ, Langbo C, et al. Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborns and implications for cystic fibrosis newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(2):125-30.
47. Southern KW. Determining the optimal newborn screening protocol for cystic fibrosis. *Thorax.* 67. England2012. p. 281-2.
48. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet.* 1979;1(8114):472-4.
49. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153(2):S4-s14.
50. Lundman E, Gaup HJ, Bakkeheim E, Olafsdottir EJ, Rootwelt T, Storrøsten OT, et al. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Norway. Results from the first three years. *J Cyst Fibros.* 2016;15(3):318-24.
51. Kay DM, Maloney B, Hamel R, Pearce M, DeMartino L, McMahon R, et al. Screening for cystic fibrosis in New York State: considerations for algorithm improvements. *Eur J Pediatr.* 2016;175(2):181-93.
52. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015;14(6):706-13.
53. Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):778-80.
54. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35 Suppl 1:S1-s67.
55. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):57-71.
56. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(9):690-703.
57. Fielbaum O. Manejo actual de la Fibrosis Quística. *Rev. Med. Clin. Condes*2017. p. 60-71.
58. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 2016;137(4).
59. Fusco NM, Toussaint KA, Prescott WA, Jr. Antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--associated acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):458-68.
60. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(3):140-50.
61. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):323-9.
62. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009;155(6 Suppl):S73-93.
63. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax.* 2013;68(7):643-51.
64. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9.

65. McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):Cd003147.
66. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
67. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. [Follow-up protocol of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening]. *An Pediatr (Barc).* 2019;90(4):251.e1-.e10.
68. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229-40.
69. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *Jama.* 2012;307(21):2269-77.
70. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):Cd000407.
71. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1356-62.
72. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
73. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;290(13):1749-56.
74. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):419-30.
75. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S. [Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis]. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(3):250-64.
76. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung Transplantation and Survival in Children with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2008;359(5).
77. Alexander S, Alshafi K, Al-Yaghchi C, Anderson A-K, BalfourLynn I, Bentley S, et al. Clinical Guidelines:

Care of Children

with

Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 8

th edition ed2020.

78. Borowitz D, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):784-5.
79. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5.e1.
80. Mauch RM, Kmit AHP, Marson FL, Levy CE, Barros-Filho Ade A, Ribeiro JD. Association of growth and nutritional parameters with pulmonary function in cystic fibrosis: a literature review. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(4):503-9.
81. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(6):556-61.

82. 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;35(3):557-77.
83. Oliveira G, Oliveira C. [Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract]. *Nutr Hosp*. 2008;23 Suppl 2:71-86.
84. Suteerajtrakool O, Sanguanrungrasirikul S, Sritippayawan S, Jantarabenjakul W, Sirimongkol P, Chomtho S. Effect of a low-carbohydrate diet on respiratory quotient of infants with chronic lung disease. *J Med Assoc Thai*. 2015;98 Suppl 1:S21-8.
85. 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.
86. Valenzuela CA, Baker EJ, Miles EA, Calder PC. Eighteen-carbon trans fatty acids and inflammation in the context of atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2019;76:101009.
87. Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(6):515-20.
88. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):31-6.
89. Yadav K, Singh M, Angurana SK, Attri SV, Sharma G, Tajeja M, et al. Evaluation of micronutrient profile of North Indian children with cystic fibrosis: a case-control study. *Pediatr Res*. 2014;75(6):762-6.
90. Escobedo Monge MF, Barrado E, Alonso Vicente C, Redondo Del Río MP, Marugán de Miguelsanz JM. Zinc Nutritional Status in Patients with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2019;11(1).
91. Uijtershout L, Nuijsink M, Hendriks D, Vos R, Brus F. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):458-62.
92. Ciofu O, Smith S, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):Cd007020.
93. Santi M, Milani GP, Simonetti GD, Fossali EF, Bianchetti MG, Lava SA. Magnesium in cystic fibrosis--Systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):196-202.
94. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7.
95. De la Hoz D, Villamil Osorio M, Restrepo-Gualteros SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(2):e131-e6.
96. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 2007;447(7140):87-91.
97. Aslam A, Jahnke N, Remington T, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2017;24:32-4.
98. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
99. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2405-12.
100. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs*. 2016;76(12):1191-201.
101. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-23.
102. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.

103. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(3):192-7.
104. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, Vonk A, de Jonge HR, Janssens HM, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016;8(344):344ra84.
105. de Winter-de Groot KM, Janssens HM, van Uum RT, Dekkers JF, Berkers G, Vonk A, et al. Stratifying infants with cystic fibrosis for disease severity using intestinal organoid swelling as a biomarker of CFTR function. *Eur Respir J.* 2018;52(3).
106. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):175-84.
107. Heltshe SL M-HN, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey B, Rowe SM,. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. . *Clin Infect Dis .* ; 2015. p. 60(5):703-12.
108. Hisert KB HS, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, Radey M, Accurso FJ, Wolter DJ, Cooke G, Adam RJ, Carter S, Grogan B, Launspach JL, Donnelly SC, Gallagher CG, Bruce JE, Stoltz DA, Welsh MJ, Hoffman LR, McKone EF, Sinah PK. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. . *Am J Respir Crit Care Med.*; 2017. p. 195(12):1617-28.
109. Recchiuti A, Patruno S, Plebani R, Romano M. The Resolution Approach to Cystic Fibrosis Inflammation. *Front Pharmacol.* 2020;11:1129.
110. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8.e1.
111. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
112. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax.* 2012;67(10):874-81.
113. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutiérrez JP, Hull J, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(4 Pt 1):1197-204.
114. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1567-75.
115. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Bmj.* 1995;310(6994):1571-2.
116. Deschamp AR, Hatch JE, Slaven JE, Gebregziabher N, Storch G, Hall GL, et al. Early respiratory viral infections in infants with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):844-50.
117. Stockley RA. Role of inflammation in respiratory tract infections. *Am J Med.* 1995;99(6b):8s-13s.
118. Dean TP, Dai Y, Shute JK, Church MK, Warner JO. Interleukin-8 concentrations are elevated in bronchoalveolar lavage, sputum, and sera of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1993;34(2):159-61.
119. Konstan MW, Walenga RW, Hilliard KA, Hilliard JB. Leukotriene B4 markedly elevated in the epithelial lining fluid of patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(4 Pt 1):896-901.

120. Wilmott RW, Kassab JT, Kilian PL, Benjamin WR, Douglas SD, Wood RE. Increased levels of interleukin-1 in bronchoalveolar washings from children with bacterial pulmonary infections. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):365-8.
121. Gangell C, Gard S, Douglas T, Park J, de Klerk N, Keil T, et al. Inflammatory responses to individual microorganisms in the lungs of children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):425-32.
122. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
123. Hishikawa D, Valentine WJ, Iizuka-Hishikawa Y, Shindou H, Shimizu T. Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids. *FEBS Lett.* 5912017. p. 2730-44.
124. Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):8-43.
125. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2018;9:345-81.
126. Erdman JW, MacDonald IA, Zeisel SH. *Present Knowledge in Nutrition.* Wiley 2012.
127. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62.
128. Qi K, Hall M, Deckelbaum RJ. Long-chain polyunsaturated fatty acid accretion in brain. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5(2):133-8.
129. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N, Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res.* 2001;42(8):1257-65.
130. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(6):674-88.
131. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harshøj LB, Ciappolino V, Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients.* 2016;8(1).
132. Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res.* 1999;40(3):211-25.
133. Miyata J, Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int.* 2015;64(1):27-34.
134. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Khorvash F, Ghiasvand R, Askari G. The relationship between different fatty acids intake and frequency of migraine attacks. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015;20(3):334-9.
135. Tang T, Xu W, Ma J, Wang H, Cui Z, Jiang T, et al. Inhibitory Mechanisms of DHA/CQ on pH and Iron Homeostasis of Erythrocytic Stage Growth of *Plasmodium Falciparum*. *Molecules.* 2019;24(10).
136. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):190.
137. Vitlov Uljević M, Starčević K, Mašek T, Bočina I, Restović I, Kević N, et al. Dietary DHA/EPA supplementation ameliorates diabetic nephropathy by protecting from distal tubular cell damage. *Cell Tissue Res.* 2019;378(2):301-17.
138. Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, Chuang DY, Hannink M, Gu Z, et al. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;136:3-13.
139. Newell M, Baker K, Postovit LM, Field CJ. A Critical Review on the Effect of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cancer Cell Cycle Progression. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).
140. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):326-30.

141. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1467s-76s.
142. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Nordøy A. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(3):649-59.
143. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1085-94.
144. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(3):260-74.
145. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(9):678-89.
146. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest.* 2018;128(7):2657-69.
147. Briottet M, Shum M, Urbach V. The Role of Specialized Pro-Resolving Mediators in Cystic Fibrosis Airways Disease. *Front Pharmacol.* 2020;11:1290.
148. Isobe Y, Arita M, Matsueda S, Iwamoto R, Fujihara T, Nakanishi H, et al. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3, 17,18-dihydroxyeicosapentaenoic acid. *J Biol Chem.* 2012;287(13):10525-34.
149. Codagnone M, Cianci E, Lamolinara A, Mari VC, Nespoli A, Isopi E, et al. Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mucosal Immunol.* 2018;11(1):35-49.
150. Sala A, Folco G, Murphy RC. Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Rep.* 2010;62(3):503-10.
151. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing.: *J Exp Med*; 2000. p. 192, 1197-204.
152. Serhan CN, Hong, S., Gronert, K., Colgan, S.P., Devchand, P.R., Mirick, G. & Moussignac RL. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals.: *J Exp Med*; 2002. p. 196, 1025-37.
153. Serhan CN, Gotlinger, K., Hong, S. & Arita, M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis.: *Prostaglandins Other Lipid Mediat*; 2004. p. 73, 155-72.
154. Moraes LA, Piqueras, L. & Bishop-Bailey, D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther*2006. p. 110, 371-85.
155. Serhan CN, Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N. Novel anti-inflammatory--pro-resolving mediators and their receptors. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(6):629-47.
156. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:467-92.
157. 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.
158. 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.
159. Underwood BA, Denning CR, Navab M. Polyunsaturated fatty acids and tocopherol levels in patients with cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1972;203:237-47.
160. 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.

161. Rogiers V, Vercruyse A, Dab I, Baran D. Abnormal fatty acid pattern of the plasma cholesterol ester fraction in cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Eur J Pediatr*. 1983;141(1):39-42.
162. Farrell PM, Mischler EH, Engle MJ, Brown DJ, Lau SM. Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1985;19(1):104-9.
163. Freedman SD, Katz MH, Parker EM, Laposata M, Urman MY, Alvarez JG. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr(-/-)* mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(24):13995-4000.
164. Hubbard VS, Dunn GD, di Sant'Agnese PA. Abnormal fatty-acid composition of plasma-lipids in cystic fibrosis. A primary or a secondary defect? *Lancet*. 1977;2(8052-8053):1302-4.
165. Lepage G, Levy E, Ronco N, Smith L, Galéano N, Roy CC. Direct transesterification of plasma fatty acids for the diagnosis of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis. *J Lipid Res*. 1989;30(10):1483-90.
166. Roulet M, Frascarolo P, Rappaz I, Pilet M. Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr*. 1997;156(12):952-6.
167. 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;139(5):650-5.
168. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006;96(2):343-9.
169. Gilljam H, Strandvik B, Ellin A, Wiman LG. Increased mole fraction of arachidonic acid in bronchial phospholipids in patients with cystic fibrosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986;46(6):511-8.
170. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med*. 2004;350(6):560-9.
171. Andersson C, Al-Turkmani MR, Savaille JE, Alturkmani R, Katrangi W, Cluette-Brown JE, et al. Cell culture models demonstrate that CFTR dysfunction leads to defective fatty acid composition and metabolism. *J Lipid Res*. 2008;49(8):1692-700.
172. Njoroge SW, Laposata M, Katrangi W, Seegmiller AC. DHA and EPA reverse cystic fibrosis-related FA abnormalities by suppressing FA desaturase expression and activity. *J Lipid Res*. 2012;53(2):257-65.
173. Bhura-Bandali FN, Suh M, Man SF, Clandinin MT. The deltaF508 mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator alters control of essential fatty acid utilization in epithelial cells. *J Nutr*. 2000;130(12):2870-5.
174. Ollero M, Laposata M, Zaman MM, Blanco PG, Andersson C, Zeind J, et al. Evidence of increased flux to n-6 docosapentaenoic acid in phospholipids of pancreas from *cftr(-/-)* knockout mice. *Metabolism*. 2006;55(9):1192-200.
175. Sprecher H. Biochemistry of essential fatty acids. *Prog Lipid Res*. 1981;20:13-22.
176. Cottrill KA, Farinha CM, McCarty NA. The bidirectional relationship between CFTR and lipids. *Commun Biol*. 2020;3(1):179.
177. Umunakwe OC, Seegmiller AC. Abnormal n-6 fatty acid metabolism in cystic fibrosis is caused by activation of AMP-activated protein kinase. *J Lipid Res*. 2014;55(7):1489-97.
178. Craig-Schmidt MC, Faircloth SA, Teer PA, Weete JD, Wu CY. The essential fatty acid deficient chicken as a model for cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(6):816-24.
179. 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 defense mechanisms. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(3):540-7.
180. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*. 2002;196(8):1025-37.
181. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, Regan MM, Freedman SD. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(4):362-7.

182. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:317-40.
183. Van Dyke TE, Hasturk H, Kantarci A, Freire MO, Nguyen D, Dalli J, et al. Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis. *J Dent Res.* 2015;94(1):148-56.
184. Lance KD, Chatterjee A, Wu B, Mottola G, Nuhn H, Lee PP, et al. Unidirectional and sustained delivery of the proresolving lipid mediator resolvin D1 from a biodegradable thin film device. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(1):31-41.
185. Watson H, Stackhouse C. Omega-3 fatty acid supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):Cd002201.
186. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet.* 1993;342(8869):465-9.
187. Keen C, Olin AC, Eriksson S, Ekman A, Lindblad A, Basu S, et al. Supplementation with fatty acids influences the airway nitric oxide and inflammatory markers in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(5):537-44.
188. Panchaud A, Sauty A, Kernén Y, Decosterd LA, Buclin T, Boulat O, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2006;25(3):418-27.
189. Henderson WR, Jr., Astley SJ, Ramsey BW. Liver function in patients with cystic fibrosis ingesting fish oil. *J Pediatr.* 125. United States 1994. p. 504-5.
190. Olveira G, Olveira C, Acosta E, Espildora F, Garrido-Sánchez L, García-Escobar E, et al. Fatty acid supplements improve respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(2):70-7.
191. 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):52-7.
192. Teopompi E, Risé P, Pisi R, Buccellati C, Aiello M, Pisi G, et al. Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid Metabolites in the Airways of Adults With Cystic Fibrosis: Effect of Docosahexaenoic Acid Supplementation. *Front Pharmacol.* 2019;10:938.
193. The use of DHA for treating a pathology associated with cellular oxidative damage April 2, 2014.
194. Gasso F, Bogdanov P, Domingo J. Docosahexaenoic Acid Improves Endogen Antioxidant Defense in Arpe-19 Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008;49(13): 5932.
195. Belda J. [Sputum induction for the diagnosis and monitoring of respiratory disease]. *Arch Bronconeumol.* 2001;37(6):271-3.
196. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88.
197. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22(3):217-24.
198. García Río F, Calle Rubio M, Burgos F, Casan Clarà P, Campo Matías Fd, Gáldiz JB, et al. Spirometry. *Archivos de Bronconeumología* 2013. p. 49(9),p.388-401.
199. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res.* 1997;38(10):2012-22.
200. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007;55(3):217-23.
201. Sagel SD, Wagner BD, Anthony MM, Emmett P, Zemanick ET. Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):857-65.

202. Christophe A, Robberecht E, Franckx H, De Baets F, van de Pas M. Effect of administration of gamma-linolenic acid on the fatty acid composition of serum phospholipids and cholesteryl esters in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab.* 1994;38(1):40-7.
203. Kurlandsky LE, Bennink MR, Webb PM, Ulrich PJ, Baer LJ. The absorption and effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on serum leukotriene B4 in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18(4):211-7.
204. Thies NH. The effect of 12 months' treatment with eicosapentaenoic acid in five children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 1997;33(4):349-51.
205. Véricel E, Mazur S, Colas R, Delaup V, Calzada C, Reix P, et al. Moderate intake of docosahexaenoic acid raises plasma and platelet vitamin E levels in cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016;115:41-7.
206. Jumpsen JA, Brown NE, Thomson AB, Paul Man SF, Goh YK, Ma D, et al. Fatty acids in blood and intestine following docosahexaenoic acid supplementation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(2):77-84.
207. Durieu I, Vericel E, Guichardant D, Roth H, Steghens JP, Draï J, et al. Fatty acids platelets and oxidative markers following intravenous n-3 fatty acids administration in cystic fibrosis: An open pilot observational study. *J Cyst Fibros.* 2007;6(5):320-6.
208. Leggieri E, De Biase RV, Savi D, Zullo S, Halili I, Quattrucci S. Clinical effects of diet supplementation with DHA in pediatric patients suffering from cystic fibrosis. *Minerva Pediatr.* 2013;65(4):389-98.
209. Clandinin MT, Zuberbuhler P, Brown NE, Kielo ES, Goh YK. Fatty acid pool size in plasma lipoprotein fractions of cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(6):1268-75.
210. Henderson WR, Jr., Astley SJ, McCreedy MM, Kushmerick P, Casey S, Becker JW, et al. Oral absorption of omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and in healthy control subjects. *J Pediatr.* 1994;124(3):400-8.
211. Lawrence RH, Sorrell TC. Eicosapentaenoic acid modulates neutrophil leukotriene B4 receptor expression in cystic fibrosis. *Clin Exp Immunol.* 1994;98(1):12-6.
212. 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(5-6):304-12.
213. Katz DP, Manner T, Furst P, Askanazi J. The use of an intravenous fish oil emulsion enriched with omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis. *Nutrition.* 1996;12(5):334-9.
214. Lloyd-Still JD, Johnson SB, Holman RT. Essential fatty acid status and fluidity of plasma phospholipids in cystic fibrosis infants. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6):1029-35.
215. Van Biervliet S, Devos M, Delhaye T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in DeltaF508 homozygous cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008;78(2):109-15.
216. 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.
217. 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.
218. Lloyd-Still JD, Johnson SB, Holman RT. Essential fatty acid status in cystic fibrosis and the effects of safflower oil supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(1):1-7.
219. 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.

220. Keen C, Olin AC, Edentoft A, Gronowitz E, Strandvik B. Airway nitric oxide in patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic function, *Pseudomonas* infection, and polyunsaturated fatty acids. *Chest*. 2007;131(6):1857-64.
221. Lepage G, Yesair DW, Ronco N, Champagne J, Bureau N, Chemtob S, et al. Effect of an organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2002;141(2):178-85.
222. Léveillé P, Knoth IS, Denis MH, Morin G, Barlaam F, Nyalendo C, et al. Association between fat-soluble nutrient status and auditory and visual related potentials in newly diagnosed non-screened infants with cystic fibrosis: A case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;150:21-30.
223. Kutty KM, Guha AK, Chandra RK, Vaze D. A study of erythrocyte fatty acids, adenosinetriphosphatase and acetylcholinesterase in cystic fibrosis. *Clin Biochem*. 1979;12(3):98-9.
224. Biggemann B, Laryea MD, Schuster A, Griese M, Reinhardt D, Bremer HJ. Status of plasma and erythrocyte fatty acids and vitamin A and E in young children with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;143:135-41.
225. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):74-81.
226. Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalization of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(2):111-3.
227. Raclot T. Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols. *Prog Lipid Res*. 2003;42(4):257-88.
228. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest*. 1993;91(2):651-60.
229. Bennett MJ, Medwadowski BF. Vitamin A, vitamin E, and lipids in serum of children with cystic fibrosis or congenital heart defects compared with normal children. *Am J Clin Nutr*. 1967;20(5):415-21.
230. Freedman SD, Shea JC, Blanco PG, Alvarez JG. Fatty acids in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(6):530-2.
231. Kou G, Li P, Hu Y, Chen H, Nyantakyiwaa Amoah A, Seydou Traore S, et al. Nobiletin activates thermogenesis of brown and white adipose tissue in high-fat diet-fed C57BL/6 mice by shaping the gut microbiota. *Faseb j*. 2021;35(2):e21267.
232. Christophe AB, Warwick WJ, Holman RT. Serum fatty acid profiles in cystic fibrosis patients and their parents. *Lipids*. 1994;29(8):569-75.
233. Rogiers V, Dab I, Michotte Y, Vercruysse A, Crokaert R, Vis HL. Abnormal fatty acid turnover in the phospholipids of the red blood cell membranes of cystic fibrosis patients (in vitro study). *Pediatr Res*. 1984;18(8):704-9.
234. Rogiers V, Crokaert R, Vis HL. Altered phospholipid composition and changed fatty acid pattern of the various phospholipid fractions of red cell membranes of cystic fibrosis children with pancreatic insufficiency. *Clin Chim Acta*. 1980;105(1):105-15.
235. Strandvik B. Relation between essential fatty acid metabolism and gastrointestinal symptoms in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;363:58-63; discussion -5.
236. Strandvik B, Brönnegård M, Gilljam H, Carlstedt-Duke J. Relation between defective regulation of arachidonic acid release and symptoms in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;143:1-4.
237. Gómez Candela C, Bermejo López LM, Loria Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):323-9.

238. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med.* 2004;39(1):212-20.
239. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1997s-2002s.
240. Morin C, Cantin AM, Vézina FA, Fortin S. The Efficacy of MAG-DHA for Correcting AA/DHA Imbalance of Cystic Fibrosis Patients. *Mar Drugs.* 2018;16(6).
241. Coste TC, Armand M, Lebacqz J, Lebecque P, Wallemacq P, Leal T. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clin Biochem.* 2007;40(8):511-20.
242. Eickmeier O, Fussbroich D, Mueller K, Serve F, Smaczny C, Zielen S, et al. Pro-resolving lipid mediator Resolvin D1 serves as a marker of lung disease in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171249.
243. Nordgren TM, Anderson Berry A, Van Ormer M, Zoucha S, Elliott E, Johnson R, et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation, Pro-Resolving Mediators, and Clinical Outcomes in Maternal-Infant Pairs. *Nutrients.* 2019;11(1).
244. Dominguez EC, Heires AJ, Pavlik J, Larsen TD, Guardado S, Sisson JH, et al. A High Docosahexaenoic Acid Diet Alters the Lung Inflammatory Response to Acute Dust Exposure. *Nutrients.* 2020;12(8).
245. Kronborg G, Hansen MB, Svenson M, Fomsgaard A, Høiby N, Bendtzen K. Cytokines in sputum and serum from patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection as markers of destructive inflammation in the lungs. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(5):292-7.
246. Elborn JS, Norman D, Delamere FM, Shale DJ. In vitro tumor necrosis factor-alpha secretion by monocytes from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992;6(2):207-11.
247. Brown MA, Morgan WJ, Finley PR, Scuderi P. Circulating levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1991;10(2):86-91.
248. Karpati F, Hjelte FL, Wretling B. TNF-alpha and IL-8 in consecutive sputum samples from cystic fibrosis patients during antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(1):75-9.
249. Schnapp Z, Hartman C, Livnat G, Shteinberg M, Elenberg Y. Decreased Fecal Calprotectin Levels in Cystic Fibrosis Patients After Antibiotic Treatment for Respiratory Exacerbation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):282-4.
250. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2013;58(2):309-19.
251. Gray RD, Imrie M, Boyd AC, Porteous D, Innes JA, Greening AP. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J Cyst Fibros.* 2010;9(3):193-8.
252. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(11):905-17.
253. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):370-7.
254. VanDevanter DR, Konstan MW. Outcome measures for clinical trials assessing treatment of cystic fibrosis lung disease. *Clin Investig (Lond).* 2012;2(2):163-75.
255. Steinkamp G, Demmelmair H, Rühl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(4):418-23.
256. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):792-803.
257. Mischler EH, Parrell SW, Farrell PM, Raynor WJ, Lemen RJ. Correction of linoleic acid deficiency in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1986;20(1):36-41.
258. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(4):323.
259. Sawicki GS, Heller KS, Demars N, Robinson WM. Motivating adherence among adolescents with cystic fibrosis: youth and parent perspectives. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(2):127-36.

260. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlinn K, Siepmann T. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1341-9.
261. von Schacky C. Use of red blood cell fatty-acid profiles as biomarkers in cardiac disease. *Biomark Med*. 2009;3(1):25-32.
262. van Egmond AW, Kosorok MR, Kosciuk R, Laxova A, Farrell PM. Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(5):746-52.

# ANEXOS

## 11. ANEXOS

### 11.1 Estudios de suplementación con PUFAs en pacientes FQ

Autor Año y País	Diseño estudio Tamaño muestra	Suplemento Duración	Resultados/ Comentarios
<b>Mischler EH et al.</b> (257) 1986 Arizona (Tucson) EEUU	Longitudinal sin grupo control  13 FQ (10-24años) 5 controles	LA (Macrolipid)  12 meses	↑ significativo % LA en plasma y eritrocitos. 1 murió a pesar de niveles normales de LA. 13 ganaron más peso comparado con el año previo. No cambios significativos en en test sudor, clínica, satHb. Tendencia en ↑ PG E2 y en ↓ la PG F2alfa en los últimos 6 meses.
<b>Christophe et al.</b> (212) 1992 Bélgica (Gante)	Longitudinal sin grupo control  9 FQ-IP (7-20años) 6 sanos	911 mg Omega-3 Naudicelle SL capsules Bio-Oil: 335 mg de aceite de salmón + 165 mg de lecitina de soja + 152 mg n-3  1 mes de placebo + 1 mes de n-3 o al revés.	Enriquecimiento de los lípidos séricos (fosfolípidos, triglicéridos, ésteres de colesterol y AG libres) con n-3. El preparado de Omega-3 contenía lecitina para aumentar absorción
<b>Lawrence et al.</b> (186, 211) 1993 Sydney	Aleatorizado doble ciego con placebo, cruzado.  8FQ (12-22años) 9 sanos	2.7g EPA (capsulas aceite de pescado) Placebo: aceite oliva  6 semanas de cada (con un período de 12 semanas sin nada)	↓ del n° y afinidad de los Rp LTB4 en los FQ. Los tratados con EPA se corrigieron estos Rp a valores normales y ↑ la FVC (L) (p=0,01) y el FEV1 (p=0,06) También ↓ producción de esputo y mejora de parámetros clínicos.
<b>Henderson et al.</b> (210) 1994 Washington	Aleatorizado doble ciego con placebo.  12 FQ-IP (> 9años, mediana: 12,5 años) 13 sanos (> 9años, mediana: 13,4 años)	3.2gEPA+2.2gDHA (8g aceite de pescado) comparado con aceite de oliva.  6 semanas tratamiento (12 de seguimiento)	Incorporación de n-3 en plasma y fosfolípidos de membrana de glóbulos rojos. 2/7 del grupo tratamiento y 2/5 del placebo salieron del estudio por diarrea o eructos → habría que ↑ los enzimas pancreáticos
<b>Kurlandsky et al.</b> (203) 1994 Michigan	Doble ciego, estudio cruzado (n-3 y n-6)  14FQ (6-16a)	1: n-3 o n-6 6semanas 2: lavado 6 semanas 3: el otro (n-3 o 6) 6 semanas n-3:100-131 mg/kg (44%EPA, 24% DHA) 6 semanas	↑ de EPA y DHA en los fosfolípidos plaquetarios y ↓ LTB4 en suero después de tratar con n-3 No diferencia significativas en el crecimiento, gravedad clínica, prueba de sudor ni función pulmonar. No efectos adversos
<b>Clandinin et al.</b> (209) 1995 Canadá (Edmonton)	Longitudinal 23 FQ-IP (14 adultos, 9 niños) 21 sanos (13 adultos, 8 niños)	35 mg/kg n-3 (aceite de pescado, LipidTeknik.  4 semanas	Menos AGE en los FQ respecto los sanos. La suplementación: ↑ EPA en los FQ adultos pero no en niños; ↓ LA en FQ niños y no adultos (p<0,05) Los niños FQ tenían valores mayores de ARA y LA.
<b>Katz et al.</b> (213) 1996 Nueva York (Bronx)	Aleatorizado doble ciego, paralelo.  18 FQ (10-37 años)	150 mg/kg ev emulsión de lípidos de aceite de pescado con 10% de n-3 (Omegavenous 10%) Control: lípidos ricos en LA y oleico, sin EPA ni DHA. 6 meses	No cambios en función pulmonar. En los suplementados: ↑ significativo de DHA y EPA (n-3), sin cambios en los n-6 plasmáticos. Todas las infusiones fueron bien toleradas, no reacciones adversas.

<b>van Egmond AWA et al. (262)</b> 1996 Wisconsin (Madison)	Aleatorizado, no ciego, grupo control (LA dosis bajas) 76 FQ (<9 meses)	LA dosis altas (12%) vs. LA dosis bajas (7%) 12 meses (duración variable, hasta fin de lactancia o 18 meses de edad).	Los suplementados con dosis altas de LA el peso y la talla por edad fueron más altos, a pesar de una ingesta significativamente mayor en el suplementado a dosis bajas. Esta diferencia fue más pronunciada entre los 6-9 meses de edad.
<b>Thies (204)</b> 1997 Australia (Melbourne)	5 FQ con afectación pulmonar crónica (4-16 años) Estudio piloto	<25kg: 1.8 EPA +1.2g DHA. >25kg: 2.7g EPA +1.8g DHA 6 semanas ciclado con 6 semanas de lavado 12 meses	No hubo cambio a nivel de ingresos ni tratamientos hospitalarios. No cambios significativos en función pulmonar. 1 murió pasado 12 meses. Evaluando el resto de pacientes si ↓ significativamente el n° de ingresos.
<b>Steinkamp G et al. (255)</b> 2000 Alemania (München)	Aleatorizado, no ciego, grupo control (no placebo) 36 FQ (>4 años)	Suplemento dietético (Fresubin) con: 1.8g (16%) de LA, 0,75g de ácido oleico, 0,25g de ácido palmítico, 0,2g de ácido esteárico y 0,02g (0,2%) de ALA. 3 meses	El grupo suplementado, al comparar con el grupo control, ↑ de forma significativa la ingesta energética (Kcal/día), el peso para la altura, la grasa corporal y ↓ niveles de ARA.
<b>De Vizia B et al. (191)</b> 2003 Italia (Nápoles)	Longitudinal 30FQ (0.8-24 años) 20 controles	1,28gEPA+0,93gDHA, (capsulas de aceite de pescado, Triolip, SOFAR) 8 meses	↑EPA,DHA y LA + ↓ARA en mb de eritrocitos. ↓IgG y α-1AT, mejora el FEV1 y ↓ durada de AB comparado con los 8 meses previos (p<0,05) No efectos adversos. FQ comparados con controles: tienen ↓EPA y LA, ↑ALA y niveles similares de DHA.
<b>Panchaud et al. (188)</b> 2006 Suiza	Randomizado doble ciego, cruzado sin periodo de lavado 17 FQ (edad media: 18años, 9-27años)	200 ml suplemento con: 200 mg EPA, 100 mg DHA, 180 mg GLA y 90 mg STA. <25kg: 200 ml, 25-50kg: 400ml, >50kg: 600 ml. 12 meses (6 de n-3 y 6 placebo)	↑EPA, ↓LTB4/LTB5 en la membrana neutrófilos que tomaban n-3 DHA no ↑ significativo, quizá por bajo consumo de DHA. También porque en la mb de neutrófilos se incorpora mejor el EPA y en tejido adiposo el DHA. En mb de eritrocito se incorporan igual los 2. LTB5 se produce a partir de EPA y es un factor quimiotáctico mucho más débil para los neutrófilos en comparación con LTB4. No diferencias en parámetros inflamatorios, función pulmonar ni antropométricos.
<b>Lloyd-Still et al. (160)</b> 2006 Chicago	Randomizado doble ciego 19 FQ-IP (8-20años)	Capsulas con aceite de alga (DHASCO®) 50 mg/kg DHA, 1-4,2g/día. Placebo: aceite soja/ maíz 6 meses	↑DHA en plasma, eritrocitos y rectal (p<0.001) + ↓ARA y ARA/DHA. No afectos adversos No cambios en función pulmonar
<b>Jumpsen et al. (206)</b> 2006 Canadá (Alberta)	Longitudinal. 5 FQ (18-43años)	70 mg/kg DHA (200 mg de DHA por capsula, Martek) 6 semanas	↑ DHA en plasma, eritrocitos y mucosa duodenal post suplementación.
<b>Durieu et al. (207)</b> 2007 Francia (Lion)	13 FQ-IP (5-40a, 7 adultos y 6 niños)	Emulsión ev de aceite de pescado Omega-3 (Omegavenous®), cada semana a 2 ml/kg 12 semanas	AG plaquetas: ↑EPA y DHA, no cambios en ARA AG plasma: no cambios ↓peso y glutatión en los 7 adultos, no en los niños
<b>Van Biervliet et al. (215)</b> 2008 Bélgica (Gante)	Randomizado a doble ciego 17 FQ (ΔF508 homocigoto) pero uno salió del estudio Edad media: 12años	500 mg de aceite de algal de triglicérido con 40% de DHA (DHASCO oils, Martek Bioscience Corp., USA) Placebo: aceite de semilla 12 meses	Mejora del perfil de AG (↑DHA i EPA, ↓ARA/DHA) No mejora el FEV1, la FVC% ni el n° de exacerbaciones entre inicio y final del estudio.
<b>Olveira et al. (190)</b> 2010	Longitudinal 19 FQ (>16 años)	6 cápsulas/día de Synerbiol (Nutergia) → 324 mg EPA,	Post suplementación: ↓ significativa de reagudizaciones y consumo de AB con

España (Málaga)	Pacientes control sanos.	216 mg DHA, 480 mg AL y 258 mg AGL  12 meses	mejoría de la función pulmonar, masa magra y dinamometría. ↓significativa de los Ac anti-LDL oxidada (IgG e M) y TNF- $\alpha$ y ↑Rp's solubles. ↑significativo DHA y LA, ↓ MUFAs y ARA/DHA. Se analizaron 17 pacientes porque 2 abandonaron el estudio por efectos secundarios
<b>Keen et al.</b> (187) 2010 Alemania	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo y n-6  35 FQ (8-41 años) 3 grupos: 12,10,13	50 mg/kg/día de AG ( $\neq$ concentraciones de AG en los 3 grupos)  3 meses	↑ significativo de EPA y DHA en el grupo tratamiento vs. placebo. ↑ARA $\rightarrow$ ↓FeNO y nNO. n-3 $\rightarrow$ ↓VSG y IL-8 n-6 $\rightarrow$ ↑VSG No hubo diferencias en función pulmonar.
<b>Alicandro et al.</b> (219) 2012 Italia	Multicéntrico Aleatorizado doble ciego controlado con placebo. 41FQ (6-12 años): 21DHA, 20 placebo	DHA 100 mg/kg/día 1r mes y después 1g/día. Triacilglicerol derivado de algas (DHA RichOil capsulas). Placebo: aceite de germen 12 meses	↓ del ratio ARA/DHA en el grupo tratado con DHA ya a los 6 meses (p=0,001) No vieron asociación con resultados clínicos ni en parámetros inflamatorios.
<b>Leggieri et al. (208)</b> 2013 Italia (Roma)	Longitudinal.  10FQ (edad media: 9 años, 6-18 años)	DHA RichOil DMF (1g= 4 cápsulas) 1 g/10kg/día 1 mes + 250 mg/10kg/día 5 meses. 6 meses de tratamiento y 12 meses de seguimiento	N pequeña $\rightarrow$ p no significativas, pero parece que la suplementación con DHA mejora la inflamación pulmonar e intestinal de los FQ (↓IL8 y TNF- $\alpha$ en suero y la calprotectina fecal)
<b>Hanssens et al. (85)</b> 2016 Bruselas	Aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.  15( $\Delta$ F508/ $\Delta$ F508) (14-17años)	Aceite de pescado Omega. Cápsulas de Omega-3 Premiums (Laboratoires Ponroy, Boufféré) 12 meses	La suplementación n-3 a largo plazo ofrece beneficios clínicos en cuanto exacerbaciones y la duración de los AB en pacientes FQ. No hubo diferencias en función pulmonar. Los z-score de IMC se mantuvieron estables.
<b>Véricel et al.</b> (205) 2016 Francia (Lion)	Randomizado, doble ciego cross-over 10 FQ (9-29años) 6 placebo $\rightarrow$ DHA 4 DHA $\rightarrow$ placebo	DHA (Pro-Mind capsulas, aceite de algas) o placebo (aceite girasol): 5 mg/kg 2 semanas, después 10 mg/kg 2 semanas. wash-out: 9 semanas. 4 semanas	↑DHA y vit E + ↓DPA en plasma y lípidos de plaquetas. ↓ marcadores de peroxidación pero no significativo. Potencial antioxidante de la ingesta moderada de DHA en sujetos que muestran un mayor estrés oxidativo.
<b>Pastor et al.</b> (216) 2019 España (Madrid)	Aleatorizado  50 FQ (>2 meses, también adultos) 25placebo, 25 DHA (mismo estudio que López-Neyra et al)	Aceite de algas enriquecido en DHA (DHA-basic®, CASEN Fleet S.L.U) 50 mg/kg/día, máx. 3g de DHA/día 12 meses	↑DHA y EPA después de 6-12 meses de suplementación. No diferencias en PCR, IL-8 (plasma y esputo) ni calprotectina fecal.
<b>Teopompi et al.</b> (192) 2019 Italia (Palermo)	Longitudinal  15 FQ 10 EPOC (20-40años)	Todos suplementados con DHA (Aladin®): 1g c/8h.  10 semanas.	FQ: ↑LTB4, PGE2 y 15-HETE comparado con EPOC, pero no diferencias en el DHA. Post DHA, ↑DHA/ARA, ↓LTB4 y 15-HETE
<b>López-Neyra et al.</b> (217) 2020 España (Madrid)	Aleatorizado doble ciego controlad con placebo 96 FQ (48DHA 48placebo) (> 2meses-adultos)	Aceite de algas, 35% de DHA (DHA-basic®, CASEN), 50 mg/Kg/día, máx.3g/día. Placebo: aceite de soja y maíz 12 meses	Fue seguro pero no mostró beneficios en los marcadores inflamatorios ni a nivel clínico entre DHA y placebo.

\*EPA: ácido eicosapentaenoico, DHA: ácido docosahexaenoico, AL: ácido linoleico, AGL: ácido gammalinolénico, ARA: ácido araquidónico, AG: ácidos grasos, AGE: ácidos grasos esenciales, LB4: leucotrieno B4, PGE: prostaglandina E, HETE: ácido hydroxyeicosatetraenoic, nNO: óxido nítrico nasal, FeNO: óxido nítrico exhalado, VSG: velocidad de sedimentación glomerular, AS: ácido esteratidónico, AB: antibiótico, FQ: fibrosis quística, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, PCR: proteína C reactiva, IL: interleucina, TNF: factor de necrosis tumoral, IMC: índice de masa corporal, FVC: capacidad vital forzada, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, ev: endovenoso, mb: membrana, satHb: saturación de hemoglobina.

## 11.2 Aprobación del CEI



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

COLOMA MORENO QUIROGA, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la CORPORACIÓ SANITÀRIA PARC TAULÍ DE SABADELL (Barcelona)

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor FUNDACIÓ PARC TAULÍ código PED-DHA-2017 para que se realice el estudio titulado: "Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo clínico aleatorizado", Protocolo, HIP/CI versión 11/11/2017, y considera que:

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsible para el sujeto.
2. La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. Y que el Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell por Ayats Vidal Roser, como investigador principal.

Lo que firma en Sabadell a sábado, 18 noviembre 2017

Firmado:

**MORENO  
QUIROGA  
COLOMA -  
40859447Q**

Firmado digitalmente por  
MORENO QUIROGA  
COLOMA - 40859447Q  
Nombre de reconocimiento  
(DN): c=ES,  
serialNumber=40859447Q,  
sn=MORENO QUIROGA,  
givenName=COLOMA,  
cn=MORENO QUIROGA  
COLOMA - 40859447Q  
Fecha: 2017.11.23 13:02:55  
+01'00'

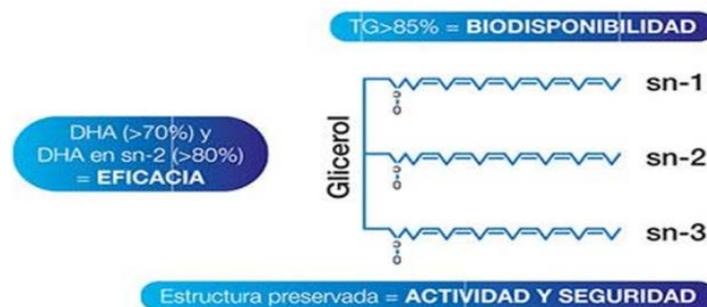
**Dra. Coloma Moreno Quiroga**

Ref.: 2017310

### 11.3 Manual del investigador del triglicérido de DHA (tridocosahexaenoína-AOX®) de Brudylab

Si algún mérito tenemos, ha sido el observar la fisiología humana del DHA, para luego imitarla. Partiendo de la importancia que tiene el DHA para la maduración del cerebro y la retina en el feto y el neonato, es evidente que en estos períodos del desarrollo se va a requerir un aporte elevado de DHA.

Ello tiene lugar durante el último trimestre del embarazo y el primer año de vida. La madre es la que suministra el DHA al feto, por la vía placentaria, y luego al neonato, a través de la lactancia materna; un DHA que ella obtiene enteramente de la dieta, con la ingesta de pescado. Analizando la leche materna humana, hemos visto que el 87% del DHA presente en ella, lo está en forma de triglicéridos, y por este motivo queda claro que al humano hay que administrarle el DHA en forma de triglicérido si deseamos una óptima absorción. Cuando buscamos la posición que ocupa el DHA en los triglicéridos de la leche materna humana mediante cromatografía, se aprecia que el 50% del DHA se encuentra situado en la posición central (Sn-2) del triglicérido. Quiere ello decir, que esa posición va a ser fundamental para una mejor absorción digestiva del DHA, como así ocurre.



Las lipasas salivales, gástricas y pancreáticas, rompen los enlaces 1 y 3, liberando los ácidos grasos de los extremos, que se absorben como ácidos grasos libres; pero éstas no son capaces de romper el enlace en la posición 2 del glicerol, que ahora ha quedado transformado en un monoglicérido de DHA. En este caso, el monoglicérido de DHA atraviesa el enterocito de manera intacta, para alcanzar la sangre. Una vez en la sangre, la presencia de un poliinsaturado en la posición central va a estimular su conversión a la forma de fosfolípido, para ser depositado en una membrana celular. Ello se consigue añadiendo un nuevo ácido

graso en la posición 1, y colocando un grupo fosfato y una base nitrogenada en la posición 3. El triglicérido de DHA antioxidante, convertido en un monoglicérido de DHA en el tubo digestivo, es absorbido y convertido en un fosfolípido de DHA, que será insertado en cualquier membrana celular.



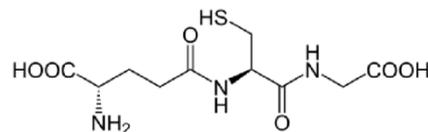
## PROCESO DE SÍNTESIS PATENTADO

Convertimos los triglicéridos del pescado, en triglicéridos de DHA del tipo humano (con DHA en posición central). Tomando el aceite del pescado, procedemos eliminando todos los ácidos grasos que no sean DHA: el colesterol, los saturados, monoinsaturados, poliinsaturados Omega-6 y todos los poliinsaturados Omega-3, excepto el DHA. Con ello obtenemos un concentrado de DHA con muy bajos niveles de todos los demás ácidos grasos, que introducimos en un reactor, junto con glicerol y enzimas. Durante el proceso de reesterificación realizado intentamos priorizar la reesterificación en la posición central. Mediante esta metodología intentamos priorizar la colocación de DHA en la posición Sn-2 (central) de igual modo que lo encontramos en la leche materna humana.

## NUESTRA PATENTE

Fruto de la síntesis de triglicéridos de DHA, con DHA en posición central, se favorece la absorción digestiva y su conversión en fosfolípidos de DHA, que son ubicados en cualquier membrana celular.

Los estudios en cultivos celulares nos permitieron deducir, que la presencia de mayor cantidad de DHA en la membrana celular, puesto que el DHA tiene 6 enlaces dobles que pueden ser fácilmente oxidados, origina una activación génica, por sobre-regulación enzimática, y la célula, por si acaso, incrementa la producción de glutatión dentro de su citoplasma en el orden de un 200 a 300% más de lo habitual.



El glutatión (GSH) es un tripéptido constituido por 3 aminoácidos: cisteína, glutamato y glicina. Contiene un enlace peptídico inusual entre el grupo amino de la cisteína y el grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato. El glutatión es el principal antioxidante de las células, es ubicuo y ayuda a protegerlas de las especies reactivas del oxígeno como los radicales libres y los peróxidos.

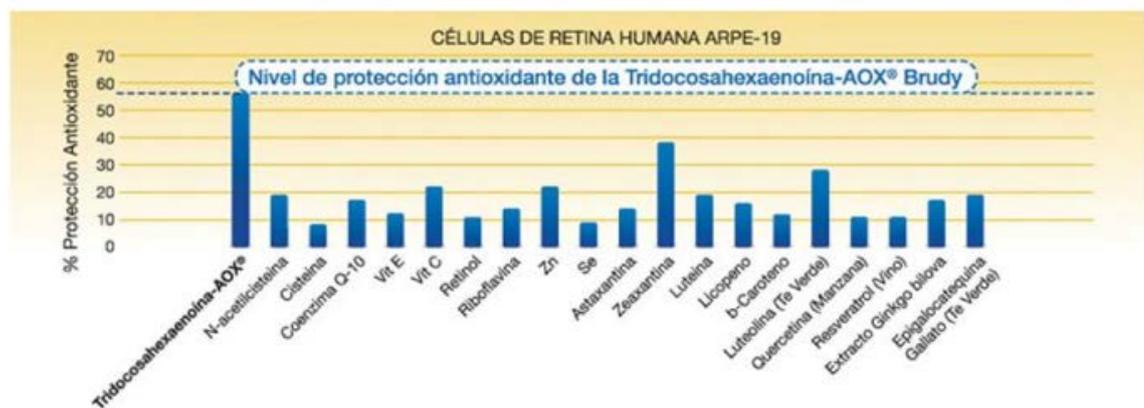
Glutatión tiene múltiples funciones:

1. Es el mayor antioxidante endógeno producido por las células, participando directamente en la neutralización de radicales libres y compuestos de oxígeno reactivo, así como el mantenimiento de los antioxidantes exógenos, como las vitaminas C y E en sus formas reducidas (activas).
2. A través de la conjugación directa, desintoxica muchos xenobióticos (compuestos extraños) y los agentes carcinógenos, tanto orgánicos como inorgánicos.
3. Es esencial en el sistema inmunológico para ejercer todo su potencial, por ejemplo, la modulación de la presentación de antígenos a los linfocitos, lo que influye en la producción de citoquinas y el tipo de respuesta (celular o humoral) que se desarrolla, aumentar la proliferación de los linfocitos, lo que aumenta la magnitud de la respuesta, aumentar la

actividad de eliminación de las células T citotóxicas y las células NK, y la regulación de la apoptosis, manteniendo así el control de la respuesta inmune.

4. Desempeña un papel fundamental en numerosas reacciones metabólicas y bioquímicas como la síntesis y reparación del ADN, la síntesis de proteínas, la síntesis de prostaglandinas, el transporte de aminoácidos y la activación enzimática. Por lo tanto, todos los sistemas del cuerpo pueden ser afectados por el estado del sistema de glutatión, especialmente el sistema inmunitario, el sistema nervioso, el sistema gastrointestinal y los pulmones.

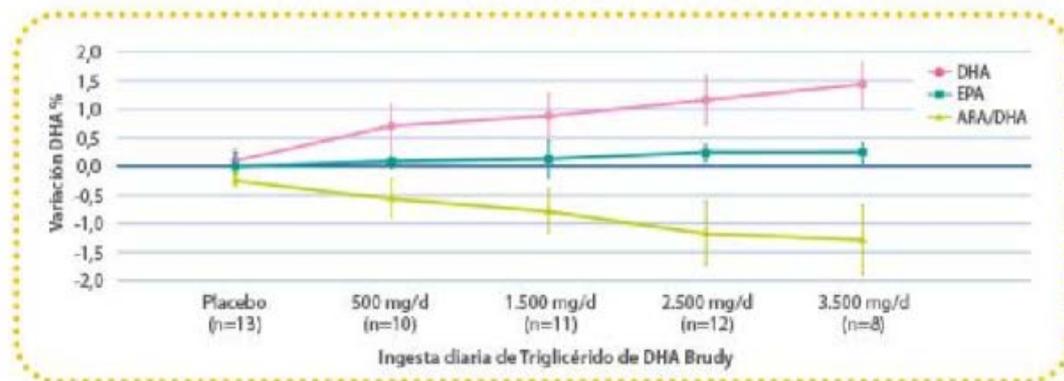
La siguiente gráfica muestra el diferente poder antioxidante de diversas sustancias comparativamente con la Tridocosahexaenoína-AOX



## PAPEL ANTIINFLAMATORIO<sup>2</sup> - ANTIANGIÓGENICO Y ANTITUMORAL<sup>3</sup> DEL DHA

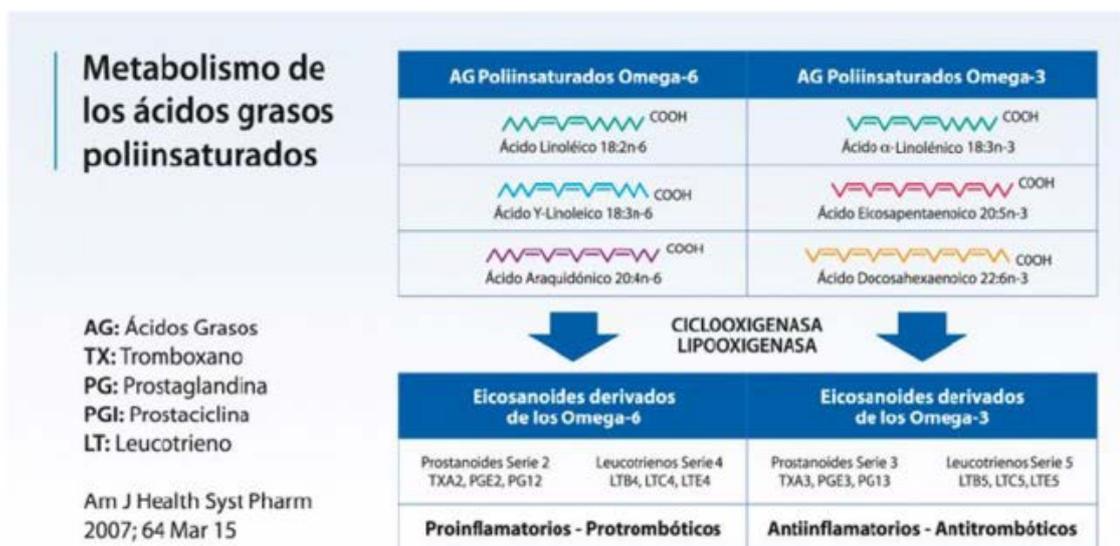
Los AG Omega-3 como el DHA compiten con los Omega-6 a nivel de las membranas celulares. Un estudio de biodisponibilidad dosis-respuesta pone de manifiesto cómo se depositan en la membrana celular de los glóbulos rojos tras 30 días de administración oral. El ritmo de decremento del ácido araquidónico (ARA) Omega-6 se compensa con un incremento equivalente del DHA. El cambio ocurrido en la membrana eritrocitaria es un fiel reflejo de lo que ocurre en el resto de las membranas celulares de todo el organismo.

### Estudio dosis-respuesta en membrana de eritrocito tras 30 días de administración repetida a 54 voluntarios



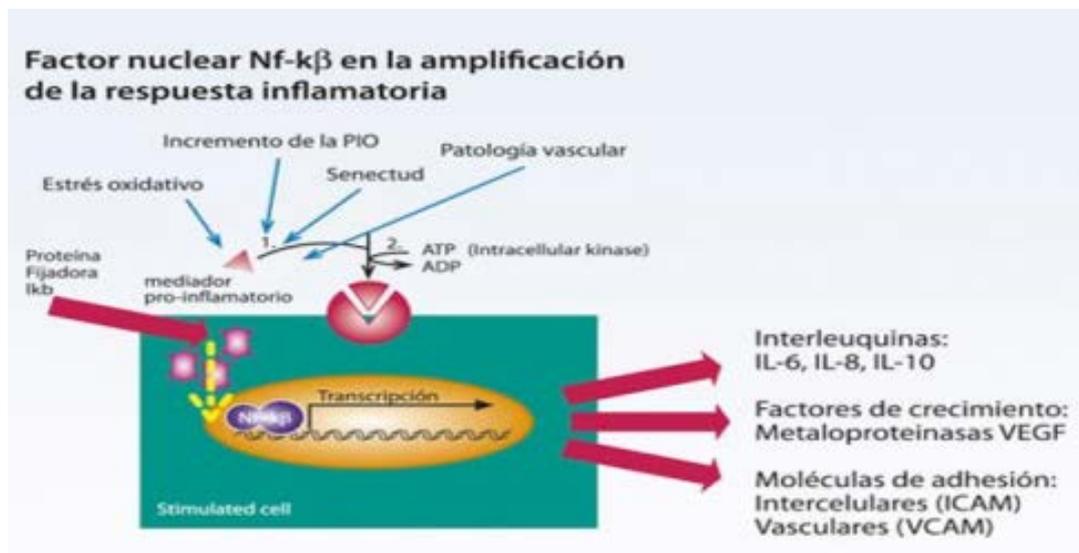
Carlos J. Contreras Fernández; Modificación del daño oxidativo en un grupo de ciclistas tras consumir ácido docosahexaenoico a distintas dosis; Tesis doctoral, Universidad Católica de Murcia, Facultad de Ciencias de la Salud, Murcia, Julio 2014

**FASE DE INDUCCIÓN:** Un mayor aporte de Omega-3 permite el predominio de éstos en las membranas celulares sobre los Omega-6. Por ello, cuando hay destrucción celular por cualquier causa, los fosfolípidos de la membrana son metabolizados para formar Prostaglandinas y Tromboxano de la serie E3, y Leucotrienos de la serie 5, con actividad antiinflamatoria, antitrombótica y débilmente quimiotáctica, a diferencia de los generados por los Omega-6: Prostaglandinas y Tromboxano de la serie E2 y Leucotrienos de la serie 4, que tienen actividad inflamatoria.



**FASE DE AMPLIFICACIÓN:** Además, al igual que los AINES y los Corticosteroides, el DHA es un inhibidor de la activación del Factor Nuclear Kappa Beta (FN- $\kappa\beta$ ), responsable de la amplificación de la respuesta inflamatoria. Su activación deriva en la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios: citoquinas (IL-6, IL-8, IL-10), moléculas de adherencia intercelular (ICAM), de adherencia vascular (VCAM), Factor Vascular de Crecimiento Endotelial (VEGF) y metaloproteinasas, que amplifican la respuesta inflamatoria y favorecedores de la neovascularización (angiogénesis) en los tejidos afectados.

La inhibición de la activación del FN- $\kappa\beta$  explica por qué el DHA minimiza la síntesis del VEGF y entorpece la neovascularización (angiogénesis) y el crecimiento de los tumores.





EL DHA

EN

ONCOLOGÍA: La administración de AG Omega-3 durante un período previo al inicio del tratamiento con quimioterapia, facilita la eficacia de ésta y reduce los efectos adversos derivados de la misma. La mayor fluidez que el DHA confiere a las membranas celulares facilita la penetración de la quimioterapia. La inducción provocada por el DHA en la síntesis del glutatión dentro de las células, comporta que las células sanas consigan protegerse mejor frente a la oxidación provocada por la quimioterapia, generando menos efectos adversos. Algunos estudios clínicos publicados, en cáncer de mama, y de pulmón lo señalan.

#### PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y FORMULACIONES

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO: DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70%, es el principio activo del aceite rico (su concentración es del 70%) en triglicérido de DHA (TG-DHA) de BrudyTech.

Se trata de un aceite amarillo procedente de pescado, con un contenido en DHA (Ácido cis-DocosaHexaenoico) igual o superior al 70%. Este aceite ha sido filtrado y estabilizado.

#### DOSIS RECOMENDADAS:

El aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% se puede añadir en los alimentos (sólo o mezclado con otros aceites). Se recomienda incorporar entre 50 y 285 mg por 100 g de producto final. Estas proporciones dan lugar a un enriquecimiento de entre 33 y 185 mg de DHA por 100 g de producto final.

#### COMPOSICIÓN:

El aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% está compuesto por aceite de pescado y antioxidantes naturales.

#### CARACTERÍSTICAS DEL ACEITE:

El aceite de pescado es un aceite amarillo, con ligero olor y sabor a pescado.

#### GARANTÍA DE CALIDAD:

Un amplio programa analítico ha demostrado que el aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% está libre de contaminantes ambientales como pesticidas, PCBs/Dioxinas, Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos, metales pesados y contaminantes microbianos. Los continuos controles analíticos del aceite rico en TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% aseguran el cumplimiento con los estándares internacionales como el Codex Alimentarius.

Brudy Technology tiene, a disposición de quien lo solicite, datos analíticos que avalan la alta calidad y pureza del aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70%.

#### VIDA ÚTIL Y ESTABILIDAD:

El periodo de re-análisis del aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% es de 24 meses desde la fecha de fabricación, siempre y cuando se mantenga en el envase original cerrado y se conserve en lugar fresco y seco. El producto es sensible al aire, la luz, y a las altas temperaturas. Pero cuando se almacena de manera correcta, tiene una buena estabilidad, tanto solo como incorporado en alimentos.

Los datos de estabilidad del DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% o de otros productos que contengan el aceite, están disponibles para quien los solicite.

#### ALMACENAMIENTO Y USO:

Los envases deben almacenarse bien cerrados y a temperaturas entre 10 y 25°C, y con una humedad relativa menor del 75%. Una vez abierto el envase, el producto debe ser usado inmediatamente. No obstante, si queda producto, éste puede usarse de nuevo en un corto periodo de tiempo. Puesto que el aceite es extremadamente sensible a la exposición al aire y a agentes pro-oxidantes, debe manejarse con especial cuidado, además de tomar las medidas de precaución, seguridad e higiene habituales en la industria alimentaria. Las operaciones de pesada y trasvase deben realizarse en el menor tiempo posible para minimizar el contacto

del producto con el aire. Sólo los siguientes materiales son adecuados para los equipos que están en contacto con el aceite: acero inoxidable, aluminio, cristal, esmalte o plástico de grado alimentario.

#### TRANSPORTE:

El aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% se debe transportar en envases herméticos y se debe almacenar en lugares donde la temperatura máxima se mantenga por debajo de 25°C.

#### ESPECIFICACIONES del aceite rico en DHA Tridocosahexaenoína AOX 70%

Características Generales: El aceite rico en DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70%: es un aceite de origen natural con alta concentración de Triglicéridos de DHA.

Aspecto: Líquido aceitoso amarillo.

Olor: Ligero.

Sabor: Ligero a pescado.

#### ESPECIFICACIONES

ESPECIFICACIONES:	UNIDAD	LÍMITES	NIVELES HABITUALES
Índice Acidez <i>(EP (2.5.1))</i>	mg KOH/g	3,0 max.	1%
Índice de Peróxidos <i>(EP (2.5.5))</i>	meq O <sub>2</sub> /Kg	10 max.	<2 meq/kg
Absorbancia a 233 nm <i>(EP (2.2.25))</i>	U.A.	0,73	apto
Índice de Anisidina <i>(EP (2.5.36))</i>	U.A./g	30,0	apto
Composición en ácidos grasos(GC)			
DHA (C22 : 6n3)	% Area	70 min.	>70%
DPA (C22 : 5n3)	% Area	5 min	5-8 %
EPA (C20 : 5n3)	% Area	6 min .	6-8 %
Omega-3	% Area	85 min.	85-90%
Composición en ácidos grasos <i>(Voluntary Monograph –GOED-)</i>			
DHA (C22 : 6n3)	mg FA/g	600 min.	610 mg FA/g
EPA (C20 : 5n3)	mg FA/g	50 min.	70 mg FA/g
Composición en ácidos grasos <i>(EP (2.4.29))</i>			
DHA (C22 : 6n3)	% Tg	60 min.	67%
EPA (C20 : 5n3)	% Tg	5 min.	7,0 %
Composición <i>(Capa Fina)</i>			
Total Glicéridos	%	90% min	>90%
Triglicéridos	%	65% min	>70 %
Diglicéridos	%	25% max.	15%
Monoglicéridos	%	1 max	N.D.
Impurezas <i>(Capa Fina)</i>			
Insaponificables	%	6 max	2-3%
Colesterol y derivados	%	1 max	<1%
Polímeros / Oligómeros	%	1 max	N.D.
Ácidos Grasos libres	%	1 max	N.D.
Etil Ésteres	%	10% max	>1%
Antioxidante	% m/m	0.5%	0.5%

**METALES PESADOS**

Especificaciones	Límites	Niveles Habituales
Arsénico PNTQ1032 (AAS/GF)	0.1 ppm. max.	apto
Cadmio PNTQ1032 (AAS/GF)	0.1 ppm. max.	apto
Cobre AOCS Ca 18-79	1.0 ppm. max.	apto
Estaño PNTQ1032 (AAS/GF)	1.0 ppm. max.	apto
Hierro AOCS Ca 18-79	6.0 ppm. max.	apto
Mercurio PNTQ1004 (AAS/HG)	0.1 ppm. max.	apto
Plomo PNTQ1032 (AAS/GF)	0.1 ppm. max.	apto

**PCBs y Dioxinas**

Especificaciones	Límites	Niveles Habituales
PCDDs y PCDFs	Max. 2 pg WHO-PCDD/-TEQ/g	< 1,0 pg/g
Dioxinas + PCBs similares a dioxinas	Max 10,0 pg WHO-TEQ/g	< 10,0 pg/g

**Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs)**

Especificaciones	Límites	Niveles Habituales
Benzo(a)pireno	Max. 2 µg/kg	≤ 2,0 µg/kg

**Pesticidas**

En todos los casos a continuación descritos el nivel regulatorio ha sido: NO DETECTABLE.

Insecticide I and VI (Organophosphates) Acephate Azinphos-ethyl Azinphos-methyl Bromophos-ethyl Bromophos-methyl Cadusafos Carbophenothion Chlorfenvinphos Chlormephos Chlorpyriphos-ethyl Chlorpyriphos-methyl Coumaphos Dialifos Diazinon Diclofenthion Dichlorvos Dicrotophos Dimethoate Dioxathion Disulfoton Disulfoton sulfone Disulfoton sulfoxide Ditalinphos Edifenphos EPN Heptenophos Ethion

Ethoprophos Etrimfos Fenamiphos Fenitrothion Fensulfotion Fenthion Fenthion metabolites Phenthoate Fonofos Phorate Formothion Phosalone Phosphamidon Phosmet Phosmetoxon Fosthiazate Iodofenphos Isocarbofos Isofenphos

Isofenfos methyl Malaoxon Malathion Mecarbam Methacrifos Methamidophos Methidathion Mevinphos Monocrotophos Omethoate Paraoxon ethyl Paraoxon methyl Parathion-ethyl Parathion-methyl Pyridaphenthion Pirimiphos-ethyl Pirimiphos-methyl

Profenophos Propetamfos Prothiofos Prothoate Quinalphos Sulfopros Sulfotep  
 Tebupirimiphos Temefos Terbufos Tetrachlorvinphos Tiometon Thionazin Triazophos  
 Trichlorfon Tricloronat Vamidothion

Insecticides II (Organochlorine c.) alpha Endosulfan beta Endosulfan alpha HCH beta HCH  
 delta HCH gamma HCH (lindane) Aldrin Dieldrin Endosulfan sulfate Endrin Endrin  
 aldehyde Heptachlor Heptachlor epoxide Hexachlorobenzene o,p-DDD o,p-DDE o,p-DDT  
 p,p-DDD p,p-DDE p,p-DDT Pentachloranisole Telodrin

Insecticides III Pyrethroids Acrinathrin Alphamethrin Allethrin Bifenthrin Cyfluthrin  
 Cypermethrin Deltamethrin Esfenvalerate Fenpropathrin Fenvalerate Flucythrinate  
 Fluvalinate Lambda-cyhalothrin Permethrin Tefluthrin Tetramethrin Tralomethrin

Acaricides I and IV Amitraz Bromopropylate Chinometionato Cymiazole Clorfenapir  
 Clorfenson Chloropropylate Dicofol Fenson Spirodiclofen Tebufenpyrad Tetradifon

Herbicides I Alaclor Benfluralin Bifenox Bromacil Chlorthal-dimethyl Diclobenil Diclofop  
 methyl Etalfluralin Flufenacet Metolachlor Metribuzin Nitrofen Pendimethalin Profluralin  
 Propaclor Propyzamide Quizaofop-ethyl Trifluralin

Fungicides V (Pyrimidinic, Phthalamide, Dicarboxamides) Captafol Captan Chlorthalonil  
 Chlozolate Dichlofluanid Folpet Iprodione Pyrifeno Procymidone Vinclozolin

Fungicides I (Triazine c.) Bromuconazole Cyproconazole Diclobutrazol Dichloran  
 Diniconazole Hexaconazole Etaconazole Etridiazole Fenarimol Fenhexamid Myclobutanil  
 Nuarimol Penconazole Propiconazole Quintozene Tetraconazole Triadimefon

Insecticides XI Chlordane (alpha+gamma isomers) Methoxychlor Toxaphene (components  
 Parlar n. 26, 50, 62)

Fungicides VIII Fluazinam Prochloraz Quinoxifen Spiroxamina Tolyfluanid Tecnazene  
 Isodrin Mirex Pertano

#### Análisis microbiológicos

Microorganismos aerobios (30°C) (recuento) < 10 ufc/g (límite de detección) apto

Microorganismos lipolíticos (recuento)	< 10 ufc/g (límite de detección)	apto
Levaduras (recuento)	< 10 cfu/ml	apto
Moho (recuento)	< 10 cfu/ml	apto
E. Coli (en 1 g)	Ausencia	apto
Salmonela (en 25 g)	Ausencia	apto

## ESTUDIOS BIODISPONIBILIDAD

Con la finalidad de evaluar la absorción digestiva de nuestro aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosaheptaenoína-AOX ® 70%) y su transformación en fosfolípidos de membrana, se ha realizado un estudio con 49 voluntarios sanos divididos en 5 grupos, uno al que se le administra placebo diario, y otros 4 a los que se les han administrado dosis diarias crecientes del aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosaheptaenoína AOX ® 70%), todos suplementados durante 30 días: 500 mg/día, 1500 mg/día, 2500 mg/día y 3500 mg/día.

Tras el análisis cromatográfico de la presencia de AG en la membrana eritrocitaria (marcador biológico) se aprecia una elevación significativa en la concentración embramaria del DHA y EPA dosis dependiente, y una reducción significativa del índice Omega-6/Omega-3, solamente en los grupos suplementados activamente, y sin cambios en el grupo placebo. Ello demuestra que el aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosaheptaenoína-AOX ® 70%) tiene una buena biodisponibilidad y que alcanza efectivamente las membranas celulares.

## TOXICOLOGÍA

### Prueba de Tridocosaheptaenoína-AOX para Toxicidad Oral Aguda en Ratones

1.Resumen: La muestra de ensayo, aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosaheptaenoína AOX®70%), se sometió a pruebas de toxicidad oral aguda en ratones machos y hembras. A los animales de experimentación, la muestra de ensayo se administró oralmente a una dosis de 2.000 mg / kg de peso corporal, y el período experimental fue de 14 días. A los animales de control se les dio aceite de semilla de algodón como vehículo de control. Como resultado, la muestra de ensayo no causó anomalías ni muerte en ninguno de los ratones durante el período de observación. En consecuencia, concluimos que el valor de LD50 de Tridocosaheptaenoína-AOX , era más de 2.000 mg / kg de peso corporal. En ratones machos y hembras.

2. Muestra de prueba: aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosaheptaenoína-AOX ® 70%) Carácter: líquido transparente amarillo claro (aceite)

3. Período de prueba: Del 26 de junio al 25 de julio de 2008

4. Preparación de la dilución de ensayo: la muestra de ensayo se diluyó con aceite de semilla de algodón para hacer una dilución de ensayo de 200 mg / ml.

5. Animales experimentales: se adquirieron ratones macho y hembra de la cepa ICR de Japan SLC, Inc. Los ratones se obtuvieron a la edad de cinco semanas. Se aclimataron a las condiciones de laboratorio durante una semana para verificar que no se mostraban anomalías en condiciones generales. Se alojaron en jaulas de plástico (cinco animales por jaula) bajo las condiciones estándar de laboratorio (Temperatura:  $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , ciclo de luz oscura : 12/12 horas). Y, se les dio Labo MR Stock dieta [Nihon Nosankogyo K.K.] y el agua del grifo ad libitum.

6. Procedimientos: se asignaron ratones macho y hembra a grupos experimentales y de control, cada uno de los cuales consistía en cinco ratones.

Los ratones no se alimentaron durante aproximadamente 4 horas antes de la administración, y luego se pesaron. Al grupo experimental, la muestra de ensayo se administró oralmente a una dosis de 2.000 mg / kg de peso corporal. De la muestra de ensayo (a la dosis de 10 ml / kg de dilución de ensayo) usando un tubo de estómago.

Al grupo de control, se añadieron 10 ml / kg de peso corporal. De aceite de semilla de algodón, como control del vehículo, se administró de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

Las observaciones clínicas se realizaron frecuentemente el día de la administración y una vez al día durante el período de observación (durante 14 días). Los ratones se pesaron a los 7 y 14 días después de la administración, y los valores medios de peso corporal de los grupos experimental y de control se analizaron estadísticamente mediante la prueba t ( $p = 0.05$ ). Al finalizar el ensayo, todos los ratones fueron sacrificados por necropsia.

## 7. Resultados

1) Muertes de animales: ni los ratones machos ni las hembras murieron durante el período experimental.

2) Observaciones clínicas: no se observaron anomalías en ratones machos y hembras durante el período experimental.

3) Cambios en el peso corporal (Tablas 1 y 2): no se detectaron diferencias significativas en el peso corporal de ratones machos y hembras entre los grupos experimental y de control.

4) Necropsia: no se encontraron cambios notables en ninguno de los ratones machos y hembras.

8. Conclusión: se evaluó la toxicidad oral aguda de Tridocosahexaenoína-AOX @ en ratones machos y hembras. La administración oral de 2.000 mg / kg p.w. De la muestra de ensayo no causó muerte ni anomalías en la necropsia en ninguno de los ratones. En consecuencia, concluimos que el valor de DL50 de la muestra de ensayo era más de 2.000 mg / kg de peso corporal. En ratones machos y hembras.

9. Referencia: Directrices de la OCDE para el ensayo de productos químicos 420 (2001).

Tabla 1. Cambios en el peso corporal (masculino)

Group	Body weight (g)		
	Pre-administration	7 days	14 days
Experimental group	33.6± 1.9 (5)	37.9±2.4 (5)	39.1±3.2 (5)
Control group	33.8±1.7 (5)	37.6±2.6 (5)	39.6±2.9 (5)

Tabla 2. Cambios en el peso corporal (femenino)

Group	Body weight (g)		
	Pre-administration	7 days	14 days
Experimental group	25.6±1.1 (5)	28.6± 1.7 (5)	29.7± 1.8 (5)
Control group	26.3± 1.3 (5)	29.3± 1.1 (5)	31.2± 1.2 (5)

Experimental group 25.6±1.1 (5) 28.6± 1.7 (5) 29.7± 1.8 (5) Control group 26.3± 1.3 (5) 29.3± 1.1 (5) 31.2± 1.2 (5)

Los valores son media ± SD. Los valores entre paréntesis muestran el número de animales.

## EFFECTOS EN HUMANOS

### BENEFICIOS PARA LA SALUD:

La Comisión Europea ha aprobado el uso de los efectos beneficiosos del DHA en el humano estipulando las cantidades diarias recomendadas para cada indicación: funcionalismo visual, cerebral, cardíaco, recién nacidos, mujer embarazada y mujeres lactantes, presión arterial y mantenimiento de la cifra normal de triglicéridos: se señala que hay un papel bien establecido entre el DHA y el funcionalismo de la retina, y que por lo tanto existe una clara relación de causa y efecto entre el consumo de DHA y el mantenimiento de la visión normal. El panel también señala el papel bien establecido entre el DHA y el funcionalismo cerebral, y el beneficio fisiológico que aporta el consumo de DHA para el mantenimiento de una función cerebral normal. En ambos casos consideran que para poder hacer el reclamo en el prospecto del suplemento, éste debe aportar un mínimo de 250 mg de DHA al día, en una sola o más tomas. Igualmente se acepta el reclamo del uso del DHA como necesario para el mantenimiento de la concentración sanguínea normal de triglicéridos en el ayuno,

EFECTOS SALUDABLES DEL DHA APROBADOS POR LA COMISIÓN EUROPEA	Deberá informarse al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El DHA contribuye al normal funcionalismo visual</li> <li>• El DHA contribuye al normal funcionalismo cerebral</li> <li>• El DHA (y el DHA+EPA) contribuye/n al normal funcionalismo del corazón</li> </ul>	... una ingesta diaria de 250mg de DHA (Reglamento UE 432; 16 Mayo, 2012)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El DHA contribuye al normal desarrollo visual de los niños hasta los 12 meses de edad</li> </ul>	... una ingesta diaria de 100mg de DHA (Reglamento UE 440; 6 Mayo, 2011)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La ingesta materna de DHA contribuye al normal desarrollo visual del feto y de los niños alimentados con lactancia materna</li> <li>• La ingesta materna de DHA contribuye al normal desarrollo cerebral del feto y de los niños alimentados con lactancia materna</li> </ul>	Mujeres embarazadas y lactantes ... una ingesta de 200mg/día de DHA adicionales a los 250mg de ingesta diaria recomendada para el adulto (Reglamento UE 440; 6 Mayo, 2011)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El DHA (o el DHA+EPA) contribuye/n a mantener el nivel normal de triglicéridos en la sangre</li> </ul>	... una ingesta diaria de 2g de DHA, o de DHA+EPA. No se deben superar los 5g/día de ingesta conjunta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El DHA y el EPA contribuyen a reducir la tensión arterial</li> </ul>	... una ingesta diaria de 3g de DHA, o de DHA+EPA. No se deben superar los 5g/día de ingesta conjunta

aconsejando que para obtener efecto positivo hay que administrar un mínimo de 2 g de DHA al día. Ello no hace más que confirmar la importancia que tiene el DHA de la dieta en el humano para inducir el normal desarrollo de la función visual, cerebral e intelectual y su efecto de reducir la tasa de triglicéridos en la hipertrigliceridemia moderada (150500 mg/dl) que puede llegar a ser de hasta un 30%.

El aceite rico en triglicérido de DHA TRIDOCOSAHEXAENOINA-AOX® 70% ,fue inicialmente desarrollado para la producción de cápsulas de gelatina, y posteriormente se ha utilizado también en emulsiones como vehiculación del principio activo para diferentes

necesidades. No obstante, como pro-antioxidante celular, puede ser utilizado para enriquecer una gran variedad de productos alimenticios.

ESTUDIOS REALIZADOS CON EL ACEITE RICO EN Tridocosaheenoina-AOX ®  
70%

## GLAUCOMA

Efecto

ESPECIALIDAD MÉDICA	REDUCCIÓN EN EL RIESGO O IMPACTO
Cardiología	Toda causa de mortalidad, muerte súbita cardíaca, isquemia, infarto cerebral, reducción de triglicéridos (especialmente con DHA), aumento de las HDL, pero generalmente no modifica los niveles de lípidos a dosis bajas, presión arterial y reducción de taquicardias.
Dermatología	Soriasis, melanoma.
Gastroenterología	Cáncer de Colon, enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
Inmunología/Enfermedades infecciosas/Nefrología	Asma, hepatitis, nefropatías.
Neurología	Enfermedad del Alzheimer (especialmente DHA), demencia, autismo, desorden de falta de atención-hiperactividad.
Obstetricia/Ginecología/Pediatría	Salud maternal e infantil (especialmente DHA), cognoscitiva (aumento del coeficiente intelectual) y la agudeza visual en recién nacidos y adolescentes, mejora la duración del embarazo y el peso del feto, y una gran variedad de otros síntomas, como por ejemplo la depresión post-parto.
Oncología	Cáncer de mama, colorectal, de endometrio, leucemia, melanoma, de ovario, de páncreas, de próstata, renal... Puede mejorar el índice terapéutico de los citostáticos (5-fluorouracilo, ciclofosfamida) e inhibe la caquexia asociada al tumor (reduce pérdida de peso).
Oftalmología	Degeneración Macular asociada a la edad, Retinitis Pigmentosa.
Ortopedia	Osteoporosis/fracturas, inflamaciones de las articulaciones (artritis).
Psiquiatría	Depresión, desorden bipolar, esquizofrenia, desorden de falta de atención-hiperactividad.
Reumatología	Artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis.
Cirugía	Mejora la recuperación en el post-operatorio, pero hay que tener precauciones en su administración a altas dosis (> 10 g/g) conjuntamente con anticoagulantes.
Urología	Cáncer de próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna.

antiinflamatorio del triglicérido DHA en el ojo seco derivado del uso de hipotensores oculares en el paciente a efecto de glaucoma crónico.

Autor: Galbis-Estrada C / Clin Interv Aging. 2013;8:711-9

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693747/pdf/cia-8711.pdf>

La suplementación con triglicérido de DHA mejora los síntomas de la sequedad ocular en pacientes glaucomatosos. Resultados de un estudio multicéntrico.

Autor: Tellez-Vazquez J / Clin Ophthalmol. 2016 Apr 5;10:617-26

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827597/pdf/oph-10617.pdf>

## OJO SECO

Aproximación metabólica a la sequedad ocular. El papel de la suplementación con antioxidantes

y ácidos grasos Omega-3.

Autor: Galbis-Estrada / C. Mol Vis. 2015 May 11;21:555-67

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431415/pdf/mv-v21555.pdf>

Cambios en la superficie ocular y en película lagrimal de mujeres mayores que trabajan con ordenador.

Autor: Ribelles A / Biomed Res Int. 2015;2015:467039. doi: 10.1155/2015/467039

Link estudio:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628749/pdf/BMRI2015467039.pdf>

Efectividad y tolerabilidad de la suplementación con una combinación de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y antioxidantes en el tratamiento de los síntomas del ojo seco: resultados de un estudio prospectivo.

Autor: Oleñik A / Clin Ophthalmol. 2014;8:169-76

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888348/pdf/opth-8169.pdf>

Beneficios de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en la calidad de vida de pacientes con disfunción de las glándulas de meibomio.

Autor: Oleñik A / Clin Ophthalmol. 2014 Apr 30;8:831-6

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010636/pdf/opth-8831.pdf>

Efectos de un nutracéutico basado en la combinación de antioxidantes y ácidos grasos esenciales Omega-3 en la expresión de los mediadores de la inflamación y de la respuesta inmunitaria en la lágrima de pacientes con sequedad ocular.

Autor: Pinazo-Durán MD / Clin Interv Aging. 2013;8:139-48

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573824/pdf/cia-8139.pdf>

Estudio clínico randomizado y a doble ciego para evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en la disfunción glandular meibomiana.

Autor: Oleñik A / Clin Interv Aging. 2013;8:1133-8

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770496/pdf/cia-81133.pdf>

Suplementación oral con una formulación nutracéutica a base de Ácidos grasos Omega-3, Vitaminas y Minerales en una muestra amplia de pacientes con síntomas de Ojo Seco: resultados de un estudio prospectivo.

Autor: Gatell-Tortajada J / Clin Interv Aging. 2016 May 19;11:571-8

Link estudio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878667/pdf/cia-11571.pdf>

#### RETINA DIABÉTICA:

Combinación de Ranibizumab intravítreo y suplementación oral con ácido docosahexaenoico y antioxidantes en el Edema Macular Diabético. Resultados a dos años de un estudio randomizado y controlado a ciego simple (Acceso en abierto).

Autor: Lafuente M / Retina. 2016 Oct 26. [Epub ahead of print]

Link estudio: <http://journals.lww.com/retinajournal/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=97230&type=abstract>

#### CULTIVOS CELULARES

El ácido docosahexaenoico mejora las defensas antioxidantes endógenas en células ARPE-19.

Autor: Bogdanov P / Investigative Ophthalmology & Visual Science May 2008, 49 (13): 5932

Link estudio: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2381313>

#### FERTILIDAD

Efecto dietético de la suplementación con DHA sobre la integridad del DNA espermático.

Autor: Jc Martinez-Soto<sup>1</sup>, Jc Domingo<sup>2</sup>, B Cordobilla<sup>2</sup>, L Fernandez-Palbero<sup>1</sup>, A Pellicer<sup>3</sup>, J Landeras<sup>1</sup>. <sup>1</sup>IVI Murcia (Spain), <sup>2</sup>Biochemistry and Molecular Biology University of Barcelona (Spain), and <sup>3</sup>IVI Valencia (Spain) Presentado en el 66th Annual Meeting of the ASRM (2010); EFFECT OF DIETARY DHA SUPPLEMENTATION ON SPERM DNA INTEGRITY; Fertility & Sterility 2010; 94:S235-S236.

La suplementación dietética con ácido Docosahexaenoico (DHA) mejora el estado antioxidante seminal y reduce la fragmentación del ADN espermático.

Autor: Martinez-Soto JC / Syst Biol Reprod Med. 2016 Oct 28:1-9

Link estudio: <http://dx.doi.org/10.1080/19396368.2016.1246623>

#### EJERCICIO / DEPORTE

Efecto protector sobre el DNA celular y la peroxidación lipídica plasmática tras la exposición al ejercicio intenso.

Autor: José A. Villegas et al; Dep. Fisiología; Universidad Católica de San Antonio, Murcia; Comunicación presentada en el 30 Congreso Mundial de Medicina del Deporte; Barcelona, 18-23 Noviembre 2008.

#### RECLAMOS EFSA

LA EFSA aprueba los reclamos de que el DHA es necesario para la visión normal, para la función cerebral normal y reducir el nivel de los triglicéridos en el ayuno.

#### MONOGRAFÍAS CIENTÍFICAS

En la diabetes también hay buenas noticias para cuidar de la retina. El ácido docosahexaenoico (DHA) contribuye al mantenimiento de la visión en condiciones normales. Este efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 250 mg de DHA.

Suplementación dietética con triglicérido de DHA\* y antioxidantes en el ojo seco evaporativo. Nuestra experiencia clínica. \* Tridocosahexanoína-AOX®.

10 años de investigación básica en DHA en colaboración con el departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona.

Tridocosahexanoína-AOX, Fundamentos científicos 2000-2016.

## 11.4 Hoja informativa del estudio para padres/cuidadores del participante o pacientes de 18 años



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo clínico aleatorizado.

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:**

**PROMOTOR:** Fundació Parc Taulí

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

*Roser Ayats Vidal.*

*Montserrat Bosque*

*Hospital de Sabadell, Unidad de Fibrosis Quística*

*(0034)660267759*

**CENTRO:** Hospital de Sabadell

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. En el caso de que quien lea esta información sea el representante del paciente, todo lo que va dirigido a "Usted" será para el paciente que representa. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.



### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) presentan con frecuencia niveles anormales de ácidos grasos (AG) esenciales en sangre, y la normalización o modificación de este patrón de AG creemos que podría reducir la inflamación crónica. Comparado con la población general, la característica más importante de los pacientes con FQ es que tienen poca cantidad de ácido linoleico (LA) y de ácidodocosahexaenoico (DHA) y más cantidad de ácido araquidónico, que favorece la inflamación.

Se han empezado a realizar algunos estudios que evalúan la suplementación con AG omega 3 en pacientes con FQ, donde se demuestra en algunos de ellos la función pulmonar no se deteriora tan rápido y mejora el estado clínico. Básicamente se han utilizado suplementos de DHA de origen de alga, poco concentrados (máximo un 40% de todos los ácidos grasos son DHA), y que no han demostrado capacidad antioxidante. También se ha utilizado aceite de pescado, poco concentrado en DHA (12-18% de todos los ácidos grasos).

No todos los suplementos comercializados de DHA en el mercado tienen las mismas características, ya que no todos tienen las mismas características estructurales (concentración de triglicérido, contenido en DHA,...) ni la misma bioactividad. Por esto, en este estudio utilizamos un aceite rico en triglicérido de DHA (Tridocosahexaenoína-AOX<sup>®</sup> 70%) de alta bioactividad fabricado enzimáticamente por el laboratorio Brudylab y con patente de uso como antioxidante celular.

Si usted acepta participar en este estudio se le asignará al azar un grupo de tratamiento. Uno de los grupos recibirá suplemento de triglicérido de DHA antioxidante oral y el otro grupo, recibirá placebo (que consiste en una preparación que no contiene omega 3 ni omega 6 a base de aceite de oliva pero que tendrá un aspecto que no se distingue del preparado a base de DHA). Ni usted ni su médico sabrán que tratamiento está recibiendo.

El estudio se realizará en nuestro hospital y tiene previsto incluir 44 pacientes, 22 en cada grupo



de tratamiento.

Para mantener el seguimiento estrecho de cada participante, no incluirá visitas extras a las que ya está realizando en sus visitas de seguimiento.

Tanto al inicio, como a los 6 meses y al año de suplementación, se realizará un esputo inducido y analítica de sangre, para estudiar el perfil inflamatorio (mediante estudio de interleuquinas), así como el perfil de ácidos grasos. A parte, se registrarán los resultados de las espirometrías que realizas en las visitas de control, así como los cambios que se hagan el tratamiento de la enfermedad.

Cada 3 meses vamos a revisar la adherencia al tratamiento, así como si presenta algún problema.

El objetivo de este estudio es demostrar la disminución de los parámetros inflamatorios, así como mejoría de las espirometrías y la cantidad de sobreinfecciones respiratorias.

Les agradecemos por formar parte del estudio para el avance de nuevas terapias que puedan mejorar la salud y calidad de vida de nuestros pacientes afectos con Fibrosis Quística.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Los beneficios que esperamos obtener al incluir de triglicérido de DHA antioxidante oral en la práctica clínica habitual se centran en disminuir la inflamación de los pacientes con Fibrosis Quística, que son una de las principales causas de deterioro respiratorio. De esta manera se conseguiría mejorar la calidad de vida sin aumentar el tiempo que se emplea diariamente en las terapias habituales. A pesar de ello, es posible que en algunos casos no se obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero de los resultados que de él se obtengan se pueden beneficiar futuros pacientes.

Este suplemento no suele presentar efectos secundarios, pero si los presenta suelen ser: diarrea, heces con grasas (esteatorrea), dolor abdominal, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, sabor a pescado o hemorragia.



Con respecto a las pruebas de seguimiento que se realizarán durante el estudio, son las mismas pruebas de la práctica habitual de seguimiento en pacientes con FQ, por lo que no representan un riesgo ni una molestia añadida.

Si usted decide no participar, tenga en cuenta que su atención habitual no se verá afectada.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

#### **MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Durante el estudio se le realizarán extracciones de sangre y se obtendrán muestras de esputo,



en los mismos momentos en los que se le realizarían de forma habitual. Algunos de los análisis de estas muestras son los que ya se realizan habitualmente en nuestro centro para el seguimiento de su enfermedad pero, con motivo del estudio, y para analizar cómo el tratamiento puede modificar algunos parámetros de inflamación, parte de las muestras se utilizarán para análisis específicos del estudio. Una parte de estos análisis se realizarán en el laboratorio del mismo centro pero algunas de las muestras serán enviadas para ser analizadas a un laboratorio externo. Éstos análisis se irán realizando en bloques durante el estudio y mientras no se analicen las muestras serán almacenadas en el laboratorio del centro. Una vez se hayan realizado estos análisis (tanto en el laboratorio del centro como en el laboratorio externo), las muestras serán destruidas. Las muestras que se envíen al laboratorio externo serán identificadas con un código y nunca con sus datos personales.

#### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente a los tratamientos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una



explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

A la finalización del estudio, su médico decidirá si usted puede seguir recibiendo el suplemento de triglicérido de DHA.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

#### **ESTUDIOS CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD**

Si su hijo que tiene más de 12 años de edad, se le entregará a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos. De acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal que se van a incluir menores de edad en el mismo

## 11.5 Hoja informativa estudio para pacientes de 12 a 17 años

### DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO PARA NIÑOS

(Para participantes de 12 a 17 años)

**TÍTULO DEL ESTUDIO: Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo clínico aleatorizado.**

**PROMOTOR DEL ESTUDIO:** Fundació Parc Taulí

#### **MÉDICO DEL ESTUDIO:**

Roser Ayats Vidal.

Hospital de Sabadell, Unidad de Fibrosis Quística

(0034)660267759

Te pedimos que participes en un estudio de investigación. Se realizan estudios de investigación para averiguar si hay formas mejores de tratar a las personas que tienen una enfermedad y para saber más sobre esa enfermedad. Este documento te explicará el estudio y te ayudará a decidir si quieres participar en él. Puedes pensar sobre ello y hablar con tus familiares o amigos antes de decidirte. Es perfectamente aceptable que respondas que “NO” quieres participar. Si dices que sí, puedes cambiar de idea y abandonar el estudio en cualquier momento sin ningún problema. Si decides participar en el estudio, tus padres o tu tutor tendrán que estar de acuerdo en que lo hagas.

#### **¿En qué consiste este estudio?**

Estamos haciendo este estudio de investigación para saber si un suplemento a base de aceite rico en triglicérido de DHA (ácido docosahexaenoico) puede ayudar a las personas que tienen fibrosis quística.

Las personas con fibrosis quística tienen menos grasas en sangre y se ha visto que esto puede favorecer que se inflamen los pulmones. Por ello creemos que aportar estas grasas puede mejorar los pulmones de los pacientes con fibrosis quística.

En el estudio, en el que participarán aproximadamente 44 pacientes, se asignará al azar, si recibirás este tratamiento a base de aceite rico en triglicérido de DHA o por el contrario recibirás solo un preparado a base de aceite de oliva. Ni tu ni tus padres ni tu médico sabrán que estás tomando, ya que los tratamientos tendrán la misma apariencia.

**¿Por qué me invitan a participar en el estudio?**

Se te pide que participes en este estudio de investigación porque tienes fibrosis quística, una enfermedad con la que has nacido.

**¿Cuánto tiempo permaneceré en el estudio?**

El estudio durará un año, durante el cual estarás en tratamiento con el producto a base de aceite rico en triglicéridos DHA o tomarás solo aceite de oliva.

Puedes dejar de participar en el estudio en cualquier momento si así lo deseas.

**¿Que tendré que hacer (qué me harán) si participo en este estudio?**

Es importante que hagas todo lo que te digan los médicos y las enfermeras y que acudas a todas tus citas del estudio.

El médico del estudio te explicará el estudio y las pruebas. Tendrás tiempo para hacer, preguntas al médico del estudio. Una vez que te hayan respondido a todas tus preguntas y tú y tus padres (o tu tutor) estéis de acuerdo en que participes, te pedirán que firmes este documento.

Mientras estés participando en el estudio vendrás a las mismas visitas de control a los que vienes habitualmente. Cada tres meses vendrás a una visita en la que te medirán y pesarán, te preguntarán cómo te encuentras y te harán una espirometría. Además al comenzar el estudio y después de 6 meses y un año (en total tres veces durante el estudio) te sacarán sangre para un análisis y tendrás que someterte a una prueba de para obtener esputo (esputo inducido). Además te preguntarán cada vez que vengas si te tomas el tratamiento del estudio y si te sienta bien.

**¿Puedo dejar de participar en el estudio?**

Sí. Puedes abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello suponga ningún problema y seguirás recibiendo el tratamiento de tu médico habitual. Si deseas abandonar el estudio, tú o tus padres (o tu tutor) debéis decírselo al médico del estudio.

**¿Me hará sentirme mal el medicamento?**

EL producto que estamos investigando no es un medicamento sino un suplemento alimenticio. Este suplemento no suele presentar efectos secundarios, pero si los presenta pueden ser: diarrea, dolor de abdomen, vómitos o ganas de vomitar ó mal sabor de boca. Es importante que hables con tus padres y los médicos si no te sientes bien.

**¿Qué cosas buenas me ocurrirán si participo en el estudio?**

Es posible que la participación en este estudio no te ayude. Es posible que no obtengas ningún beneficio (cosas buenas) si participas en este estudio de investigación. Podrías experimentar algunas cosas buenas, pero no te lo podemos asegurar. Incluso aunque la participación en este estudio no te ayude, los médicos del estudio podrían aprender algo que ayude a otros niños con fibrosis quística.

**¿Recibiré algo por participar en el estudio?**

No, no te darán nada ni te pagarán por participar en este estudio.

**¿Qué sucederá con la información que se obtenga de mí en el estudio?**

La información que se obtenga de ti se compartirá con los médicos y el personal de enfermería del estudio y con otras personas implicadas en el estudio de investigación. La información que obtengamos de ti se utilizará también para informes de investigación o conferencias, pero no se usará nunca tu nombre.

**¿Hay algún tipo de medicamento que pueda tomar como alternativa?**

Seguirás tomando todos los medicamentos que tomas habitualmente para tu enfermedad. El producto que te darán por participar en el estudio es además de todos los tratamientos que ya tomas. Además el médico cambiará tus tratamientos para la fibrosis quística cuando crea que es necesario, igual que si aparece algún nuevo medicamento que puede ser bueno para tu enfermedad, la participación en este estudio no impedirá que lo tomes.

**¿Alguien más ha comprobado que se puede hacer este estudio?**

Sí. Antes de llevar a cabo cualquier estudio de investigación, tiene que ser examinado por diferentes grupos de personas que son expertas en la realización de estos estudios. Estas personas comprueban también que el estudio es seguro y se efectúa correctamente.

**¿Con quién puedo hablar sobre el estudio?**

Si tienes alguna pregunta sobre la participación en este estudio de investigación, si piensas que el estudio te ha producido algún daño o te ha hecho sentirte mal, o si deseas dejar de participar en el estudio, tú o tus padres (o tu tutor) podéis poneros en contacto con el médico del estudio (consulta los datos de contacto en la primera página de este documento).

## 11.6 Formulario de consentimiento informado

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Efecto del ácido docosahexaenoic (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo clínico aleatorizado.

Al signar y fechar este documento:

- Confirmando que he tenido tiempo de leer cuidadosamente la información proporcionada por este estudio.
- Entiendo que la participación de mi hijo/a es absolutamente voluntaria y que es libre de retirarse en cualquier momento sin que eso afecte a su atención médica y derechos legales.
- Confirmando que he tenido la oportunidad de comentar el estudio y hacer preguntas.
- Confirmando que estoy satisfecho con las respuestas y explicaciones que se me han facilitado.
- Entiendo que se protegerán los datos personales de mi hijo/a (Ley 15/1999 de Protección de datos de carácter personal).

Por todo esto accedo a tomar parte en este estudio.

PACIENTE

.....

PADRE/MADRE/REPRESENTANTE LEGAL

Los progenitores ( ambos).....

.....

Padre/Madre/Representante legal. Confirmando con la presente que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.....

El firmante es el único tutor legal.....

Firma Fecha:.....

INVESTIGADOR

.....

Firma Fecha:.....

## 11.7 Formulario de asentimiento informado

### ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES

#### DE ENTRE 12 Y 17 AÑOS

**Proyecto de investigación titulado:** Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo clínico aleatorizado.

Yo (nombre y apellidos)\_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_ (nombre del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:

DOY  NO DOY mi consentimiento voluntariamente para participar en este estudio.

Fecha y firma participante    Fecha y firma representante legal    Fecha y firma investigador

## 11.8 Hoja informativa y consentimiento informado para los controles



Vostè podrà exercir els seus drets d'accés, rectificació, cancel·lació i objecció, així com obtenir informació sobre l'ús de les seves mostres i dades associades, dirigint-se al seu metge habitual.

Vostè no patirà cap molèstia per aquesta donació, i vostè o la seva família podrà utilitzar-les si ho necessiten per motius de salut sempre que estiguin disponibles i no siguin anònimes.

### **Beneficis**

Els resultats de la investigació poden ajudar a l'avanç mèdic i per tant a vostè o altres persones. Tot i això, vostè no obtindrà ni ara ni en el futur cap benefici econòmic per la donació de mostres, ni tindrà drets sobre possibles beneficis comercials en els descobriments que es puguin aconseguir.

### **Revocació del consentiment**

Si vostè decideix signar aquest consentiment per la cessió de les mostres, podrà cancel·lar-ho lliurement. En aquest cas, les seves mostres serien destruïdes així com les dades associades. També podrà sol·licitar que la mostra s'anonimitzi, fet que s'eliminarà la relació entre les seves dades personals i les seves mostres biològiques i dades clíniques associades.

Els efectes d'aquesta cancel·lació no podran afectar a la investigació que ja s'hagués dut a terme amb la mostra.

### **Informació sobre els resultats de la investigació**

Si vostè ho sol·licita expressament, se li proporcionarà informació sobre les investigacions que s'hagin fet amb les seves mostres i els seus resultats globals, excepte en el cas que no tinguem les seves dades personals relacionades amb la mostra per l'anonimització.

En cas que les investigacions proporcionin dades que puguin ser clínica o genèticament rellevants per a vostè i pogués interessar a vostè o la seva família, li seran comunicades. En cas que la informació pugui ser rellevant, li correspondrà a vostè si vol decidir comunicar-ho a la seva família. Per poder informar-la, vostè ha d'acceptar i signar la casella al final d'aquest document.

Aquest document s'ha elaborat d'acord a la Llei Orgànica de Protecció de dades 15/1999 i la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.

En el cas que qui llegeixi aquesta informació sigui el representant legal del donant, tot el que va dirigit a "vostè" serà per al donant que representa.

Si necessita més informació, no dubti en sol·licitar-la. Moltes gràcies per la seva col·laboració



**Consentiment informat per a la cessió i el magatzematge de material biològic obtingut en procediments diagnòstics o terapèutics per ser destinat a la investigació biomèdica.**

Si ha comprès la informació que se li ha proporcionat, ha resolt qualsevol dubte que pogués tenir i decideix col·laborar en el magatzematge de material biològic de la institució Corporació Sanitària Parc Taulí / UDIAT en els termes abans explicats, si us plau, llegeixi i signi a continuació aquest full.

El que signa, autoritza que el material biològic sobrant de les proves que se li han realitzat o se li faran com a part de l'actual procés assistencial, sigui emmagatzemat en la Corporació Sanitària Parc Taulí / UDIAT, i que sigui cedit amb la finalitat de dur a terme projectes d'investigació biomèdica, sempre que aquests comptin amb l'obligada aprovació del Comitè d'Ètica d'Investigació. Aquesta autorització la concedeix després d'haver estat informat verbalment i haver llegit la informació adjunta.

1. Autoritzo que l'excedent de material biològic utilitzat per a proves diagnòstiques i la informació clínica associada s'utilitzi per a investigació en els termes recollits en el Document d'Informació al Donant:

SI  NO

2. Desitjo que se'm comunicui la informació derivada de la investigació que realment sigui rellevant i aplicable per a la meua salut o la de la meua família:

SI  NO Telèfon o E-mail de contacte.....

3. Autoritzo a ser contactat en el cas de necessitar més informació o mostres biològiques addicionals

SI  NO Telèfon o E-mail de contacte.....

4. He expressat el meu desig que es respectin les següents excepcions respecte a l'objectiu i mètodes de les investigacions: .....

Signatura

Identificació del donant/ pacient/etiqueta

Nom i cognoms del donant.....  
Edat.....

Nom i cognoms del representant legal que signa.....  
DNI.....

Nom i cognoms del professional que proposa la donació: .....  
DNI.....

Data .... / .... / .....

## 11.9 Hoja informativa sobre la pauta de tratamiento



- ✓ **NOMBRE:**.....
  - ✓ **PAUTA:** .....perlas al día, repartidas en ..... toma/s  
(mañana: ....., mediodía: ....., noche: .....)
  - ✓ Si tiene insuficiencia pancreática, debe tomar un cápsula de Kreon de 10.000 U por cada toma.
  - ✓ Una vez terminado cada pote, hay que devolverlo a la farmacia hospitalaria.
- Cualquier duda sobre la medicación puede contactar con la doctora Roser Ayats vía email ([rayatsv@tauli.cat](mailto:rayatsv@tauli.cat)) o por teléfono (660267759).

## 11.10 Hoja de prescripción

Corporació <b>Parc Taulí</b> 		Servei de Farmàcia		AACC 10 0315 Pàgina 1/1																																	
<div style="border: 2px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p><b>!!!PRESCRIPCIÓ EXCLUSIVA            MEDICACIÓ            ASSAIG CLÍNIC!!!</b></p> </div>																																					
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>Nº PACIENT ASSAIG CLINIC</p> </div>																																					
CODI ASSAIG: PED-DHA-2017 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Ayats			PROMOTOR: Fundació Parc Taulí SERVEI: Pediatria																																		
Es dispensa la medicació:																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">PES PACIENT</th> <th style="width: 25%;">1 MES tractament</th> <th style="width: 25%;">2 MESOS tractament</th> <th style="width: 25%;">LOT I CADUCITAT (FARMACIA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13-17 kg 2 perles/dia</td> <td>1 envàs <input type="checkbox"/></td> <td>2 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>18-24 kg 3 perles/dia</td> <td>1 envàs <input type="checkbox"/></td> <td>2 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>25-30 kg 4 perles/dia</td> <td>2 envasos <input type="checkbox"/></td> <td>3 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>31-36 kg 5 perles/dia</td> <td>2 envasos <input type="checkbox"/></td> <td>4 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>37-43 kg 6 perles/dia</td> <td>2 envasos <input type="checkbox"/></td> <td>4 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>44-49 kg 7 perles/dia</td> <td>3 envasos <input type="checkbox"/></td> <td>5 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 50 kg 8 perles/dia</td> <td>3 envasos <input type="checkbox"/></td> <td>6 envasos <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						PES PACIENT	1 MES tractament	2 MESOS tractament	LOT I CADUCITAT (FARMACIA)	13-17 kg 2 perles/dia	1 envàs <input type="checkbox"/>	2 envasos <input type="checkbox"/>		18-24 kg 3 perles/dia	1 envàs <input type="checkbox"/>	2 envasos <input type="checkbox"/>		25-30 kg 4 perles/dia	2 envasos <input type="checkbox"/>	3 envasos <input type="checkbox"/>		31-36 kg 5 perles/dia	2 envasos <input type="checkbox"/>	4 envasos <input type="checkbox"/>		37-43 kg 6 perles/dia	2 envasos <input type="checkbox"/>	4 envasos <input type="checkbox"/>		44-49 kg 7 perles/dia	3 envasos <input type="checkbox"/>	5 envasos <input type="checkbox"/>		> 50 kg 8 perles/dia	3 envasos <input type="checkbox"/>	6 envasos <input type="checkbox"/>	
PES PACIENT	1 MES tractament	2 MESOS tractament	LOT I CADUCITAT (FARMACIA)																																		
13-17 kg 2 perles/dia	1 envàs <input type="checkbox"/>	2 envasos <input type="checkbox"/>																																			
18-24 kg 3 perles/dia	1 envàs <input type="checkbox"/>	2 envasos <input type="checkbox"/>																																			
25-30 kg 4 perles/dia	2 envasos <input type="checkbox"/>	3 envasos <input type="checkbox"/>																																			
31-36 kg 5 perles/dia	2 envasos <input type="checkbox"/>	4 envasos <input type="checkbox"/>																																			
37-43 kg 6 perles/dia	2 envasos <input type="checkbox"/>	4 envasos <input type="checkbox"/>																																			
44-49 kg 7 perles/dia	3 envasos <input type="checkbox"/>	5 envasos <input type="checkbox"/>																																			
> 50 kg 8 perles/dia	3 envasos <input type="checkbox"/>	6 envasos <input type="checkbox"/>																																			
Data: ____/____/____		Hora: _____																																			
Recollit per: _____			Dispensat per: _____																																		
Telèfon contacte: 20165 720165																																					

## 11.11 Técnica del esputo inducido

El esputo inducido es una muestra de secreción de origen bronquial obtenido de pacientes que no expectoran espontáneamente, y a los que, se les induce a producirlo habitualmente con suero salino. Tiene la ventaja de obtener más células viables y unas preparaciones de mejor calidad que el esputo espontáneo.

En la práctica, el recuento celular en esputo inducido sirve para diagnosticar el tipo e intensidad de la inflamación bronquial, predecir la respuesta al tratamiento antiinflamatorio, exacerbaciones respiratorias, etc.

El procesado del esputo permite separar el sedimento celular del líquido sobrenadante. En el sedimento se puede determinar el recuento total de células escamosas, la viabilidad celular y el recuento diferencial celular (citograma) incluyendo eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células bronquiales.

Material necesario:

- ✓ Salbutamol 100 mg en MDI
- ✓ Cámara espaciadora
- ✓ Agua destilada o bidestilada estéril
- ✓ Cloruro Sódico al 20% (NaCl 20%)
- ✓ Jeringas de 5 o 10 ml
- ✓ Nebulizador Ultrasónico OMRON o Jet PARI (LC plus o Sprint)
- ✓ Pote de recogida de muestra estéril
- ✓ Vaso
- ✓ Agua

Procedimiento:

1. Lavar los dientes
2. Inhalar 4 a 5 puffs de salbutamol con cámara espaciadora

3. Enjuagar la boca
4. Inhalar durante 5 minutos SSH 4,5%. Respiraciones lentas y profundas.
5. Enjuagar la boca 3 a 4 veces y descansar 5 minutos al finalizar el 4º paso.
6. Repetir el paso 4 y 5.
7. Repetir el paso 4.
8. Enjuagar la boca 3 a 4 veces y durante 5 minutos intentar la expectoración. Si se recoge muestra se acaba la prueba, sino se repite la secuencia antes descrita hasta conseguir la muestra.
9. La muestra se baja en fresco a Anatomía Patológica
10. El técnico de histoquímica separa la parte gel del sol del esputo y se hace identificación y recuento celular.

## 11.12 Protocolo de procesamiento inicial para la citología en el esputo inducido.

### Material necesario:

#### Reactivos:

- ✓ Suero fisiológico
- ✓ Solución salina tamponada con fosfatos (PBS).
- ✓ Alcohol de 96°
- ✓ Reactivo Sputolysin ® Reagent (solución stock de DTT concentrado 0,9065% cat. Ref.560000. Calbiochem-Novabiochem Corporation. La Jolla, CA, USA. Distribuido por Merck Farma y Química, SA, Bionova Científica, SL (c/Abato, 5, oficina 3, 28007 Madrid, Tel: 91 4334545) y Itisa Biomedicina, SA (Edf. Europa, 1-2-1, Cta. Fuencarral-Alcobendas Km 15,700, Alcobendas, 28108 Madrid, Tel.: 91 6572393)).
- ✓ Tinción rápida de Diff-Quick®.
- ✓ Tinción de Papanicolau ®.
- ✓ Azul de Tripano 0,4% (Trypan Blue Solution 0,4% Cat.Ref. T-8154, Sigma-Aldrich Química, SA. Apartado 161, Alcobendas 28100 Madrid. Tel.: 900 101376).

### Equipo y otros materiales:

- ✓ Discos de cultivo de Petri.
- ✓ Pinzas de punta fina.
- ✓ Tubos de Eppendorf de 2 ml y de 10 ml.
- ✓ Balanza de precisión.
- ✓ Pipetas de Pasteur de 3,5 ml desechables.
- ✓ Banco mecedor de tubos de sobremesa (Vibromatic)
- ✓ Jeringuillas de 2 ml y agujas de 23 G cortas.
- ✓ Filtro de nylon con poros de 48 micrómetros.
- ✓ Cronómetro o reloj de laboratorio.
- ✓ Hojas absorbentes.

- ✓ Cámara de recuento de Neubauer (citómetro)
- ✓ Portaobjetos para citología.
- ✓ Recipientes de cito centrífuga.
- ✓ Centrífuga con adaptadores para tubos y posibilidad de cytopins (hettich) o , citocentrifugadora (Shando IV).
- ✓ Microscopio óptico (con objetivos de 4x, 10x, 20x, 40x, 60x y ocular 10x).
- ✓ Archivador.

#### Procedimiento del proceso inicial para citología:

Se recibe la muestra de esputo inducido en un bote y ocasionalmente en la misma sonda con la que se ha sido extraído.

Se procesa en un tiempo no superior a dos horas, mientras tanto, se conserva en la nevera.

1. Preparar 1000 microlitros de solución de trabajo de ditiotreitól (DTT) añadiendo 900 microlitros de suero fisiológico a 100 microlitros de la solución de stock de DTT (Sputolysin ®). Mezclar durante 15 segundos. Esta solución de trabajo debe ser preparada cada día y separado el sobrenadante que en este caso es congelado en 2 aliquotas de 1ml cada una.
2. Depositar la muestra entera de esputo en el disco de Petri, desde el recipiente de recogida y anotar la apariencia macroscópica: color y consistencia.
3. Con unas pinzas finas, seleccionar los tapones de esputo que se observen hasta conseguir un peso de entre 100 y 800 mg. En general, recoger todos los tapones que se puedan pero siempre procurando que no haya contaminación salivar. La técnica es personal pero consiste en capturar cada tapón del expectorado y sobre una zona del disco de Petri que se encuentre seca, se frota la muestra tantas veces como creamos necesario hasta que la muestra esté “libre” de saliva.
4. En ocasiones, no es fácil distinguir los tapones de moco bronquial de los restos de alimentos u otros productos. Para ello puede ser útil el microscopio de luz invertida o la lupa binocular para identificar las piezas celulares.
5. Depositar la muestra seleccionada sobre un tubo de 2 ml (o 10 ml, si pesase más de 250 mg) con tapón [previamente pesado (A)] y pesar el conjunto, anotando el peso (B) en gramos en la hoja de datos. El peso del esputo (C) será la diferencia entre ambos (B-A = C).

6. Añadir un volumen de solución de trabajo de DTT (en microlitros) igual a 4 veces el peso del esputo (en mg) ( $4 \times C = D$  microlitros de DTT).
7. Agitar el tubo manualmente girándolo e invirtiéndolo durante 10 a 15 segundos.
8. Tapar el tubo de forma segura y colocarlo en el banco mecedor durante 15 minutos.
9. Añadir un volumen de PBS (solución salina tamponada con fosfatos) igual al de la solución de trabajo de DTT empleada (D microlitros de PBS).
10. Mezclar durante 10 a 15 segundos.
11. Filtrar la solución resultante con una pieza de 2x2 cm de grasa de nylon (empapada antes levemente con PBS), colocada entre una jeringa y una aguja; depositar la solución de esputo en el embolo abierto de la jeringa y colocar el pistón con cuidado, presionado suavemente hacer pasar el esputo al tubo de 2 ml a través del filtro y la aguja.

De la solución se preparan el recuento celular total y el recuento diferencial.

#### Preparación del recuento celular total (RCT) y viabilidad:

1. Se aspira con una pipeta 10 microlitros de la suspensión celular filtrada y se combina con 10 microlitros del colorante azul de triptano, agitar suavemente; dejar reposar un par de minutos.
2. Llenar la cámara de recuento de Neubauer con 10 microlitros de esta nueva solución teñida.

#### Recuento celular total y viabilidad:

1. Contar todas las células presentes en cada cuadro de esquina de 1 x1 mm y en las cuatro esquinas de la cámara, (cada uno de ellos tiene 16 cuadraditos de 0,25 x 0,25 mm).
2. Clasificar las células como viables (V) o no viables (NV) cuando se realiza el recuento y las células escamosas independientemente de su viabilidad. La tinción de azul de tripano colorea aquellas células cuya membrana celular está dañada excluyendo aquellas que están intactas, sanas o viables. Por lo tanto, distingue como células viables (V) las que NO se tiñen de azul y como no viables (NV) las que SÍ se tiñen de azul.

3. Anotar el recuento total (E) en la hoja de datos. El recuento celular total (RCT) será el total (E) menos las células escamosas contaminantes (CE) ( $E - CE = RCT$ ). El porcentaje de células contaminantes será  $CE / E \times 100 = \% CE$ .
4. Calcular el porcentaje de células viables o viabilidad dividiendo el número de células viables (V) por el recuento celular total (RCT) de células no escamosas encontradas (viables más no viables). ( $V / RCT \times 100 = \% V$ .)
5. El cálculo del número total de células por gramo de esputo será:  $RCT \times 2 \times 10^{-2}$

Preparación del recuento celular diferencial:

1. Se preparan cuatro extensiones de 60 microlitros cada una en la cito-centrífuga, procurando que sean de fácil lectura, durante 6 minutos a 450 r.p.m.
2. Teñir dos extensiones con Papanicolau y dos con Dic-Quick.

Recuento celular diferencial:

1. Se realiza un examen rápido de toda la preparación para identificar las zonas donde haya una distribución homogénea de las células.
2. Se procede al recuento hasta cubrir un mínimo de 400 células inflamatorias.
3. Se obtienen los porcentajes relativos de células bronquiales, macrófagos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Las células metaplásicas se cuentan como bronquiales, los núcleos desnudos y células escamosas no se cuentan. También se puede hacer constar: pigmento antracótico, gránulos libres de eosinófilos, y microorganismos.

Recuento celular diferencial (porcentajes). Valores de referencia en esputo inducido:

1. Eosinófilos < 1,1%
2. Neutrófilos < 64,1%
3. Macrófagos < 86,1%.
4. Linfocitos < 2,6%
5. Bronquiales < 4,4%.

## 11.13 Hoja informativa sobre la recogida de la muestra de calprotectina fecal



LAB-IMP-229/A

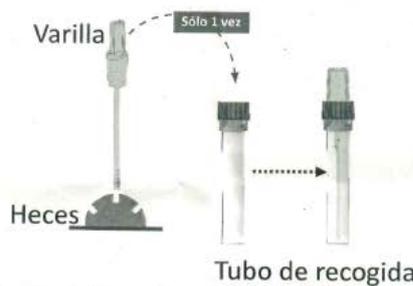
1. Retire la **varilla de color amarillo** del tubo de recogida de heces. Tirar con fuerza de la pestaña amarilla hacia arriba para sacar la varilla. Muy importante **NO RETIRAR EL TAPÓN AZUL**.



2. Introducir la varilla en 3 sitios diferentes de las heces. Comprobar que las ranuras de la varilla tienen heces. **RECOGER MÁS HECES DE LAS QUE CABEN EN LA RANURA INVALIDA LA TÉCNICA.**



3. Introducir la varilla en el tubo de recogida de heces sólo 1 vez.



4. Guardar el tubo en nevera y entregarlo antes de **48 horas** en recepción de muestras del Laboratorio los **días laborables de 8-16h**.

**OBSERVACIÓN:** En caso de que las heces sean líquidas solicitar un recipiente de orina para la recogida de las mismas.

## 11.14 Excel del cuaderno de recogida de dadas (CRD)

Características demográficas de los pacientes																		
Paciente	Grupo	Salida del estudio	Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC	Mutaciones	Genética	Insuficiencia Pancreática	<i>P.aeruginosa</i> crónica	<i>S.aureus</i> crónico	Bronquiectasias	SSH	Pulmozime	Bicarbonato NEB	Azitromicina	Cortis IH
1	1	1	17	1	51	165	18,73	1	2	1	0	0	1	1	1	1	1	1
2	0	0	12	1	33	138	17,3	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1
3	1	0	11	0	35	140	17,86	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
4	1	0	14	1	67	175	21,88	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0
5	1	0	14	1	47	157	19,97	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
6	1	1	8	0	20	119	14,1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	13	0	64	165	23,51	1	2	1	0	0	1	1	1	1	0	1
8	0	0	10	0	38	142	18,8	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1	0	13	1	39,9	151,8	17,32	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0	1
10	0	0	8	0	25	116	18,58	2	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1
11	0	0	18	0	54	167	19,4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0	8	1	30	135	16,46	1	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0
13	0	0	10	0	33	145	15,7	1	2	1	0	0	1	1	1	0	0	1
14	1	1	7	0	24	124	15,61	1	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0
15	0	1	15	0	63	174	20,81	3	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0
16	0	0	16	0	57	159	22,55	2	2	0	0	1	1	1	1	1	0	0
17	1	1	9	1	36,45	137	19,42	2	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
18	1	1	16	1	74	180	22,84	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1
19	0	0	6	1	24	121	16,4	3	3	0	0	0	0	1	1	0	0	0
20	0	0	13	0	46	150	20,4	1	2	1	1	0	1	1	1	0	1	1
21	1	0	7	0	22,2	125	14,2	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0
22	1	0	13	1	41	153	17,51	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1

Características demográficas de los controles						
Paciente	Grupo	Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC
23	2	10	1	46	146,5	21,7
24	2	15	1	51,5	159	20,17
25	2	11	0	48	144	23,15
26	2	13	0	56,7	168,2	20,09
27	2	15	0	87	182	26,26
28	2	7	1	34,7	133,6	19,62
29	2	10	1	37	137	19,71
30	2	11	0	28,5	134	15,9
31	2	15	0	60	155	24,97
32	2	11	1	26,5	131,2	15,9
33	2	8	1	18,5	116,2	13,7
34	2	8	1	32	127	19,84
35	2	12	0	37	150	16,4
36	2	10	1	36,9	142,5	18,3
37	2	8	1	22	128	13,4

		Perfil de ácidos grasos basales de los pacientes																							
Paciente	Grupo	SFA_0A	SFA_0B	MUFA_0A	MUFA_0B	PUFAS_N6_0A	PUFAS_N6_0B	PUFAS_N3_0A	PUFAS_N3_0B	OMEGA3_0A	OMEGA3_0B	DHA_0A	DHA_0B	ARA/EPA_0A	ARA/EPA_0B	ARA/DHA_0A	ARA/DHA_0B	AI_0A	AI_0B	EFASTI_0A	EFASTI_0B	N3_PUFAS/ALA_0A	N3_PUFAS/ALA_0B	N6_PUFAS/LA_0A	N6_PUFAS/LA_0B
1	1	45,66	46,27	22,61	22,31	26,94	26,94	4,78	4,75	3,45	3,47	3,02	3,07	27,47	29,16	3,93	3,84	0,49	0,49	1,40	1,41	60,26	46,47	1,75	1,72
2	0	47,76	47,00	20,24	21,14	28,41	28,09	3,58	3,78	2,51	2,68	2,20	2,37	37,77	36,85	5,32	4,89	0,41	0,42	1,58	1,51	48,09	56,47	1,69	1,60
3	1	47,67	46,98	19,86	20,36	29,16	29,23	3,31	3,43	2,38	2,55	2,20	2,30	75,38	53,98	6,07	5,83	0,29	0,31	1,63	1,60	46,52	49,06	1,80	1,77
4	1	44,88	44,23	24,28	24,06	26,04	26,04	4,80	5,11	3,64	4,07	3,30	3,77	38,04	42,99	3,89	3,39	0,42	0,45	1,27	1,32	66,56	83,85	2,22	2,00
5	1	45,02	45,16	24,64	24,83	26,45	27,18	3,88	2,83	2,64	1,91	2,32	1,06	37,40	41,93	5,16	6,30	0,38	0,34	1,23	1,21	46,68	27,22	1,99	1,22
6	1	48,57	48,28	19,06	18,75	28,72	29,25	3,65	3,73	2,69	2,81	2,52	2,63	74,84	74,42	5,05	4,94	0,30	0,31	1,70	1,76	53,49	64,20	1,54	1,51
7	0	48,56	46,48	19,94	20,19	28,39	29,50	3,11	3,83	1,84	2,61	1,59	2,39	54,30	60,37	8,34	5,54	0,29	0,35	1,58	1,65	43,46	56,35	2,23	1,95
8	0	47,36	45,39	21,25	21,89	28,86	30,34	2,52	2,38	1,77	1,62	1,66	1,45	102,00	67,64	7,19	8,11	0,34	0,34	1,48	1,49	28,26	30,15	1,74	1,47
9	1	46,26	45,53	23,99	24,75	25,19	25,09	4,55	4,64	3,15	3,17	2,69	2,69	25,27	23,86	4,30	4,27	0,40	0,40	1,24	1,20	32,86	42,11	1,88	1,90
10	0	48,03	47,59	18,66	19,43	29,10	28,79	4,21	4,18	3,18	3,18	2,96	2,93	58,94	52,27	4,40	4,34	0,37	0,38	1,78	1,70	86,25	86,23	1,74	1,64
11	0	46,32	47,43	20,98	20,90	26,30	26,78	6,41	4,89	3,82	3,84	3,40	3,34	29,73	25,27	3,68	3,82	0,42	0,41	1,56	1,52	137,50	108,08	1,75	1,72
12	1	47,62	45,92	22,00	23,38	27,56	27,59	2,82	3,11	1,52	1,84	1,23	1,51	43,70	38,74	10,10	8,45	0,27	0,29	1,38	1,31	32,37	32,45	1,86	1,96
13	0	46,63	46,24	22,33	23,10	27,43	27,14	3,61	3,52	2,45	2,45	2,08	2,05	33,21	31,58	5,99	6,04	0,37	0,37	1,39	1,33	35,96	40,61	1,91	1,93
14	1	45,35	44,11	24,77	25,92	25,27	25,37	4,61	4,59	3,36	3,35	2,97	2,99	30,46	32,84	3,96	3,96	0,39	0,39	1,21	1,16	44,42	36,84	1,58	1,58
15	0	46,93	46,39	21,85	22,95	27,57	27,02	3,65	3,64	2,67	2,58	2,38	2,30	41,28	41,81	5,00	5,12	0,37	0,36	1,43	1,34	40,45	41,65	1,70	1,69
16	0	47,64	47,92	20,77	21,03	27,83	28,15	3,76	2,90	2,17	2,05	1,95	1,79	51,64	43,60	5,84	6,44	0,41	0,40	1,52	1,48	29,70	21,84	1,69	1,72
17	1	48,60	47,23	20,03	21,57	28,54	28,25	2,83	2,95	1,81	2,08	1,65	1,85	71,16	50,53	7,08	6,21	0,33	0,36	1,57	1,45	28,45	30,48	1,56	1,53
18	1	47,01	47,62	22,20	22,03	27,71	27,37	3,08	2,98	2,14	2,22	1,91	1,97	58,03	51,51	6,88	6,54	0,29	0,30	1,39	1,38	48,76	55,02	1,98	1,89
19	0	47,81	47,47	20,23	21,38	27,94	27,43	4,02	3,72	3,06	2,75	2,62	2,43	26,72	35,90	4,50	4,81	0,39	0,38	1,58	1,46	76,55	69,24	1,47	1,46
20	0	46,68	47,25	23,10	22,98	25,62	25,46	4,60	4,30	3,34	3,18	3,07	2,84	42,94	33,73	3,75	3,99	0,47	0,46	1,31	1,30	81,09	70,13	1,88	1,80
21	1	47,42	47,42	20,56	20,68	28,32	28,51	3,70	3,39	2,32	2,21	2,08	1,96	53,03	50,69	6,04	6,46	0,31	0,30	1,56	1,54	44,79	50,25	1,83	1,79
22	1	47,20	45,49	21,50	21,97	26,37	27,61	4,94	4,93	3,37	3,43	2,89	2,92	26,56	24,98	4,44	4,37	0,41	0,41	1,46	1,48	25,38	28,04	1,98	1,70

Perfil de ácidos grasos basales de los controles																								
Paciente	SFA_OA	SFA_OB	MUFA_OA	MUFA_OB	PUFAS_N6_OA	PUFAS_N6_OB	PUFAS_N3_OA	PUFAS_N3_OB	OMEGA3_OA	OMEGA3_OB	DHA_OA	DHA_OB	ARA/EPA_OA	ARA/EPA_OB	ARA/DHA_OA	ARA/DHA_OB	AI_OA	AI_OB	EFASTI_OA	EFASTI_OB	N3_PUFAS/ALA_OA	N3_PUFAS/ALA_OB	N6_PUFAS/LA_OA	N6_PUFAS/LA_OB
23	47,90	47,27	20,04	19,80	27,55	27,91	4,51	5,02	3,74	4,19	3,50	3,96	50,79	55,57	3,59	3,24	0,44	0,47	1,60	1,66	86,89	134,26	1,75	1,88
24	46,69	46,21	18,83	18,97	31,71	31,89	2,76	2,93	2,04	2,20	1,94	2,08	143,86	111,58	6,76	6,42	0,30	0,31	1,83	1,84	59,97	58,55	1,96	2,00
25	47,13	46,72	20,01	20,23	28,88	28,95	3,97	4,10	2,96	3,09	2,64	2,82	41,68	48,73	5,02	4,70	0,34	0,35	1,64	1,63	54,67	66,37	1,69	1,70
26	47,61	46,88	19,62	19,43	27,58	28,56	5,19	5,13	3,52	3,52	2,94	2,96	21,40	22,01	4,26	4,21	0,39	0,39	1,67	1,73	118,64	129,35	1,55	1,35
27	47,08	45,49	21,26	21,50	27,81	29,20	3,85	3,81	2,66	2,64	2,35	2,36	37,56	41,98	5,10	5,09	0,32	0,32	1,49	1,53	45,50	54,94	1,55	1,39
28	47,87	48,10	18,40	18,45	29,41	29,52	4,33	3,93	2,59	2,86	2,39	2,65	66,47	61,18	5,58	5,01	0,32	0,34	1,83	1,81	56,82	56,43	1,86	1,81
29	47,28	47,49	20,05	19,91	28,93	29,01	3,74	3,60	2,75	2,67	2,56	2,52	69,47	84,00	5,10	5,10	0,31	0,30	1,63	1,64	49,25	38,47	1,78	1,71
30	47,27	45,73	22,21	22,61	25,35	26,48	5,17	5,18	3,86	3,87	3,24	3,20	18,51	17,38	5,10	5,10	0,44	0,44	1,37	1,40	65,63	66,97	1,65	1,51
31	47,95	47,96	17,60	17,89	30,83	30,75	3,62	3,39	2,66	2,50	2,43	2,27	59,82	57,84	5,10	5,10	0,29	0,28	1,96	1,91	45,00	34,08	1,82	1,71
32	47,11	46,86	19,92	19,84	26,18	26,74	6,80	6,57	5,46	5,22	4,82	4,58	20,23	20,22	5,10	5,10	0,51	0,49	1,66	1,68	73,68	59,51	1,83	1,66
33	46,85	47,32	20,40	20,64	25,56	26,36	7,19	5,68	5,48	4,58	5,03	4,16	28,30	31,03	5,10	5,10	0,52	0,45	1,61	1,55	88,98	68,74	1,78	1,83
34	46,97	46,28	20,14	20,46	28,44	28,79	4,45	4,47	3,27	3,43	2,86	3,00	32,49	31,58	5,10	5,10	0,35	0,36	1,63	1,63	55,98	62,63	1,74	1,65
35	47,47	46,83	18,27	18,14	29,91	31,03	4,35	4,00	3,25	3,06	3,10	2,79	87,53	49,10	5,10	5,10	0,37	0,35	1,88	1,93	58,66	56,67	1,66	1,54
36	47,62	46,49	20,20	20,70	28,25	28,89	3,93	3,92	2,80	2,88	2,58	2,63	57,11	54,21	5,10	5,10	0,33	0,34	1,59	1,58	44,55	47,11	1,90	1,94
37	46,64	46,19	20,93	20,61	26,91	27,99	5,52	5,21	3,94	3,71	3,16	2,94	14,19	14,24	5,10	5,10	0,48	0,46	1,55	1,61	63,84	45,13	1,25	1,13

Perfil de ácidos grasos a los 6 meses de los pacientes																									
Paciente	Grupo	SFA_6A	SFA_6B	MUFA_6A	MUFA_6B	PUFAS_N6_6A	PUFAS_N6_6B	PUFAS_N3_6A	PUFAS_N3_6B	OMEGA3_6A	OMEGA3_6B	DHA_6A	DHA_6B	ARA/EPA_6A	ARA/EPA_6B	ARA/DHA_6A	ARA/DHA_6B	AI_6A	AI_6B	EFASTI_6A	EFASTI_6B	N3_PUFAS/ALA_6A	N3_PUFAS/ALA_6B	N6_PUFAS/LA_6A	N6_PUFAS/LA_6B
1	1	47,26	46,52	22,94	23,05	25,14	25,67	4,67	4,76	3,25	3,41	2,74	2,82	21,02	18,43	3,87	3,83	0,48	0,50	1,30	1,32	27,31	24,29	1,50	1,56
2	0	47,10	46,01	21,54	21,72	27,52	28,21	3,84	4,05	2,66	2,83	2,38	2,61	38,69	53,25	4,66	4,44	0,42	0,42	1,46	1,49	46,90	71,68	1,55	1,61
3	1	48,95	48,36	20,06	20,45	25,00	25,32	5,99	5,87	5,16	5,08	4,51	4,49	16,51	18,23	2,39	2,38	0,60	0,61	1,54	1,52	59,96	90,54	1,35	1,31
4	1	46,62	46,48	24,18	23,92	21,37	21,93	7,84	7,67	6,82	6,67	5,79	5,61	9,64	9,65	1,72	1,81	0,83	0,80	1,21	1,24	80,12	114,80	1,57	1,56
5	1	46,44	46,41	24,75	25,19	21,55	21,67	7,26	6,74	6,25	5,85	5,32	4,94	10,15	10,42	1,77	1,92	0,83	0,77	1,16	1,13	81,71	102,22	1,51	1,46
6	1																								
7	0	49,08	48,32	20,71	21,03	26,88	27,18	3,33	3,47	2,37	2,36	2,16	2,13	61,98	56,48	5,97	6,13	0,30	0,29	1,46	1,46	40,60	33,32	2,04	2,05
8	0	46,56	46,69	21,78	21,65	28,43	28,61	3,23	3,05	2,35	2,29	2,18	2,14	67,90	82,54	5,33	5,51	0,42	0,40	1,45	1,46	46,00	37,39	1,71	1,70
9	1	55,27	46,10	10,71	24,63	26,84	23,06	7,17	6,21	6,03	5,29	5,24	4,53	14,41	13,00	2,16	2,19	0,65	0,65	3,18	1,19	66,14	88,16	1,34	1,39
10	0	49,00	47,94	19,40	21,24	27,03	26,80	4,57	4,02	3,59	3,00	3,28	2,66	38,16	34,14	3,61	4,41	0,43	0,39	1,63	1,45	55,93	31,27	1,57	1,55
11	0	46,98	46,76	22,01	21,83	26,18	26,30	4,83	5,11	3,56	3,92	3,21	3,48	37,42	30,29	4,05	3,80	0,37	0,39	1,41	1,44	83,59	76,43	1,89	1,88
12	1	49,18	49,89	21,69	21,90	23,19	23,56	5,95	4,64	4,75	4,00	4,30	3,54	22,16	22,64	2,32	2,91	0,63	0,53	1,34	1,29	93,87	82,46	1,45	1,44
13	0	47,86	47,33	23,24	23,47	25,59	25,84	3,31	3,36	2,35	2,37	2,05	2,08	37,80	40,20	5,62	5,63	0,37	0,37	1,24	1,24	49,50	40,80	1,75	1,76
14	1	47,32	47,52	23,88	23,55	22,98	23,37	5,83	5,55	4,79	4,68	4,35	4,16	23,71	20,65	2,43	2,62	0,57	0,54	1,21	1,23	58,12	76,12	1,41	1,41
15	0																								
16	0	46,84	47,27	21,32	21,03	27,97	27,86	3,87	3,84	2,94	2,86	2,74	2,63	54,50	46,48	3,99	4,14	0,50	0,49	1,49	1,51	42,98	37,60	1,55	1,51
17	1																								
18	1																								
19	0	46,97	45,48	21,45	22,55	27,46	27,82	4,12	4,15	3,03	3,05	2,63	2,64	30,37	29,37	4,55	4,56	0,40	0,41	1,47	1,42	62,11	57,72	1,64	1,66
20	0	46,72	47,23	23,35	23,04	24,92	25,48	5,02	4,25	3,15	3,26	2,96	3,00	55,40	41,90	3,60	3,58	0,47	0,48	1,28	1,29	43,87	47,32	1,67	1,64
21	1	49,02	48,69	20,97	20,77	23,41	23,89	6,60	6,65	5,68	5,72	5,02	5,06	14,35	14,99	1,89	1,96	0,74	0,72	1,43	1,47	74,28	59,87	1,28	1,29
22	1	48,24	48,29	21,11	21,11	22,95	22,96	7,70	7,64	6,62	6,60	5,47	5,46	9,34	9,33	1,96	1,94	0,75	0,75	1,45	1,45	55,47	64,17	1,51	1,46

		Perfil de ácidos grasos a los 12 meses de los pacientes																							
Paciente	Grupo	SFA_12A	SFA_12B	MUFA_12A	MUFA_12B	PUFAS_N6_12A	PUFAS_N6_12B	PUFAS_N3_12A	PUFAS_N3_12B	OMEGA3_12A	OMEGA3_12B	DHA_12A	DHA_12B	ARA/EPA_12A	ARA/EPA_12B	ARA/DHA_12A	ARA/DHA_12B	AI_12A	AI_12B	EFASTI_12A	EFASTI_12B	N3_PUFAS/ALA_12A	N3_PUFAS/ALA_12B	N6_PUFAS/LA_12A	N6_PUFAS/LA_12B
1	1	48,73	44,48	23,01	21,18	23,65	30,13	4,61	4,22	3,48	3,25	3,03	2,85	23,95	24,42	3,52	3,46	0,48	1,33	1,23	1,62	59,19	49,45	1,72	2,72
2	0	46,46	46,80	22,32	22,11	27,92	27,77	3,30	3,32	2,30	2,30	2,16	2,10	81,55	56,89	5,46	5,59	0,39	0,38	1,40	1,41	40,80	38,09	1,83	1,76
3	1	49,72	49,35	18,77	18,84	24,37	24,90	7,15	6,90	6,38	6,09	6,09	5,80	34,76	36,13	1,66	1,80	0,75	0,71	1,68	1,69	133,17	169,16	1,31	1,36
4	1	46,51	46,49	23,12	23,26	21,63	21,66	8,73	8,60	7,71	7,81	6,84	7,01	11,18	12,21	1,43	1,41	0,93	0,93	1,31	1,30	138,62	141,16	1,46	1,48
5	1	46,47	46,38	24,69	24,59	21,34	21,50	7,50	7,53	6,40	6,43	5,46	5,43	9,24	8,80	1,60	1,62	0,89	0,90	1,17	1,18	63,54	68,76	1,28	1,26
6	1																								
7	0	48,11	49,12	22,80	22,42	25,90	25,16	3,19	3,30	2,15	2,34	1,92	2,10	52,73	51,10	6,56	5,82	0,25	0,28	1,28	1,27	24,42	29,29	1,85	1,79
8	0	47,14	47,41	21,67	22,12	27,93	28,00	3,26	2,46	2,56	1,85	2,43	1,71	88,02	79,45	4,46	6,33	0,44	0,39	1,44	1,38	28,82	34,98	1,47	1,50
9	1	48,67	49,22	22,15	22,25	21,50	21,12	7,68	7,40	6,81	6,53	6,29	6,02	16,67	16,95	1,38	1,44	0,92	0,89	1,32	1,28	69,04	62,91	1,25	1,24
10	0	49,44	48,80	20,36	20,45	25,99	26,23	4,21	4,52	3,00	3,25	2,61	2,83	29,98	29,62	4,56	4,33	0,38	0,39	1,48	1,50	51,81	48,63	1,68	1,74
11	0	47,55	48,68	21,64	20,95	26,05	25,59	4,75	4,79	3,65	3,61	3,22	3,24	29,49	34,49	3,99	3,95	0,37	0,36	1,42	1,45	61,91	65,13	1,75	1,81
12	1	47,93	50,54	21,65	21,84	22,74	21,78	7,68	5,84	6,88	5,16	6,38	4,62	20,47	17,73	1,61	2,05	0,82	0,69	1,40	1,26	102,86	82,45	1,53	1,36
13	0	46,53	46,89	23,48	23,50	25,34	25,00	4,65	4,61	3,62	3,59	3,00	2,95	17,87	17,26	3,73	3,75	0,50	0,50	1,28	1,26	37,22	48,82	1,65	1,63
14	1																								
15	0																								
16	0	48,22	48,45	20,80	20,83	27,96	28,17	3,01	2,56	2,22	1,81	2,05	1,61	62,38	55,13	5,30	6,81	0,42	0,39	1,49	1,47	40,12	46,92	1,49	1,49
17	1																								
18	1																								
19	0	47,81	48,19	19,88	19,87	27,56	27,79	4,75	4,15	3,56	3,04	3,12	2,69	29,49	36,30	4,17	4,82	0,39	0,36	1,63	1,61	54,11	62,58	1,92	1,92
20	0	53,87	53,65	22,67	22,81	19,14	19,64	4,32	3,90	3,49	3,03	3,03	2,51	16,97	15,50	2,57	3,23	0,65	0,57	1,03	1,03	31,99	30,65	1,69	1,64
21	1	48,73	48,19	21,56	20,71	23,13	24,02	6,57	7,08	5,78	6,16	5,37	5,64	22,76	20,15	1,74	1,83	0,76	0,72	1,38	1,50	77,94	105,55	1,24	1,39
22	1	48,03	48,98	19,81	20,17	22,07	22,17	10,09	8,68	8,92	7,50	7,91	6,50	10,22	10,29	1,31	1,57	1,00	0,87	1,62	1,53	82,82	66,33	1,51	1,50

Resolvin D1 en plasma de los controles		
Paciente	RvD1_P_0	RvD1_P_0
23		394,92
24		360,38
25		362,12
26		372,81
27		428,37
28		352,78
29		383
30		447,73
31		375,92
32		734,2
33		642,6
34		636,56
35		602,22
36		553,42
37		559,75

Resolvin D1 en plasma y esputo de los pacientes						
Paciente	Grupo	RvD1_P_0	RvD1_P_12	RvD1_E_0	RvD1_E_12	
1	1	329,14	316,55	465,72	435	
2	0	371,48	342,99	439,34	472,31	
3	1	412,32	368,83	432,36	431,92	
4	1	366,15	374,59	390,51	419,16	
5	1	344,35	452,81	433,24	429,22	
6	1	395,34		467,92		
7	0	380,79	386,1	438,96	477,56	
8	0	417,29	410,81	463,53		
9	1	409,49	412,55	444,23	435	
10	0	606,06	658,18	561,42	410,86	
11	0	636,74	670,17	480,53	445,07	
12	1	595,47	752,46			
13	0	675,68	686,03	636,7	559,74	
14	1	658,72	567,17		566,51	
15	0	642,67				
16	0	767,2	681,14	716,74	497,1	
17	1	606,09		523,89		
18	1	658,75		513,53		
19	0	751,85	712,98	535,03	648,3	
20	0	545,92	563,17	474,89	506,99	
21	1	473,19	426,69	578,66	542,19	
22	1	396,5	443,77	552,47	447,38	

Interleucinas en plasma y esputo de los pacientes																	
Paciente	Grupo	IL8_P_OA	IL8_P_OB	TNF_P_OA	TNF_P_OB	IL8_P_12A	IL8_P_12B	TNF_P_12A	TNF_P_12B	IL8_E_OA	IL8_E_OB	TNF_E_OA	TNF_E_OB	IL8_E_12A	IL8_E_12B	TNF_E_12A	TNF_E_12B
1	1	3,57	3,85	6,10	6,30	2,82	2,93	7,28	7,68	6839,98	4841,71	3,23	2,91	2694,14	3930,42	4,11	3,87
2	0	18,52	19,98	8,67	8,87	9,57	9,99	7,08	7,28	8695,98	11210,60	5,80	4,67	5432,17	5468,71	4,43	3,31
3	1	3,36	3,13	7,28	7,68	22,99	19,90	6,49	6,89	6442,48	5884,34	4,03	3,95	7079,96	4106,29	3,79	4,03
4	1	4,01	3,97	9,07	9,47	3,77	3,93	5,90	6,30	6392,86	58144,57	14,32	11,69	5547,84	5595,38	5,48	5,40
5	1	5,43	5,01	9,07	9,27	3,56	3,68	7,28	7,68	5844,71	7676,19	4,67	6,54	5668,09	5355,97	3,47	3,47
6	1	3,53	3,03	7,68	7,87					4697,09	6155,42	4,43	3,55				
7	0	44,33	44,85	8,27	8,47	46,26	46,69	8,47	8,87	5982,68	6563,37	3,63	4,03	5971,85	10750,92	3,31	3,15
8	0	3,45	3,36	7,28	7,48	2,51	2,51	6,10	6,69	2255,36	2214,55	3,71	3,39				
9	1	4,20	4,79	8,47	8,67	4,10	3,94	6,89	7,28	2125,63	1979,62	4,43	3,63	11111,23	12767,71	4,67	4,19
10	0	44,62	45,37	10,07	10,27	45,19	45,41	7,68	7,87	702,96	644,13	3,47	3,47	2465,26	2568,56	3,47	3,39
11	0	44,89	45,18	7,48	7,87	43,58	44,02	7,28	7,68	6702,24	20306,34	3,47	3,39	4739,70	12987,64	3,55	5,32
12	1	45,25	45,49	11,07	11,27	45,73	45,92	7,68	8,07	7273,29	6861,13	8,27	8,67				
13	0	7,39	7,70	6,69	7,08	5,39	5,48	5,90	6,30	6635,40	23896,69	4,27	3,95	11230,71	8353,99	3,07	3,15
14	1	3,39	3,57	7,68	8,07	5,13	5,35	5,71	6,49					4343,55	14667,39	3,71	3,79
15	0	3,54	3,65	6,69	7,08												
16	0	2,87	2,92	22,12	21,91	1,65	1,66	6,49	6,89	38908,98	11672,69	20,13	21,74	9437,44	8270,19	3,87	3,55
17	1	13,09	16,45	6,69	6,89					3821,40	3660,94	2,99	3,31				
18	1	45,18	45,55	9,07	9,07					11394,58	5445,82	3,87	3,87				
19	0	8,18	8,94	8,47	8,87	7,60	7,79	7,08	7,48	7702,90	9633,95	3,71	4,19	10381,68	6039,20	3,79	3,79
20	0	46,08	45,95	7,08	7,48	44,64	44,13	6,10	6,49	7353,64	5290,32	5,40	4,91	5687,77	7980,88	3,79	3,55
21	1	11,22	12,18	6,89	7,87	11,30	12,81	6,10	6,49	732,08	707,82	4,11	4,19	6037,39	6098,68	2,91	2,99
22	1	36,38	26,23	8,07	8,47	43,29	44,26	6,89	7,28	4909,27	29967,76	3,87	3,47	6230,71	5609,78	3,47	3,55

Interleucinas en plasma de los controles					
Paciente	IL8_P_OA	IL8_P_OB	TNF_P_OA	TNF_P_OB	TNF_P_OB
23	46,09	46,76	8,27	8,89	6,89
24	2,35	2,36	10,27	8,87	8,87
25	49,01	38,31	8,87	8,87	8,87
26	45,17	40,99	9,67	7,28	7,28
27	24,99	31,21	9,27	8,47	8,47
28	2,89	2,86	9,47	9,47	9,47
29	2,68	2,65	12,68	12,48	12,48
30	45,91	25,60	10,27	10,27	10,27
31	45,66	46,69	7,87	6,10	6,10
32	28,50	26,05	8,27	5,90	5,90
33	4,95	5,21	7,87	6,49	6,49
34	28,41	19,22	10,27	10,27	10,27
35	44,84	43,00	16,55	7,08	7,08
36	27,11	38,77	10,07	9,87	9,87
37	7,37	7,11	8,07	8,07	8,07

Celularidad del esputo inducido de los pacientes													
Paciente	Grupo	M_E_0	N_E_0	Eo_E_0	L_E_0	M_E_6	N_E_6	Eo_E_6	L_E_6	M_E_12	N_E_12	Eo_E_12	L_E_12
1	1	12,4	82,3	3,2	1,3	8,5	70,1	11,6	6,7				
2	0	25	55	1,2	12,5	22,8	64,1	1,1	4,3	12,3	71,7	4,8	71,1
3	1	1,8	84,8	4,1	3,6	23,2	55,7	1,7	7,9	17,4	72,5	0,6	4,2
4	1	4,9	77,4	0,9	9,9	5,7	93,5	4,5	5,7	2,1	84,8	6,1	3,1
5	1	4,9	72,3	8,5	3,1	12	75,1	2,1	6,6	7,4	77,1	3,3	2,5
6	1												
7	0	1,2	87,4	3,4	3,4	0,4	93,4	1,8	3,1	5,2	71,6	0,6	14,7
8	0	65,1	15,6	0,8	11								
9	1												
10	0									10,5	64,4	0,7	7,1
11	0	24,3	56,2	1,1	7,1	29,8	62,6	0,8	4,5	16,4	70,2	0,5	5,1
12	1												
13	0	4,4	57,6	1,1	9					0,8	78,6	9,1	3,8
14	1												
15	0	8,7	68,4	0,6	5,2								
16	0	11,4	62,5	1,1	6,4					8,7	68,4	0,6	5,2
17	1	7,6	73,3	6,9	3,1								
18	1	14,8	70,1	1,6	5,2								
19	0	60,5	28,2	0,8	4,6	9,1	64,3	0,5	15,8	58,9	33	0,7	6,5
20	0					1,6	76,2	0,8	5,6	5,9	69,1	1,2	1,2
21	1												
22	1	11,8	79,7	0,6	4,2	4,7	62,7	0,5	12,7				

Elastasa neutrofílica en esputo inducido y calprotectina fecal de los pacientes							
Paciente	Grupo	EN_E_0	EN_E_6	EN_E_12	Calpro_0	Calpro_6	Calpro_12
1	1	101	82	57	165	67	30,2
2	0	31	18	47	42	32	35,4
3	1	29	91	25	27	26,6	136
4	1	24	33	159	751	154	
5	1	13	46	34	207	805	27,8
6	1	114			226		
7	0	40	99	386	121	118	64,9
8	0	1			18,8	11,7	27,8
9	1	2	15	14	276	39,4	254
10	0	1	6	17	33	85,1	209
11	0	171	58	80	0	41,4	110
12	1				133	85,7	22,3
13	0	73	52	8	171	15,8	103
14	1	20	31		6	132	
15	0						
16	0	26	36	23	20	<0,1	10,8
17	1	15			39,8		
18	1	53			72		
19	0	19	11	44	29,2	35,3	38,8
20	0	34	35	31	161	36,6	416
21	1	16	4	16	185	421	82,7
22	1	286	43		17,5	14,9	55,6

|

Espirometría forzada de los pacientes durante el año del estudio																																	
Paciente	Grupo	FVC% <sub>0</sub>	FCVCL <sub>0</sub>	FEV1% <sub>0</sub>	FEV1 <sub>0</sub>	MEF% <sub>0</sub>	MEFL <sub>0</sub>	FVC% <sub>3</sub>	FCVCL <sub>3</sub>	FEV1% <sub>3</sub>	FEV1 <sub>3</sub>	MEF% <sub>3</sub>	MEFL <sub>3</sub>	FVC% <sub>6</sub>	FCVCL <sub>6</sub>	FEV1% <sub>6</sub>	FEV1 <sub>6</sub>	MEF% <sub>6</sub>	MEFL <sub>6</sub>	FVC% <sub>9</sub>	FCVCL <sub>9</sub>	FEV1% <sub>9</sub>	FEV1 <sub>9</sub>	MEF% <sub>9</sub>	MEFL <sub>9</sub>	FVC% <sub>12</sub>	FCVCL <sub>12</sub>	FEV1% <sub>12</sub>	FEV1 <sub>12</sub>	MEF% <sub>12</sub>	MEFL <sub>12</sub>		
1	1	96	3,97	88	3,13	66	2,85	86	3,59	80	2,87	64	2,76	107	4,7	112	4,18	157	6,84	102	4,69	106	4,15	146	6,56	103	4,66	113	4,36	156	7		
2	0	98	2,39	99	2,03	99	2,42	94	2,34	91	1,91	79	1,99	90	2,42	85	1,95	80	2,22	99	2,7	94	2,17	89	2,52	95,6	2,68	86,6	2,03	106	4,83		
3	1	89	2,11	91	1,86	87	2,29	80	1,99	80	1,71	75	2,09	77	2,03	81	1,86	82	2,44	84	2,25	88	2,04	88	2,66	82	2,3	79	2,7	79	2,53		
4	1	82	3,89	83	3,24	90	3,73	71	3,54	75	3,06	74	3,22	92	4,59	95	3,86	104	4,54	91	4,67	87	3,65	86	3,75	95	4,59	98,2	3,91	115,1	7,81		
5	1	98	3,49	96	2,87	85	2,94	91	3,42	90	2,84	79	2,94	83	4,26	87	3,6	98	4,26	97	3,81	94	3,09	83	3,19	95,8	3,77	87,4	2,85	65,2	2,7		
6	1	86	1,2	83	1,14	84	1,5	99	1,41	91	1,28	124	2,26																				
7	0	101	3,9	93	3,1	78	3,08	100	3,93	98	3,35	88	3,5	94	3,69	87	2,98	79	3,14	99	3,86	94	3,15	82	3,33	106,4	3,86	98,8	3,04	85,9	3,6		
8	0	97	2,41	97	2,09	80	2,2	95	2,39	96	2,08	82	2,29	96	2,46	95	2,08	84	2,37	90	2,32	92	2,05	83	2,39	104,6	2,55	106,3	2,22	90,9	2,8		
9	1	83	2,63	88	2,38	80	2,61	85	2,88	87	2,49	82	2,77	90	3,1	90	2,63	78	2,69	94	3,37	91	2,78	77	2,79	95,9	3,38	91,5	2,68	72,5	4,52		
10	0	121	1,69	127	1,49	128	1,97	112	1,65	104	1,29	82	1,29	100	1,56	106	1,39	101	1,69	104	1,66	106	1,43	95	1,64	118	1,89	119	1,61	90	1,59		
11	0	103	4,01	104	3,51	88	3,79	100	3,94	100	3,42	77	3,68	97	3,88	100	3,46	86	3,75	90	4,01	98	3,56	83	4,08	94	4,17	102	3,72	97	3,96		
12	1	108	2,22	118	2	124	2,38	89	1,94	96	1,74	105	2,25	84	1,88	86	1,61	86	1,99	102,7	2,4	100,7	1,97	112,3	4,47	105	2,54	102	2,07	87	2,12		
13	0	89	2,2	87	1,87	78	2,25	91	2,27	87	1,9	90	2,62	107	2,75	107	2,42	112	3,38	101	2,7	95	2,22	77	2,42	78	2,15	76	1,83	70	2,24		
14	1	107	1,37	96	1,4	94	1,77	108	1,64	96	1,43	84	1,64	103,7	1,78	104,5	1,22	97,7	3,25														
15	0	91,8	3,74	96,3	3,31	84,3	3,86																										
16	0	108	3,92	107	3,36	96	3,67	106	3,69	103	3,23	93	3,94	111	3,51	100	2,88	66,8	2,52	117,10	3,7	110,4	2,97	77,4	4,48	98	3,66	96	3,1	85			
17	1	96	2,25	97	1,89	1,88	84																										
18	1	111	5,84	87	3,75	50	2,33	117	6,16	79	3,44	38	1,76																				
19	0	103	1,5	108	1,45	130	2,3	108	1,63	112	1,56	136	2,47	87,7	1,46	104,8	1,4	120,2	2,64	87	1,44	93	1,39	126	2,43	106	1,79	104	1,61	107	2,13		
20	0	67	2,02	65	1,68	63	2,04	75	2,29	68	1,79	48	1,59	85,3	2,29	75,7	1,73	111	5,4	77	2,35	62	1,63	26	0,86	71	2,16	63	1,66	40	1,34		
21	1	99	1,47	89	1,31	95	1,8	110	1,65	94	1,39	101	1,94	94,1	1,63	100,8	1,18	99,5	3,66	99	1,77	104	1,61	101	2,15	99	1,77	104	1,61	101	2,15		
22	1	83	2,68	88	2,41	88	2,9	89,9	3	90,9	2,52	82,2	4,25	86	3,06	88	2,62	92	3,24	89	3,32	93	2,94	97	3,59	88	3,38	92	2,48	94	3,55		

		Espirometría forzada de los pacientes durante el año previo al estudio																							
Paciente	Grupo	FVC%_m3	FVC_L_m3	FEV1%_m3	FEV1_L_m3	MFE%_m3	MFE_L_m3	FVC%_m6	FVC_L_m6	FEV1%_m6	FEV1_L_m6	MFE%_m6	MFE_L_m6	FVC%_m9	FVC_L_m9	FEV1%_m9	FEV1_L_m9	MFE%_m9	MFE_L_m9	FVC%_m12	FVC_L_m12	FEV1%_m12	FEV1_L_m12	MFE%_m12	MFE_L_m12
1	1	84	3,45	84	2,92	95	3,96	96	3,91	93	3,24	88	3,66	93	3,85	91	3,24	93	4,02	96	3,97	88	3,13	66	2,85
2	0	85	1,97	76	1,5	48	1,16	95	2,13	94	1,79	86	2,01	103	2,24	99	1,81	84	1,85	98	2,01	105	1,82	124	2,62
3	1	86	2,02	86	1,75	80	2,08	79	1,85	81	1,63	80	2,05	84	1,81	87	1,62	90	2,21	84	1,81	87	1,62	90	2,21
4	1	70	3,32	68	2,63	60	2,49	82	3,8	80	3,06	79	3,01	84	3,84	88	3,31	101	4,05	85	3,65	92	3,24	92	3,24
5	1	88	3,48	85	2,81	70	2,69	95	3,69	91	2,97	80	3,05	90	3,42	85	2,71	68	2,54	97	3,59	91	2,84	73	2,68
6	1	94	1,17	82	1,04	84	1,38	110	1,36	102	1,27	120	1,95	114	1,39	100	1,23	101	1,62	94	1,14	91	1,12	122	1,97
7	0	103	3,91	92	3,01	73	2,84	104	3,92	94	3,08	74	2,84	99	3,6	90	2,85	70	2,67	97	3,54	91	2,89	74	2,87
8	0	101	2,39	98	1,99	89	2,3	95	2,17	95	1,87	86	2,16	95	2,19	97	1,92	95	2,42	99	2,2	98	1,86	84	2,06
9	1	83	2,53	85	2,2	80	2,51	80	2,39	83	2,11	79	2,5	90	2,53	93	2,22	88	2,52	90	2,53	93	2,22	88	2,52
10	0	137	1,59	155	1,49	118	2,24	123	1,61	129	1,41	118	1,66	119	1,55	107	1,37	101	1,69	112	1,44	105	1,32	91	1,51
11	0	103	4,05	106	3,58	90	3,85	105	4,07	109	3,66	93	4,01	107	4,14	109	3,66	90	3,85	103	3,86	106	3,45	88	3,71
12	1	106	2,09	119	1,93	137	2,58	105	2,84	111	1,78	131	2,42	107	1,98	111	1,69	122	2,16	111	2,06	115	1,75	125	2,17
13	0	95	2,74	91	1,88	80	2,22	102	2,28	98	1,9	92	2,4	93	2,08	91	1,76	88	2,28	90	1,91	96	1,77	104	2,62
14	1	121	1,64	95	1,3	95	1,3	110	1,45	95	1,27	95	1,66	116	1,5	96	1,25	89	1,51	125	1,56	112	1,41	101	1,66
15	0	91	3,8	99	3,58	93	4,17	91	3,8	99	3,58	93	4,17	88	3,67	95	3,42	83	3,69	82	3,36	90	3,19	85	3,74
16	0	95	3,4	94	2,92	81	3,05	100	3,61	97	3,02	80	3,04	93	3,36	92	2,87	82	3,08	97	3,52	107	3,34	107	4,04
17	1	96	2,25	97	1,89	84	1,88	98	2,22	97	1,8	82	1,69	98	2,08	98	2,08	98	1,72	111	2,29	111	1,91	98	1,94
18	1	116	6,01	87	3,72	47	2,17	123	6,22	97	4,02	60	2,66	118	5,82	92	3,74	53	2,34	125	6,22	99	4,07	62	2,76
19	0	145	2,07	154	2,02	159	2,77	105	1,36	104	1,25	148	2,72	139	1,73	150	1,73	107	1,68	91	1,1	85	0,97	116	1,79
20	0	73	1,87	58	1,39	34	1,05	51	1,47	39	0,99	15	0,5	56	1,66	51	1,29	35	1,15	65	1,92	62	1,58	52	1,68
21	1	98	1,42	89	1,28	92	1,71	116	1,54	98	1,31	104	1,81	107	1,4	94	1,24	89	1,53	108	1,38	94	1,22	105	1,77
22	1	86	2,76	88	2,4	88	2,88	91	2,79	93	2,42	86	2,68	91	2,69	94	2,36	96	2,9	91	2,68	94	2,32	97	2,88

		Antropometría de los pacientes durante el año del estudio y el año previo																										
Paciente	Grupo	Peso_0	Talla_0	IMC_0	Peso_3	Talla_3	IMC_3	Peso_6	Talla_6	IMC_6	Peso_9	Talla_9	IMC_9	Peso_12	Talla_12	IMC_12	Peso_m3	Talla_m3	IMC_m3	Peso_m6	Talla_m6	IMC_m6	Peso_m9	Talla_m9	IMC_m9	Peso_m12	Talla_m12	IMC_m12
1	1	51	165	18,73	52	165	19,1	52	164	19,3	50	165	18,4	50,9	164	18,8	52	165	19,1	52	164	19,3	50	165	18,4	50,9	164	18,8
2	0	33	138	17,3	33,2	140	16,94	35,15	143	17,19	35,2	144,6	16,6	37	147	17,12	31	137	16,5	30	135	16,5	30	135	16,5	28	133	15,8
3	1	35	140	17,86	36	143	17,6	38	146	17,83	37,7	147,5	17,33	38	151	16,67	36	139	16,6	37	138	19,4	31	137	16,5	30,6	136	16,54
4	1	67	175	21,88	71	176	22,9	74,6	176,8	22,3	75	177	23,94	72	178	22,72	67	175	21,9	65,5	174	21,5	64	172	21,6	59	170	20,4
5	1	47	157	19,97	49	160	19,14	49,1	162	18,71	50,6	164	18,81	50,5	165	18,55	46	155	19,1	44	153	18,8	44	153	18,8	42	150	18,7
6	1	20	119	14,1	21,3	121	14,3										20	117	14,6	20	116	14,9	19	115	14,4	19	115	14,4
7	0	64	165	23,51	67,4	165,9	24,49	66	166,1	23,92	61,9	166	22,46	56	167	20,08	62	164	23,1	63	164	23,4	58	163	21,8	57	164	21,2
8	0	38	142	18,8	38	143	18,58	38	144	18,3	38	145	18,1	38	145	18,07	37	140	18,9	36,5	138	18,9	35	139	18,1	34	137	18,1
9	1	39,9	151,8	17,32	44	155	18,31	44	157	17,83	46	158	18,43	47	160	18,36	39	149	17,6	38	148	17,3	37	145	17,0	34	144	16,4
10	0	25	116	18,58	27	119	19,07	28	120	19,44	28	121	19,12	27	122	18,14	24	111	19,5	25	115	18,9	24	113	18,8	23	112	18,3
11	0	54	167	19,4	54	167	19,4	57	167	20,44	55,7	169	19,5	55,3	169	19,36	55	167	19,7	54	167	19,4	53	167	19	51	166	18,5
12	1	30	135	16,46	30,1	137	16,04	31	139	16,04	30	139	15,53	32,1	141	16,15	28	134	15,6	28	133	15,8	27	131	15,7	28	130	16,6
13	0	33	145	15,7	33,2	148	15,2	34,6	148	15,8	34	150	15,11	36	151	15,79	31	143	15,2	31	140	15,8	31	140	15,8	29	138	15,2
14	1	24	124	15,61	24,8	127,7	15,2	25	128	15,26							23	124	15	23	122	15,5	22	120	15,3	20	117	14,6
15	0	63	174	20,81													62	174	20,5	62	174	20,5	63	174	20,8	60	174	19,8
16	0	57	159	22,55	58	159	22,84	60	159	23,73	60	159	24,07	56,9	159,2	22,37	56	159	22,2	57	159	22,5	58,2	159,1	22,9	58	159	22,9
17	1	36,45	137	19,42													34	136	18,4	34	135	18,7	32	133	18,1	30	133	17
18	1	74	180	22,84	74	181	22,6										72	180	22,2	70	180	21,6	68	179	21,2	60	179	21,5
19	0	24	121	16,4	25	123	16,52	25	124	16,26	26,5	125,3	16,4	27	128	16,5	24	120	16,7	23	117	16,8	22	115	16,6	22	114	16,9
20	0	46	150	20,4	46	150	20,44	46	150	20,44	46	150	20,44	44,4	150,9	20	44	149	19,8	41	150	18,2	43	150	19,1	44	150	19,6
21	1	22,2	125	14,2	23,5	126,5	14,69	24	128	14,65	25	131	14,57	25	131	14,57	13,9	123	13,9	21	122	14,1	21	121	14,3	20	119	14,1
22	1	41	153	17,51	44	157	17,85	45	159	17,8	48	160	18,75	49,2	162,5	18,63	41	152	17,7	39	152	16,9	38	149	17,1	38	148	17,3

Exacerbaciones respiratorias de los pacientes durante el año previo al estudio y el año del estudio						
Pacientes	Grupo	INF_m12a6	INF_m6a0	INF_0a6	INF_6a12	
1	1	2	3	1	0	
2	0	1	2	1	1	
3	1	2	1	1	1	
4	1	1	3	3	0	
5	1	0	1	1	0	
6	1	0	0			
7	0	3	2	2	0	
8	0	0	0	0	0	
9	1	0	0	2	3	
10	0	1	0	0	1	
11	0	0	0	0	0	
12	1	0	0	0	0	
13	0	2	1	4	2	
14	1	0	0	0		
15	0	0	0			
16	0	2	0	0	2	
17	1	0	1			
18	1	0	2			
19	0	0	0	0	0	
20	0	3	3	3	3	
21	1	0	3	0	0	
22	1	1	1	1	0	

<b>Diccionario de las variables del Excel</b>		
<b>Grupo</b>	0	Placebo
	1	DHA
	2	Control
<b>Salida del estudio</b>	0	No
	1	Si
<b>Edad</b>	Edad en años en el momento de la inclusión del estudio	
<b>Sexo</b>	0	Niñas
	1	Niños
<b>Mutaciones</b>	1	2 graves
	2	1 grave 1 leve
	3	2 leves
<b>Genética</b>	1	F508del/F508del
	2	F508del/otra
	3	Otra/otra
<b>Insuficiencia pancreática</b>	0	Sí tiene
	1	No tiene
<b>SSH, Pulmozime, Bicarbonato, CortisINH, Azitromicina</b>	0	No lo toma como tratamiento de base
	1	Sí lo toma
<b>Ácidos grasos</b>	0	Basal
	6	6 meses
	12	12 meses
	A	1a determinación
	B	2a determinación
<b>IL-8, TNF-<math>\alpha</math>, RvD1</b>	P	Plasma
	E	Espuito
	0	Basal
	12	12 meses (6 en caso de no tener muestra a los 12)
	A	1a determinación
<b>Elastasa neutrofilica (EN) y Calprotectina (Calpro)</b>	B	2a determinación
	0	Basal
	6	6 meses
<b>Celularidad en esputo</b>	12	12 meses
	M_E	Macrófagos
	N_E	Neutrófilos
	Eo_E	Eosinófilos
	L_E	Linfocitos
	0	Basal
	6	A los 6 meses
12	A los 12 meses	
<b>Espirometría (FVC, FEV1 y FEF25-75%) Antropometría (peso, talla, IMC)</b>	0	Basal
	3	3 meses
	6	6 meses
	9	9 meses
	12	12 meses
	m3	Menos 3 meses (previo inicio del estudio)
	m6	Menos 6 meses (previo inicio del estudio)
	m9	Menos 9 meses (previo inicio del estudio)
m12	Menos 12 meses (previo inicio del estudio)	
<b>Infecciones respiratorias (INF)</b>	m12a6	De los 12 a los 6 meses previo inicio del estudio
	m6a0	Los 6 meses previo al estudio
	0a6	Los primeros 6 meses de inicio del estudio
	6a12	De los 6 a los 12 meses de haber iniciado el estudio

## 11.15 Beca de la fundación Bernola-Vallribera, Sant Josep

 Fundació Privada Benèfica  
Barnola-Vallribera, Sant Josep

**Fundació Parc Taulí**  
Parc Taulí n. 1 Edifici Sante Fe, ala  
esquerra, 2ª planta  
08208 Sabadell

Sabadell, 22 de juny de 2018

Senyors,

El patronat d'aquesta fundació ha acordat adjudicar-los pel projecte "Efecte de l'aciddicosahexaenoic (DHA) antioxidant en pacients amb fibrosi quística,. Assaig clínic aleatoritzat" aportat per la seva entitat aquest any, la quantitat de 5.000.-€ en concepte d'ajudes que els seran abonats en dos terminis:

- El primer dels ajuts, serà del 80 % de l'import concedit i es pagarà mitjançant transferència bancària el proper mes de juliol.
- Durant el mes de gener de l'any 2019 s'haurà de presentar la memòria i/o informe de justificació de la realització del projecte pel qual es rep la donació.
- En el mes de febrer de l'any 2019 es procedirà a pagar, en tot cas, segons la justificació presentada, el 20% restant

En referència a la concessió d'ajuts per l'any vinent, en el seu moment es publicarà la forma de tramitar les peticions.

Restem a la vostra disposició per a qualsevol aclariment.

Cordialment,

Lluís Salla  
Vocal




Maria Ramoneda  
Vocal



Escola Industrial, 22 CP: 08201 Sabadell  
Tel. 93 725 13 94 – Fax 93 745 96 56  
e-mail: info@fbpbarnola.cat

## 11.16 Beca Taulí de Recerca e Innovación



Lluís Blanch Torra, director de Recerca i Innovació de la Corporació Sanitària Parc Taulí (CSPT) i director de l'Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), de Sabadell,

### FAIG CONSTAR:

Que Roser Ayats ha obtingut un ajut en la 20a Convocatòria de les Beques Taulí de Recerca i Innovació, en la modalitat: Ajuts per a la recerca de grups acreditats de l'I3PT, grups consolidats i grups en fase de consolidació, amb el projecte, *Efecte de l'àcid docosahexaenoic (DHA) antioxidant en pacients amb fibrosi quística. Assaig clínic aleatoritza, CIR2018/036.*

Que l'equip de col·laboradors està format pels següents professionals: Montserrat Bosque, Joan Carles Domingo, Miguel García, Òscar Asensio, María José Amengual, Andrea Valiente, Eva Robert, Helena Palau, Susana Loureda, Irene López, Glòria Molas, Roser Vives, Joan Carles Oliva, Mireia Tugues i Lorna Alder.

Que la quantitat atorgada ha estat de 6.000 euros.

I perquè consti, signo aquest document.

Sabadell, 20 de desembre de 2018

BLANCH  
TORRA LLUIS  
- 39027206R

Firmado digitalmente por  
BLANCH TORRA LLUIS -  
39027206R  
Número de reconocimiento (DN):  
c=ES, serialNumber=39027206R,  
sn=BLANCH TORRA,  
givenName=LLUIS, o=BLANCH  
TORRA LLUIS - 39027206R  
Fecha: 2019.01.14 11:05:25  
+01'00'

**Fundació Parc Taulí**  
Parc del Taulí, 1  
08208 Sabadell  
Barcelona – Espanya  
Tel. 93 723 66 73  
Apartat de correus 196  
www.tauli.cat/i3pt

Inscrita amb el núm. 666 del Registre de Fundacions Privades de la Generalitat de Catalunya. CIF G-60331238

## 11.17 CEIm del estudio: relación entre los AG Omega-3 y el asma atópica pediátrica



Parc del Taulí, 1, Ed. Santa Fe  
08208 Sabadell, Barcelona  
93 723 66 73  
www.tauli.cat/institut

### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Coloma Moreno Quiroga, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Parc Taulí de Sabadell (Barcelona),

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Investigador/a, para que se realice el estudio titulado: *Relació entre àcids grassos omega-3 i l'asma atòpica pediàtrica*, Protocolo versión 1, de octubre de 2021, y considera que:

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsible para el sujeto.
2. La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. Y que el Comité acepta que dicho estudio sea realizado en la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell por Ayats Vidal, Roser, como investigador/a principal.

El CEIm del Parc Taulí, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento. La composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que los miembros del Comité se ausentan de la sesión durante la valoración de los proyectos en los que participan.

Lo que firma en Sabadell, a 17 de noviembre de 2021

Firmado:

Dra. Coloma Moreno Quiroga

Ref.: 2021/5110

MORENO  
QUIROGA  
COLOMA -  
40859447Q

Firmado digitalmente  
por MORENO  
QUIROGA COLOMA -  
40859447Q  
Fecha: 2021.11.18  
09:48:37 +01'00'

## 11.18 Beca de Investigación de la SEICAP



**SEICAP**  
Sociedad Española de  
Inmunología Clínica,  
Alergología y  
Asma Pediátrica

**Convocatoria de Becas de Investigación de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica. Curso Académico 2021-22**

**Relación entre los ácidos grasos omega-3 y el asma atópica pediátrica.**

Presentada por:  
**DRA. ROSER AYÁTS VIDAL**

Oviedo, 7 de mayo de 2022



Ana Martínez-Cañavate Burgos  
Presidenta SEICAP

## 11.19 Beca Intensifica't al Taulí del I3PT



El Tribunal ad hoc de la Convocatòria 2021 **INTENSIFICA'T AL TAULÍ**, reunit el 14 de desembre de 2020,  
ha decidit atorgar una beca d'intensificació a:

**Roser Ayats Vidal**

Aquesta convocatòria està cofinançada per l'Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí i la Fundació Banc Sabadell

QUANTITAT ATORGADA:

**7.000 €**

BLANCH  
TORRA LLUIS  
- 39027206R

Firmado  
digitalmente por  
BLANCH TORRA  
LLUIS - 39027206R  
Fecha: 2020.12.21  
14:52:27 +01'00'

**Dr. Lluís Blanch Torra**

Director de l'Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí