



BUAP

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

“Efectos de la suplementación con dosis altas de omega 3: ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico en pacientes con rinitis alérgica”

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:
Alergia e Inmunología Clínica.

Presenta

Dr. Oscar Alfredo Blas Hernández. CVU: 1285913

Director

Dra. Daniela Rivero Yeverino. CVU: 434951

Asesores

Dra. Aída Inés López García. CVU: 475356

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López. CVU: 494630

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 907613

Dr. José Sergio Papaqui Tapia. CVU: 476823

Puebla, Puebla, febrero 2025



Dedicatoria y agradecimientos

A mis padres Martina y Alfredo por siempre apoyarme en todo, por todo el sacrificio que han hecho por verme cumplir mis sueños, por siempre estar conmigo.

A mis hermanos Diana y Emi, por estar a mi lado y saber que siempre podré contar con ellos.

A la Dra. Aida, por toda su comprensión en los momentos difíciles, por sus palabras que me permitieron seguir adelante y no desistir en el camino, sin su apoyo no lo hubiera logrado, por su cariño a nosotros y todas sus enseñanzas.

A la Dra. Daniela, por su apoyo en mi dirección de tesis y todo el aprendizaje y conocimiento que me compartió durante esta etapa.

A mis profesores Dr. Ríos, Dr. Caballero, Dr. Papaqui que siempre supieron guiarme por el camino del conocimiento y del buen ejercicio de la medicina.

A mi CoR Natalia, por su amistad, compañerismo y apoyo en esta etapa de mi vida, hicimos un gran equipo y siempre estaré agradecido por ello.

A mis compañeros y amigos que me dieron estos dos años de residencia Juli, Yos, Jahni, Brenda y Jorge, por todos esos momentos de risa y aprendizaje.

A personas tan especiales e importantes para mí Elo y Jesús, por su apoyo y motivación, les guardo un gran cariño.

A la QFB. Erika por sus enseñanzas y apoyo

Y a todas las personas que de una manera u otra formaron parte de este camino.

Índice

Abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Antecedentes generales.....	6
Antecedentes específicos.....	7
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
Material y métodos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	15
Conclusiones.....	18
Fortalezas.....	18
Debilidades.....	18
Bibliografías.....	19
Anexos.....	24
Autorización de impresión de tesis.....	26

Abreviaturas

RA: rinitis alérgica

DHA: ácido docosahexaenoico

EPA: ácido eicosapentaenoico

IgE: inmunoglobulina E

Th0: linfocito T cooperador virgen

Th1: linfocito T cooperador tipo 1

Th2: linfocito T cooperador tipo 2

Treg: linfocito T regulador

IL-4: interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-6: interleucina 6

IL-9: interleucina 9

IL-13: interleucina 13

TGF- β : factor de crecimiento transformante β

IFN- γ : interferón gama

PPARs: receptores activados por proliferadores peroxisomales

NF- κ B: factor nuclear kappa B

BLT1: receptor 1 de leucotrieno B4

ChemR23: receptor 23 quemerina.

17,18-EpETE: 17,18 ácido-epoxyeicosatetraenoico

PGE2: prostaglandina E2.

TXA2: tromboxano A2

RQLQ: cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis alérgica.

TNSS: puntuación total de síntomas nasales.

15-EpETE: 15 ácido hydroxyeicosapentaenoico

Resumen

Introducción. La rinitis alérgica es la principal causa de atención en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con dosis altas de omega 3, EPA y DHA, así como la modificación de los marcadores inflamatorios, en pacientes con rinitis alérgica moderada y severa sensibilizados a alérgenos perennes.

Material y métodos. Estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron pacientes entre 11 a 65 años, con diagnóstico de rinitis alérgica, sensibilizados a alérgenos perennes. Se dividieron en dos grupos con diseño doble ciego, el grupo placebo recibió tratamiento con Furoato de fluticasona intranasal, inmunoterapia subcutánea y placebo. Los pacientes del grupo activo recibieron la misma dosis de furoato de fluticasona, inmunoterapia subcutánea y omega 3 3000 mg durante 8 semanas

Resultados. Se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes. El grupo activo incluyó 8 pacientes. El grupo control se integró por 6 pacientes. La edad promedio fue de 23.28 años. En la escala TNSS, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ellos. En el RQLQ, no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos al finalizar la intervención. Hubo una mejoría de todos los valores de marcadores de inflamación alérgica en ambos grupos sin observarse una diferencia estadísticamente significativa

Conclusiones. La administración de EPA: 2202 mg DHA: 798 mg en los pacientes con rinitis alérgica persistente moderada y grave, aparentemente no genera efectos benéficos en la gravedad, en la calidad de vida ni en los marcadores de inflamación alérgica.

Antecedentes generales

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal mediada por una respuesta de hipersensibilidad tipo I dirigida principalmente contra los alérgenos ambientales.¹ Su prevalencia mundial en niños se estima del 31,7%² y en adultos del 20,9%.³ En México, se ha reportado un amplio rango que oscila entre 5% y 48%. En algunos estados se indican prevalencias hasta del 15 % en Puebla, 17 % en Hidalgo, 8 % en Tlaxcala y 11.9 % en Morelos.^{4,5}

Dentro de la fisiopatología de RA, la respuesta inicial ocurre con la fase de sensibilización en la que el antígeno al entrar en contacto con la mucosa nasal, es capturado por las células dendríticas y transportado a los ganglios linfáticos donde se presenta a los linfocitos T CD4 + vírgenes (Th0), que mediante diferentes estímulos inmunológicos se diferencian hacia Th2, estos linfocitos liberan citocinas como IL-4, IL-9, IL-13, promoviendo la activación celular y el cambio de isotipo hacia IgE que se une a su receptor de alta afinidad (FCεRI) en la superficie de mastocitos y basófilos.⁶ Posteriormente con la reexposición, en la fase efectora temprana, el alérgeno se une a dos moléculas de IgE sucediendo el entrecruzamiento que genera la liberación de mediadores preformados, principalmente histamina y triptasa, además de mediadores lipídicos sintetizados de novo como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Por otro lado, el alérgeno entra en contacto con las células epiteliales provocando la síntesis de alarminas (TSLP, IL-25, IL-33) que promueven la maduración de las células dendríticas y su migración a los ganglios linfáticos, además de estimular a las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) con la subsecuente producción de IL-4, IL-13, IL-9 e IL-5, que actúan sinérgicamente con los linfocitos Th2 y su patrón de citocinas para magnificar el proceso inflamatorio. La fase efectora tardía se distingue por quimiotaxis celular, activación de eosinófilos, linfocitos T, basófilos, neutrófilos y monocitos.⁷

La RA se caracteriza por síntomas que incluyen estornudos en salva, prurito, congestión nasal y rinorrea, y puede clasificarse según el patrón temporal de exposición a un alérgeno desencadenante (estacional, perenne/durante todo el año o episódica), la frecuencia (intermitente o persistente) y la gravedad de los síntomas (leve o moderada-grave).⁸

El diagnóstico se realiza mediante una historia clínica detallada y la determinación de IgE específica a través de punción cutánea o análisis de sangre.^{9, 10} Dentro de las herramientas para el seguimiento y evaluación de los síntomas nasales encontramos, entre otros, la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) que valora cuantitativamente manifestaciones como congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos y afección de la calidad de vida.¹¹

El tratamiento es multidisciplinario, incluye modificaciones en el estilo de vida, educación para el paciente y su familia, evitación de los alérgenos desencadenantes, farmacoterapia como esteroides intranasales y antihistamínicos, e inmunoterapia alérgeno específica, siendo esta última la única medida terapéutica que ha demostrado ser eficaz en la modificación de la historia natural de la enfermedad.¹²⁻¹⁴

De manera emergente la inmunonutrición ha evidenciado los efectos inmunomoduladores de algunos nutrientes, como la vitamina D, la fibra, los polifenoles y los ácidos grasos poliinsaturados sobre la inflamación crónica lo que puede suponer un efecto terapéutico sobre las enfermedades alérgicas.¹⁵

Antecedentes específicos

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) son compuestos orgánicos llamados esenciales debido a que el cuerpo no puede sintetizarlos y deben obtenerse mediante la ingesta de alimentos específicos. Cumplen un rol estructural en los fosfolípidos de las membranas celulares y son sustratos para la síntesis de diversos mediadores fisiológicos involucrados en la generación y

resolución de la inflamación. Las familias de AGPICL más importantes identificadas por su impacto en la salud y la nutrición son los ácidos grasos omega-3 (ω -3) y omega-6 (ω -6).¹⁶

El grupo de los ácidos grasos omega 3 se integra principalmente por el ácido linolénico que a través de su metabolismo da lugar al ácido eicosapentanoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA). Por su parte los ácidos grasos omega 6 comprenden, entre otros, al ácido linoleico precursor del ácido araquidónico (AA).¹⁷ Las fuentes alimentarias del ácido linoleico y del ácido α -linolénico son los alimentos de origen vegetal como plantas, semillas, frutos secos, aceites de soya, linaza, canola, entre otros. La fuente nutricional de los AGPICL derivados de estos, son los alimentos de origen animal. El EPA y el DHA se encuentran tanto en animales como vegetales de origen marino, particularmente en pescados con un elevado contenido de grasa, como el atún, salmón, sardina entre otros. En la gastronomía tradicional de México la alimentación raramente incluye el consumo de estos, por lo que el gobierno federal ha recomendado el consumo de pescado por lo menos dos veces a la semana, sustituir alimentos con grasa saturada de origen animal como lo son manteca, mantequilla o crema por aceites vegetales, y agregar frutos secos, como nueces o almendras al menú diario.¹⁸

Específicamente EPA y DHA han sido foco de interés debido a que representan el sustrato para la formación de una serie de derivados lipídicos pro resolutivos de la inflamación como las maresinas (MaRs), protectinas (PDs), resolvinas (Rvs) y 17,18-epoxi-eicosatetraenoico (17,18-EpETE).^{19,20} Estos mediadores se unen a receptores específicos para ejercer sus efectos antiinflamatorios, por ejemplo, las Rvs interactúan con BLT1, ChemR23, GPR32 y ALX, y 17,18-EpETE con GPR40 actuando como un potente supresor de TNF- α .²¹ EPA se ha reconocido por inhibir la transformación del ácido araquidónico en prostaglandina E2 (PGE2), tromboxano A2 (TXA2) y leucotrieno B4 (LTB4), manteniendo los niveles de prostaglandina I2

(PGI2) que regula la función plaquetaria y conserva una interrelación de equilibrio con TXA2.^{22,23}

Se ha identificado la interacción de los AGPICL ω -3 con algunos los factores de transcripción como el factor nuclear κ B (NF- κ B) al modular y reducir su activación; y con los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs), especialmente δ/β al potenciar su actividad.²⁴

Respecto a la inflamación alérgica, en la fase de sensibilización los ω -3 regulan la activación de las células dendríticas con una disminución producción de citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-12 y un aumento de la producción y expresión de IL-10, disminuyen la expresión de complejo de histocompatibilidad clase II (MHC II) presente en las células presentadoras de antígenos modulando la actividad y diferenciación de los linfocitos Th0 a Th2, la activación de CD86 a través de TLR4 y la expresión de moléculas coestimuladoras como CD40, CD80 y CD86. DHA y EPA modulan la función de las células T suprimiendo la transducción de señales a través de TCR y CD28, reduciendo así su activación y proliferación, regulan la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 por parte de los linfocitos Th2, y también estimulan a los linfocitos T reguladores aumentado la producción de IL-10. En la fase efectora los AGPICL ω -3 han demostrado reducir los niveles de producción de histamina y leucotrieno B4 por parte de los mastocitos. En los macrófagos impactan en la señalización de receptores de superficie y en la producción de sus mediadores incluidos IL-1, la IL-6, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).²⁵⁻²⁷

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación recomienda una ingesta mínima de 0,3 g de EPA + DHA por día, de los cuales al menos 0,2 g deben ser DHA, para mujeres embarazadas o lactantes, mientras que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria establece una ingesta adecuada de 0,25 g de EPA + DHA por día para adultos con 0,1 a 0,2 g adicionales de DHA por día para mujeres embarazadas establecen como dosis máxima segura hasta 3000 mg/día. La recomendación del Reino Unido, que se basa en la ingesta de pescado,

es una ingesta mínima de 0,45 g de EPA + DHA al día. El rango aceptable de la distribución de macronutrientes (AMDR) es de 9-11% de las calorías totales por día para estos ácidos grasos.^{28,29}

Se ha reportado algunos efectos adversos leves con la ingesta de DHA y EPA, la mayoría son de tipo digestivo como distensión y dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico, náuseas y vómito, así mismo se han presentado casos de cefalea con muy poca frecuencia (4,9% de los pacientes estudiados).³⁰

Los efectos adversos severos son muy raros y se asocian a una ingesta mayor de 6,900 mg por día, por ejemplo, en pacientes con enfermedades cardiovasculares y en quienes ingieren anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios se ha reportado aumento en el tiempo de sangrado debido a una concentración menor de TXA1 y factor activador de plaquetas.³¹

La suplementación con este tipo de ácidos grasos ha demostrado en diversos estudios un impacto positivo en la evolución clínica del paciente alérgico. Un estudio realizado en Berlín mostró que la ingesta de 4000 mg de DHA al día durante 8 semanas en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica significó una mejoría clínica. Así mismo, en otro estudio aleatorizado y autocontrolado con suplementación de omega 3 *versus* placebo en niños entre 7 y 10 años con diagnóstico de asma bronquial persistente con una dosis de 1000 mg de EPA durante 38 semanas consecutivas, mostraron mejoría significativa (IC 95%) en el puntaje del *Asthma Control Test* (ACT) y en los valores espirométricos. En modelos murinos con conjuntivitis alérgica se demostró que los ω -3 contenidos en el aceite de linaza redujeron la infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y la producción de mediadores inflamatorios lipídicos, así como en ratones con alergia alimentaria inducida por ovoalbúmina existió mejoría en la sintomatología demostrándose una inhibición de la degranulación de los mastocitos.^{32-36.}

Planteamiento del problema:

¿La suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3, EPA y DHA, es segura y está relacionada con mejoría clínica y paraclínica en pacientes con rinitis alérgica moderada o severa sensibilizados a alérgenos perennes?

Justificación

En múltiples estudios alrededor del mundo se ha evidenciado el potencial anti inflamatorio que representa la ingesta de las familias EPA y DHA de los ácidos grasos omega 3, sin embargo, las investigaciones se enfocan predominantemente en afecciones cardiovasculares, gastrointestinales, cutáneas, autoinmunes y algunas enfermedades alérgicas como asma y dermatitis atópica, dejando de lado específicamente a la rinitis que representa la primera causa de consulta en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla (HUP), con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

En nuestro país no existe información acerca de los efectos de la suplementación de omega 3 (EPA y DHA) y esta patología.

Hipótesis

Alternativa

Los pacientes con rinitis alérgica moderada o severa sensibilizados a alérgenos perennes y suplementados con dosis altas de omega 3, EPA y DHA, presentarán cambios en la severidad de sus síntomas, en los marcadores inflamatorios (IgE sérica total, interleucina 6 y eosinófilos séricos) y mejoría en la calidad de vida.

Nula

Los pacientes con rinitis alérgica moderada o severa sensibilizados a alérgenos perennes y suplementados con dosis altas de omega 3, EPA y DHA, no presentarán cambios en la severidad de sus síntomas, en los marcadores inflamatorios (IgE sérica total, interleucina 6 y eosinófilos séricos) o en la calidad de vida.

Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación con dosis altas de omega 3, EPA y DHA, así como la modificación de los marcadores inflamatorios, en pacientes con rinitis alérgica moderada o severa sensibilizados a alérgenos perennes.

Objetivos específicos

- 1.- Estimar la eficacia clínica de la suplementación en los pacientes con rinitis alérgica moderada o severa mediante la escala TNSS.
- 2.- Observar el comportamiento de los eosinófilos séricos, interleucina 6 e inmunoglobulina E, como marcadores de inflamación alérgica, durante el estudio.
- 3.- Observar el impacto de la suplementación en la calidad de vida de los pacientes mediante el Cuestionario de Calidad de vida para Pacientes con Rinoconjuntivitis (RQLQ) durante el estudio.
- 4.- Evaluar la seguridad de la suplementación mediante el formato de lista de cotejo de efectos adversos de Omega 3.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron pacientes de 11 a 65 años, que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, durante el periodo de noviembre 2023 a septiembre 2024, con diagnóstico de rinitis alérgica, con fundamento en guías ARIA y resultados positivos a sensibilización a alérgenos perennes en pruebas cutáneas o IgE específica.

Se excluyeron del estudio a pacientes con enfermedades hematológicas, cardiovasculares y hepáticas, así como los que se encontraban en tratamiento con anticoagulantes, pacientes con intolerancia conocida a omega 3, alergia al pescado y vegetarianos.

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos con un diseño doble ciego. El grupo placebo recibió tratamiento farmacológico (furoato de fluticasona intranasal 27.5 mcg cada 12 horas por dos meses), inmunoterapia alérgeno específica subcutánea y placebo. Por otro lado, los pacientes del grupo activo recibieron la misma dosis de furoato de fluticasona intranasal, inmunoterapia alérgeno específica subcutánea y omega 3 3000 mg (EPA: 2202 mg DHA: 798 mg) durante 8 semanas. La severidad de los síntomas de rinitis alérgica se valoró al ingresar al estudio, 30 días y 60 días después mediante el cuestionario TNSS, donde la gravedad de cada síntoma se basó en las puntuaciones: 0 sin síntomas; 1 con síntomas leves, 2 con síntomas moderados y tolerables; y 3 con síntomas graves que interfieren con el sueño o actividades. Se evaluó la calidad de vida en rinitis alérgica al ingresar al estudio y a los 60 días después mediante cuestionario RQLQ en base a las puntuaciones, leve: 0-2 puntos, moderada: 2.1-4 puntos, severa: 4.1-6 puntos. Se evaluaron niveles en séricos de inmunoglobulina E total (valores normales 11-14 años: 2.06-195.2 UI/mL, >14 años: 1.53-114 UI/mL), interleucina 6 (valor normal de < 3.4 Pg/mL) y eosinófilos en sangre (valores normales: 350-500/ μ L), dichas mediciones se hicieron al ingresar al estudio y a los 60 días después. Se interrogaron efectos adversos y se realizó el registro en la lista de cotejo.

Los datos obtenidos se registraron y se realizó estadística descriptiva de resumen mediante la determinación de promedios, porcentajes y frecuencias.

Los resultados del tratamiento fueron analizados utilizando la prueba t para muestras independientes para comparar las medias entre los grupos en el post-tratamiento. Los cambios dentro de cada grupo fueron evaluados con la prueba t

para muestras relacionadas. Los análisis se realizaron con un nivel de significancia de 0.05 y todos los cálculos fueron realizados con el software “Art of Stat: Inference”. El presente trabajo de investigación fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y autorizado con el número de registro CEIHUP 2023/047. A todos los participantes se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo su consentimiento y asentimiento informado por escrito, previo a su ión.

Resultados.

Se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes. El grupo experimental incluyó 8 pacientes (57.14%), 4 mujeres y 4 hombres, entre 11 y 38 años. El grupo control se integró por 6 pacientes (42.88%), 4 mujeres y 2 hombres, entre 11 y 37 años. La edad promedio fue de 23.28 años (DE 11.13). Se eliminó un paciente del grupo control por no acudir a toma de laboratorios finales.

Respecto a la gravedad de la enfermedad la puntuación media inicial del cuestionario TNSS fue en el grupo activo de 9.37 y en el grupo control de 9.5 ($p = 0.9$). Al primer mes la media del TNSS del grupo activo fue de 5 y en el grupo control de 5.3 ($p = 0.7$). **Gráfica 1.** En el segundo mes, al finalizar la intervención el puntaje promedio fue de 4.50 y 5.16 respectivamente, existiendo mejoría clínica significativa en ambos grupos en relación al inicio con una $p < 0.05$ (IC 95%: 1.86, 7.42), mas no diferencia estadísticamente significativa entre ellos, $p = 0.7202$ (IC 95%: -3.3, 4.66)

Tabla 1.

En cuanto a la de calidad de vida, evaluada mediante el RQLQ, la puntuación media inicial en el grupo activo fue de 3.47 y en el placebo de 2.20 ($p < 0.05$), al concluir el estudio se obtuvo una media de 0.64 y 0.91, respectivamente, sin observarse una

diferencia estadísticamente significativa entre ellas con $p = 0.351$ (IC 95%: -0.37, 0.91) **Gráfica 2**. Se observó una mejora en la calidad de vida en ambos grupos ($p < 0.05$), indicando un efecto significativo en los resultados. **Tabla 1**.

Respecto a los marcadores de inflamación alérgica, la puntuación media de la IgE sérica total inicial en el grupo activo fue de 167.01 y en el grupo control de 207.96, después de la intervención la media fue de 139.36 y 163.86 respectivamente, presentando un descenso discreto de los valores séricos, pero sin tener una diferencia significativa entre ellos $p = 0.6630$ con un IC de 95%. La puntuación media de la IL-6 inicial en el grupo activo fue de 5.52 y en el grupo control de 6.12, al finalizar la intervención la media fue de 4.03 y 3.26 respectivamente existiendo mejoría significativa en ambos grupos, mas no diferencia estadísticamente significativa entre ellos con una $p = 0.5341$ con un IC de 95%. La media de los eosinófilos en sangre iniciales en el grupo activo fue de 179.50 y en el grupo control de 396.66, después de la maniobra la media fue de 182.50 y 206.66 respectivamente, sin presentar mejoría relevante en el conteo sérico de los mismos y sin presentar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos $p = 0.8272$ con un IC del 95%. **Tabla 2**.

Ningún paciente presentó efectos adversos ante la dosis administrada de omega 3.

Discusión

Recientemente se han llevado a cabo globalmente diversas investigaciones sobre el uso de suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en enfermedades alérgicas con el fin de evaluar la respuesta de estas patologías después del tratamiento.

En el presente estudio, no se observó una mejora estadísticamente significativa en los síntomas nasales ni en la calidad de vida de los pacientes (evaluados mediante los cuestionarios TNSS y RQLQ) ni en los biomarcadores, tras la suplementación

con 3000 mg de omega 3 (EPA: 2202 mg, DHA: 798 mg) en comparación con el placebo. Sin embargo, se observó una mejoría significativa en ambas variables en los dos grupos. Esto concuerda con un estudio doble ciego placebo controlado que se realizó en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica de nuestro hospital en el periodo de octubre del 2022 a agosto del 2023 con suplementación de 2264 mg de omega 3 (EPA: 1340 mg DHA: 924 mg) en pacientes con rinitis alérgica persistente en donde se incluyeron a 22 pacientes, el grupo experimental incluyo 10 pacientes (45.45%), con edades entre 15 y 61 años. El grupo control se integró por 12 pacientes (54.55%), con edades entre 12 y 55 años, en donde las escalas TNSS y RQLQ presentaron mejoría en la puntuación final de ambos grupos pero sin obtener una diferencia estadísticamente significativa entre ellos.³⁶

No existen publicaciones relevantes acerca de la suplementación con Omega 3 y sus efectos sobre la respuesta clínica en rinitis alérgica, se han llevado a cabo investigaciones en modelos animales como el realizado por Sawane y cols. demostrando que el aceite de linaza dietético, rico en ácido alfa-linolénico, redujo la inflamación alérgica a través de la producción eosinofílica de 15-HEPE inhibiendo la degranulación de los mastocitos y con ello la respuesta clínica en ratones.³⁷ Existe una posición controversial sobre el papel protector de la suplementación con omega 3 en el desarrollo de la rinitis alérgica con resultados variados^{38,39}. Nuestro estudio evaluó la respuesta clínica con mejoría de la sintomatología y de calidad de vida en ambos grupos, pero sin ser estadísticamente significativo respecto al grupo placebo.

Un estudio realizado por Van Gool y cols. evidenció en humanos que la suplementación con 100 mg de ácido linolénico en comparación con placebo no mostró efecto sobre los niveles séricos de inmunoglobulina E⁴⁰, lo mismo que sucedió en el presente estudio. La discrepancia entre los resultados obtenidos en modelos animales y humanos también es un tema recurrente en la literatura, ya que mientras en modelos animales se ha observado una mejora en la gravedad de las

alergias respiratorias y cutáneas con la suplementación de omega 3, en humanos los hallazgos han sido más variados y, en muchos casos, inconsistentes. No se han reportado estudios sobre el comportamiento de la IL-6 en pacientes con rinitis alérgica y su relación con la suplementación de ácidos grasos omega 3. Sin embargo, los estudios realizados en otras patologías han mostrado resultados variados. Por ejemplo, Freund Levi no observó efectos significativos en los niveles de IL-6 tras 6 meses de suplementación con omega 3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada⁴¹, mientras que en un estudio realizado por Bersch Ferreira y cols que incluyó a 364 pacientes con enfermedad cardiovascular, la ingesta de ácidos grasos omega 3 se asoció a disminución de los niveles de esta interleucina⁴². Los efectos del omega 3 sobre los eosinófilos en sangre fueron analizados en una revisión sistemática y metaanálisis realizados por Anandan ³⁸, estos resultados demuestran respuestas variables, sin generar un efecto significativo en el conteo de los mismos, una posible explicación para la diversidad de respuestas observadas en los estudios previos y en el presente trabajo podría ser la variabilidad en la dosis y la duración de la suplementación con estos ácidos grasos.

El presente estudio también mostró un buen perfil de seguridad con la dosis utilizada, lo que es un punto positivo y sugiere que el omega 3 es una opción segura para ser explorada en tratamientos a largo plazo. Sin embargo, dado que no se observó una mejora significativa en los parámetros evaluados, se sugiere que futuras investigaciones exploren el impacto de dosis más altas, tratamiento de mayor duración e incremento del tamaño muestral. Además, sería pertinente considerar el papel de factores como el tipo de sensibilización (alergenos estacionales o perennes), la edad de los pacientes y el perfil nutricional previo, que podrían influir en la respuesta al tratamiento.

Conclusiones

La administración de dosis altas EPA y DHA en los pacientes con rinitis alérgica moderada o grave sensibilizados a alérgenos perennes, aparentemente no genera efectos benéficos en la gravedad, en la calidad de vida ni en los marcadores de inflamación alérgica. Es necesario implementar futuras investigaciones para determinar sus efectos reales con dosis más altas, durante un periodo mayor de tiempo y establecer su beneficio en inmunonutrición referente a enfermedades alérgicas.

Fortalezas

Estudio de intervención, prolectivo aleatorizado y un seguimiento adecuado de los pacientes incluidos.

El estudio se realizó por los integrantes del servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Universitario de Puebla por lo que la metodología de trabajo fue uniforme.

Debilidades

El número de muestra de la población es limitado. Es necesario realizar ajustes en el tiempo de suplementación de omega 3.

Bibliografía

1. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100:576-582.
2. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Allergy*. 2009;64(1):123-148.
3. ECRHS. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996;9(4):687-695.
4. López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG, y colaboradores. Rinitis alérgica. En: Rivero-Yeverino D, Caballero-López C. Inmunoalergia para médicos de primer contacto. México: Editorial; 2021. Página 106-117.
5. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex*. 2015(3);196-201:196-201.
6. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2):65-76.
7. Watrapp A, Rieserfeld S, Burkett P, Kuchroo V. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation. *Immunol Rev*. 2018;286(1):53-73.
8. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 Suppl):S2-8.
9. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020; Vol 13(2):100080

10. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis: Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091
11. Liu B, Feng J, Hu S. The Role of Nasal Endoscopy in Allergic Rhinitis and House Dust Mite Sublingual Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):690- 696.
12. Kawauchi H, Yanai K, Wang D-Y, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):213
13. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 ;108(5):S147–334.
14. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child [Internet].* 2015;100(6):576–82.
15. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;6;13(1):1-21.
16. Mukhopadhyay R. Essential fatty acids: The work of George and Mildred burr. *J Biol Chem [Internet].* 2012; 287(42):35439–41.
17. Cunnane SC. Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? *Prog Lipid Res* 2003;42:544–68.
18. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:785-95.
19. Serhan CN and Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol* 2008;153 Suppl 1:S200-15.
20. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acid, inflammation, and inflammatory disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl 6):1505S-19S.

21. Saika A, Nagatake T, Kunisawa J. Host- and microbe-dependent dietary lipid metabolism in the control of allergy, inflammation, and immunity. *Front Nutr* [Internet]. 2019 [citado el 13 de agosto de 2023];6
22. Holinstat M, Boutaud O, Apopa PL, Vesci J, Bala M, Oates JA, Hamm HE. Protease-activated receptor signaling in platelets activates cytosolic phospholipase A2 α differently for cyclooxygenase-1 and 12-lipoxygenase catalysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:435-42.
23. Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr* 2009;101 Suppl 1:S1-45.
24. Majdalawieh A, Ro HS. PPAR γ 1 and LXR α face a new regulator of macrophage cholesterol homeostasis and inflammatory responsiveness, AEBP1. *Nucl Recept Signal* 2010;8:e004.
25. Camuesco D, Comalada M, Concha A, Nieto A, Sierra S, Xaus J, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of combined quercitrin and dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, in rats with DSS-induced colitis. *Clin Nutr* 2006; 25:466-6.
26. Mickleborough TD, Tecklenburg SL, Montgomery GS, Lindley MR. Eicosapentaenoic acid is more effective than docosahexaenoic acid in inhibiting proinflammatory mediator production and transcription from LPS-induced human asthmatic alveolar macrophage cells. *Clin Nutr* 2009; 28:71-7
27. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):786-92.
28. Huang F, Wei H, Luo H, Jiang S, Peng J. EPA inhibits the inhibitor of κ B α (I κ B α)/NF- κ B/muscle RING finger 1 pathway in C2C12 myotubes in a PPAR γ -dependent manner. *Br J Nutr* 2011; 105:348-356.
29. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap*. 2010 ;91.

30. Sioen I, van Lieshout L, Eilander A, Fleith M, Lohner S, Szommer A, et al. Systematic review on N-3 and N-6 polyunsaturated fatty acid intake in European countries in light of the current recommendations - focus on specific population groups. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(1):39–50.
31. Gómez CC, Lm BL, Loria KV. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutr Hosp.* 2011;26(2)
32. Dreßler M, Fussbroich D, Böhler L. Oil supplementation with a special combination of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids does not protect for exercise induced asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2020;13(1):1-10
33. Retraction. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. *Acta Paediatr.* 2012;101(8):891
34. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, et al. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2012 Aug;42(8):1206-16
35. Hoppenbrouwers T, Cvejić Hogervorst JH, Garssen J, Wichers HJ. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) in the prevention of food allergy. *Front Immunol.* 2019;10.
36. Armenta Morales, J. Suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3 en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alergenos perennes: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla [Internet], 2024. [citation.cited Jan. 23, 2025]; citation.available.from: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/21151>.
37. Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acid Dampens Allergic Rhinitis via Eosinophilic Production of the Anti-Allergic Lipid

Mediator 15-Hydroxyeicosapentaenoic Acid in Mice. *Nutrients*. 2019 Nov 22;11(12):2868

38. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2009 Jun;64(6):840-8.

39. Farchi S, Forastiere F, Agabiti N. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J*. 2003 Nov;22(5):772-80.

40. van Gool CJ, Thijs C, Henquet CJ, et al. Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis--a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):943-51

41. Freund-Levi Y, Hjorth E, Lindberg C et al. Effects of omega-3 fatty acids on inflammatory markers in cerebrospinal fluid and plasma in Alzheimer's disease: the OmegAD study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):481-90

42. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition*. 2017 May;37:30-36.

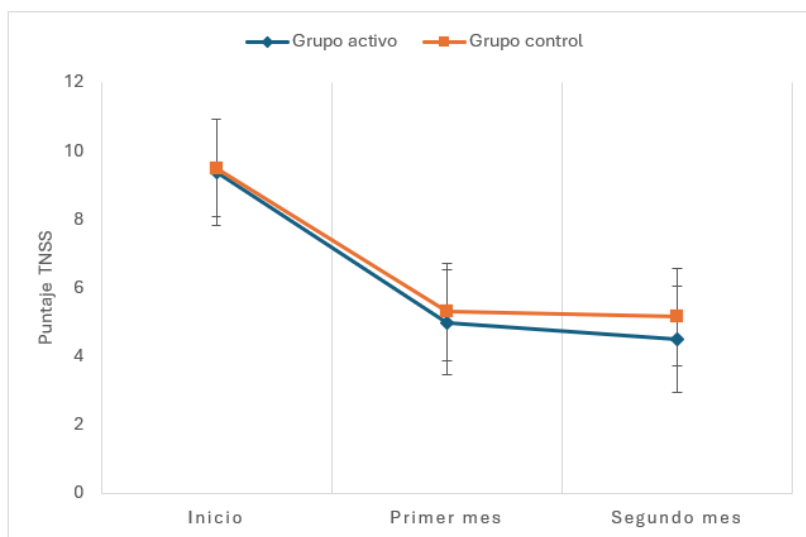
Anexos

Tabla 1. Puntuación total de síntomas nasales y cuestionario de calidad de vida en ambos grupos al inicio y al final del estudio.

Variable	Grupo activo	Grupo control	Valor p
Síntomas por TNSS iniciales Media \pm DE	9.37 \pm 3.20	9.5 \pm 2.07	0.9310
Síntomas por TNSS finales Media \pm DE	4.50 \pm 3.33	5.16 \pm 3.37	0.7202
Cuestionario de calidad de vida rinitis alérgica QRLQ inicial Media \pm DE	3.47 \pm 1.28	2.20 \pm 0.51	0.0309
Cuestionario de calidad de vida rinitis alérgica QRLQ final Media \pm DE	0.64 \pm 0.33	0.91 \pm 0.60	0.3251

p>0.05 es no significativo.

Gráfica 1. Puntuación total de síntomas nasales en ambos grupos al inicio, primer mes y segundo mes.



Gráfica 2. Cuestionario de calidad de vida en ambos grupos al inicio y al final del estudio.

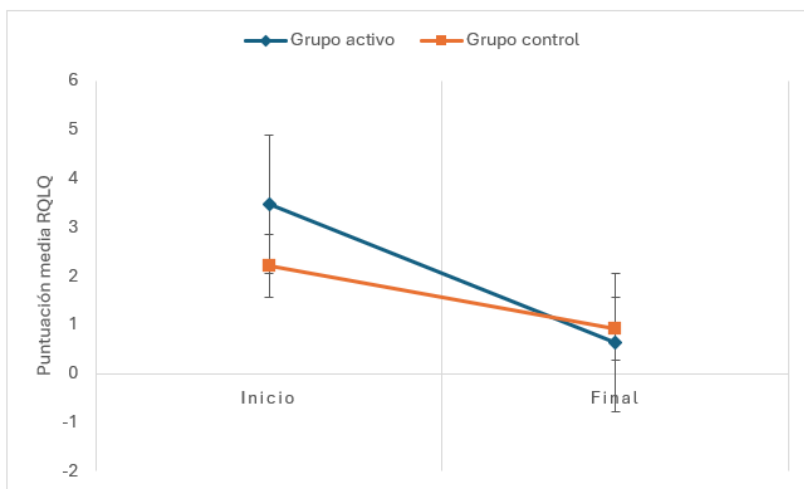


Tabla 2. Niveles séricos de inmunoglobulina E total, interleucina 6 y eosinófilos en sangre.

Variable	Grupo activo	Grupo control	Valor p
Inmunoglobulina E sérica total inicial Media \pm DE	167.01 \pm 132.46	207.96 \pm 149.77	0.5602
Inmunoglobulina E sérica total final Media \pm DE	139.36 \pm 108.40	163.86 \pm 95.90	0.6630
Interleucina 6 sérica inicial Media \pm DE	5.52 \pm 4.68	6.12 \pm 5.06	0.8251
Interleucina 6 sérica final Media \pm DE	4.03 \pm 1.96	3.26 \pm 2.38	0.5341
Eosinófilos en sangre iniciales Media \pm DE	179.50 \pm 130.04	396.66 \pm 226.06	0.0708
Eosinófilos en sangre finales Media \pm DE	182.50 \pm 155.26	206.66 \pm 225.80	0.225

p>0.05 es no significativo.

Autorización de impresión de tesis



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Oscar Alfredo Blas Hernández**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Efectos de la suplementación con dosis altas de omega 3: ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico en pacientes con rinitis alérgica”** desarrollada bajo la dirección de la **Dra. Daniela Rivero Yevevino** y el asesoramiento metodológico del **Dr. José Sergio Papaqui Tapia**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Alergia e inmunología clínica**.

Emite su voto aprobatorio:



En fe y en presencia
“Pensar bien, para vivir mejor”

H. Puebla de los Ríos, a 23 de Enero 2025

Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla