Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

“Suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3 en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo”

Tesis para obtener el diploma de:

Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica.

Presenta

Dra. Julinela Armenta Morales CVU: 1130573

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, enero 2024

Agradecimientos

Primeramente, gracias a Dios por darme la dicha de continuar mi preparación, y gracias a las personas que mas amo y por las cuales daría mi vida, mi familia.

Para mi mamá Aracely y papá José son el pilar más fuerte que tengo, en todo momento están en mis pensamientos gracias por todo su amor, y por siempre tener las palabras correctas para hacerme continuar.

Para mis dos hermanos J. Emanuel y J. Carlos que son la base de mi inspiración para día a día ser una mejor persona, una mejor profesionista, pero sobre todo una mejor hermana.

Para mi esposo Alejandro que tomo mi mano para no soltarme y que cada minuto estuvo presente en esta preparación, gracias por tu amor y sobre todo por tu comprensión, gracias por tu apoyo incondicional, gracias a ti, logre mi propósito, nuestro propósito, en todo momento tengo presente la frase ´´Hagamos que valga la pena´´.

A mis profesores a la Dra. Daniela por ser la mejor directora de tesis que pude haber tenido, gracias por su apoyo. A la Dra. Aida por ser la jefa comprensiva y por querernos tanto. Al Dr. Ríos, al Dr. Caballero y Dr. Papaqui por estar pendiente de nuestro aprendizaje día con día. A Yosahandi que más que una compañera es una hermana de residencia, amiga y confidente, gracias por estar a mi lado siempre y por todos los momentos de risas que vivimos. A mis compañeros Oscar y Natalia por su total compresión y su entusiasmo para ayudarnos.

A la química Erika por ser una amiga y siempre apoyarme en todo momento.

A mis amigos y resto de familiares que estuvieron presente cada minuto de mi vida alentándome para continuar.

Gracias por confiar en mí.

Índice

Índice 3
Tabla de abreviaturas 4
Resumen 5
Antecedentes generales. 6
Antecedentes específicos 9
Planteamiento del problema 11
Justificación. 11
Hipótesis. 12
Objetivos 13
Objetivo general 13
Objetivos específicos 13
Material y métodos 14
Discusión 16
Conclusiones 17
Fortalezas 17
Debilidades 17
Bibliografías. 18
Anexos 21

Tabla de abreviaturas

RA	Rinitis alérgica
DHA	Ácido docosahexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
IgE	Inmunoglobulina E

Resumen

Introducción. La rinitis alérgica es 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, así como aumento de costos por medicaciones y consultas.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación a dosis altas de omega 3, en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes.

Material y métodos. Estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron pacientes entre 12 a 65 años, con diagnóstico de rinitis alérgica, con resultados positivos a sensibilización a alérgenos perenes en pruebas cutáneas o IgE específica. Se dividieron en dos grupos con diseño doble ciego, el grupo placebo recibió tratamiento farmacológico (furoato de fluticasona 27.5 mcg cada 12 horas por dos meses), inmunoterapia subcutánea y placebo. Por otro lado, los pacientes del grupo activo recibieron la misma dosis de furoato de fluticasona, inmunoterapia subcutánea y omega 3 2266 mg diarios durante 8 semanas.

Resultados. Se incluyeron 22 pacientes, el grupo experimental incluyo 10 pacientes (45.45%), 8 mujeres, entre 15 y 61 años. El grupo control se integró por 12 pacientes (54.55%), 7 mujeres, entre 12 y 55 años. La edad promedio fue de 24 años (DE 14,4). La puntuación media inicial del cuestionario TNSS fue en el grupo activo de 6.40 y en el grupo control de 8.08. Después de la intervención el puntaje promedio fue de 3.30 y 3,67 respectivamente, existiendo mejoría clinica significativa en ambos grupos, mas no diferencia estadísticamente significativa entre ellos. El RQLQ, no se observó una diferencia significativa entre el tiempo inicial y el final en ambos grupos, ni en la comparación entre ellos

Conclusiones. La administración de EPA: 1340 mg DHA: 924 mg en los pacientes con rinitis alérgica persistente, aparentemente no desarrollan efectos benéficos en la gravedad ni en la calidad de vida. Es necesario intensificar los esfuerzos científicos para esclarecer sus efectos reales y alinear las directrices médicas en inmunonutrición referente a enfermedades alérgicas.

Antecedentes generales.

La rinitis alérgica (RA) se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina E, caracterizada por la tétrada rinitica: estornudos en salva, prurito nasal, rinorrea acuosa anterior y posterior o congestión, causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos, teniendo un alto impacto en la calidad de vida. Es un problema de salud pública a nivel mundial, se encuentra dentro de las primeras 10 causas más frecuentes de consulta en atención primaria, su prevalencia a nivel mundial de 15 a 25%, en algunos países hasta 40%, en México se reporta 5-48%; en el estado de Puebla de 15% en población escolar y en cuatro ciudades del norte de la República Mexicana de 24%. [1-3.]

En la fisiopatología de RA, la primera fase es de sensibilización, el antígeno tiene 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 + virgen Th0 diferenciándose a linfocitos Th2 los cuales secretan IL-5, IL,9 IL,13 e IL-4, esta última induce la síntesis de anticuerpos IgE específicos que se unen a receptores de alta afinidad (FCεRI) en células cebadas. La fase efectora temprana sucede en las primeras 3 horas de exposición al alérgeno en individuos sensibilizados, existiendo un puenteo de dos moléculas de IgE ancladas en la superficie de mastocitos y basófilos generando la liberación de mediadores preformados, principalmente histamina y triptasa, y mediadores lipídicos sintetizados de novo como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. En la fase tardía, posterior a 4 horas, existe una respuesta inflamatoria mediada por quimiotaxis celular, activación de eosinófilos, linfocitos T, basófilos, neutrófilos y monocitos, lo que genera más síntomas y cambios funcionales de la mucosa nasal. [3-4]

El fenotipo de RA se clasifica por medio de guías ARIA, rinitis alérgica y su impacto en el asma, como persistente, síntomas que aparecen más de 4 días por semana y durante más de 4 semanas o intermitente, síntomas que aparecen durante menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas. La gravedad de la RA se estadifica como leve o moderada/grave de acuerdo con la presencia o ausencia de cualquiera de las siguientes variables: 1) alteración del sueño, 2) deterioro de las

actividades diarias, ocio y/o deportes, 3) deterioro del rendimiento escolar o 4) síntomas molestos, la puntuación de 3 o 4 se asocia con deterioro significativo en la calidad de vida. [5]

El diagnóstico de RA se realiza considerando una historia detallada que se respalda por los hallazgos de la exploración física y se corrobora mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE sérica específica de alérgenos.[6]

Entre los numerosos métodos para medir los síntomas nasales tenemos las evaluaciones subjetivas como la puntuación total de síntomas nasales TNSS que evalúa cuantitativamente síntomas como rinorrea, congestión, prurito nasal, estornudos y despertares nocturnos, cada uno de ellos se califica con una escala de 0 a 3: cero indica que no hay síntomas, un punto para los síntomas leves que se toleran, dos para los síntomas molestos pero tolerables y tres para los síntomas graves difíciles de tolerar y que interfieren con la actividad diaria, se calcula sumando la puntuación de cada uno, con un total de 12 puntos. [7]

El cuestionario de calidad de vida en rinoconjuntivitis y rinitis alérgica evalúa la calidad de vida en el paciente con respecto a la repercusión de sus síntomas en sus actividades cotidianas, contiene 28 reactivos divididos en siete áreas: actividades, sueño, síntomas generales, problemas prácticos, síntomas nasales y/o oculares y estado emocional, calificando del 0 al 6 que tan frecuente se ve afectada su vida diaria obteniendo una media de los resultados, con posterior clasificación de la afección de la calidad de vida, leve 0-2, moderada 2.1-4, severa 4.1-6.[8]

Diversos factores de riesgo incrementan la presencia de enfermedades alérgicas dentro de ellos se encuentran exposiciones ambientales, estilo de vida, disbiosis, infecciones, contaminantes, ejercicio e higiene. Existen también influencias nutricionales con efectos inmunomoduladores como la vitamina D, los ácidos grasos poliinsaturados, los polifenoles y algunos aminoácidos de cadenas ramificada.[9]

Los ácidos grasos son los componentes básicos de todos los lípidos complejos dentro del cuerpo humano; por lo tanto, son fundamentales para varios procesos fisiológicos, se clasifican como esenciales porque el cuerpo no puede sintetizarlos, denominados ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) como el omega 6 (ácido linoleico) que puede tener efecto proinflamatorio y omega 3 (ácido

α-linolénico) que favorece mecanismos de homeostasis celular y amortigua las respuestas inflamatorias.[9]

Los LC-PUFAs, omega-3 se encuentran en el pescado, las nueces o los aceites de semillas, tienen efectos beneficiosos sobre las enfermedades metabólicas, alérgicas, reumatológicas y cardiovasculares compuestos por ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), tienen diversos efectos antiinflamatorios en el sistema inmune, bloquea la producción de interleucinas a través de la inhibición de la activación del factor de la transcripción nuclear NF-κB, suprime la inflamación mediada por inflamasomas NLRP3, en macrófagos disminuyen la secreción de IL-1β, TNF-α e IL-6 y promueven la diferenciación a macrófagos tipo 2, también induce directamente diferenciación de células T reguladoras CD4+ CD25+, incrementan la capacidad fagocítica, así como la producción de especies reactivas de oxígeno, tiene efecto inhibidor sobre la proliferación y migración de eosinófilos, disminuye la IL-17 en niños asmáticos e incrementan la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10.[10]

En la respuesta alérgica en la fase de sensibilización los LC-PUFAs actúan en células dendríticas inhibiendo expresión de MHC-II, la activación de CD86 a través de TLR4, la expresión de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 y CD86) y la producción de citoquinas inflamatorias IL-6 e IL-12, impidiendo así la activación de células T, evitando síntesis de IL-4, IL-13 e incrementando producción de IL-10 y TGF-γ.

En la fase efectora inhibe la degranulación de células cebadas, disminuye los niveles de histamina y leucotrieno B4, también reduce concentraciones plasmáticas de tromboxanos, prostaciclinas que presentan efectos proinflamatorios, aumentan la producción de prostaglandina E3, tromboxano A3 y leucotrieno B5 que tienen un menor efecto proinflamatorio, además también se identificó la síntesis de mediadores lipídicos antinflamatorios, pro resolución derivados de EPA y DHA, como maresinas, protectinas y resolvinas este último utilizado diferentes receptores como chemR23, BLT1, GPR32 y ALX.[11-12]

Antecedentes específicos

Dentro de los elementos relacionados con la severidad de las enfermedades alérgicas se ha descrito la baja ingesta de LC-PUFAs específicamente omega 3, demostrando los efectos antiinflamatorios y antialérgicos.[12]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recomienda una dosis diaria entre 250 mg y 500 mg de EPA y DHA/día para personas adultas sanas y establecen como dosis máxima segura hasta 3000 mg/día. En el mundo la dosis ingerida de LC-PUFAs se encuentra por debajo de lo requerido, por ello, los suplementos nutricionales y los alimentos enriquecidos pueden convertirse en fuentes importantes de omega 3. Existe un test de índice de omega 3 que evalúa el porcentaje de EPA y DHE en membranas de eritrocitos considerando como aceptable valor mayor de 7.5% sin embargo muy poco usado por su alto costo. En estados del norte de México se reportó en pacientes mayores de 18 a 24 años un consumo bajo de omega 3 semanal de 1269.8 mg.[13] Se menciona en la literatura que las dosis bajas de omega 3 son menor de 1100 mg/ día y dosis altas de omega 3 por arriba de 2160 mg/día. Existe la evidencia de que la ingesta constante de omega 3 se asocian con un menor riesgo de padecer enfermedades crónicas e inflamatorias como alérgicas, reumatológicas y cardiológicas.[14]

Predominantemente DHA y EPA no causan efectos secundarios importantes, dentro de los efectos leves la mayoría son de tipo digestivo (distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico, náuseas, vómito), cefalea, son muy poco frecuentes y aparecen en un 4,9% de los pacientes.[15]

Existen pocos casos de reacciones adversas severas asociados a una ingesta mayor de 6900 mg/día, la epistaxis y hemorragia gastrointestinal son muy poco frecuentes, por ejemplo, en pacientes con enfermedades cardiovasculares y en quienes ingieren anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios se ha reportado un aumento en el tiempo de sangrado por reducción en la agregación plaquetaria debido a una menor formación de TXA_2 y factor activador de plaquetas.[16]

Se han realizado estudios aleatorizados con consumo de omega 3 en niños de 7 a 18 años con dosis de 2400 mg/día durante 12 semanas, sin presentar cambios bioquímicos fuera de su percentil para la edad en perfil de lípidos.[17]

En ensayos clínicos aleatorizados sobre la ingesta de omega-3 durante el embarazo a dosis de 800 mg de DHA y 100 mg de EPA se concluyó que existe una asociación protectora entre una mayor ingesta materna de omega 3 y la incidencia de síntomas de enfermedades alérgicas en la descendencia.[18]

En pacientes con asma inducida por ejercicio con una dosis de suplementación de omega 3 en sujetos de 10 a 45 años a dosis de EPA 710 mg, DHA 161 mg con placebo compuesto por 500 mg de aceite de oliva no se observaron beneficios.[18]

Sin embargo existen otros estudios con dosis más elevadas con evidencia de beneficios. Se realizó 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 durante 38 semanas consecutivas, fueron evaluados con cuestionario de prueba de control de asma infantil ACT, así como función pulmonar, presentando mejoría significativa en ambas con un intervalo de confianza de 95%.[19]

La suplementación con ácidos grasos polinsaturados 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 DHA de 4000 mg diarios durante 8 semanas en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica presentan una mejoría clínica significativa evaluada mediante el índice SCORAD (puntuación de gravedad de la dermatitis atópica).[20]

Planteamiento del problema

¿En pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes, la suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3 es segura y está relacionada con una mejoría clínica y de la calidad de vida?

Justificación.

La rinitis alérgica es 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, así como aumento de costos por medicaciones y consultas. Existe evidencia de mejoría clínica en enfermedades alérgicas con suplementación de omega 3, sin embargo, en nuestro país la información es nula.

Este estudio pretende determinar la mejoría clínica y de la calidad de vida de pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes con suplementación a dosis altas con omega-3, atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

Hipótesis.

Hipótesis alterna: Los pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes y suplementación con omega 3, presentarán cambios en la severidad de sus síntomas y mejoría en la calidad de vida.

Hipótesis nula: Los pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes y suplementación con omega 3, no presentaran cambios en la severidad de sus síntomas ni mejoría en la calidad de vida.

Objetivos:

Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación a dosis altas de omega 3, en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes.

Objetivos específicos

Estimar la eficacia de suplementación a dosis altas de ácidos grasos omega 3 en los pacientes con RA persistentes sensibilizados a alérgenos perennes mediante la comparación del estado basal y estado clínico al final del seguimiento, evaluados con la escala TNSS.

Estimar el impacto de suplementación a dosis altas de ácidos grasos omega 3 en la calidad de vida de los pacientes con RA persistentes sensibilizados a alérgenos perennes mediante la comparación del índice RQLQ del estado basal en comparación con el resultado obtenido al final del seguimiento.

Evaluar la seguridad de suplementación a dosis altas de ácidos grasos omega 3 en pacientes con RA persistente sensibilizados a alérgenos perennes mediante la comparación de las reacciones adversas atribuibles a la suplementación a dosis altas de omega 3 según propuesta de la FDA.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron pacientes de 12 a 65 años, que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, durante el periodo de octubre 2022 a agosto 2023, con diagnóstico de rinitis alérgica, con fundamento en guías ARIA y resultados positivos a sensibilización a alérgenos perenes 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 27.5 mcg cada 12 horas por dos meses), inmunoterapia subcutánea y placebo. Por otro lado, los pacientes del grupo activo recibieron la misma dosis de furoato de fluticasona, inmunoterapia subcutánea y omega 3 2266 mg diarios 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 = graves que interfieren con el sueño o actividades. Y 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.

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

El análisis de diferencias y relaciones de las proporciones se estimó mediante t de Student para grupos relacionados considerando un valor de significancia < 0.05

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 2022/058. A todos los participantes

se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo su consentimiento y asentimiento informado por escrito, previo a su inclusión.

Resultados

Se incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes. El grupo experimental incluyo 10 pacientes (45.45%), 8 mujeres, entre 15 y 61 años. El grupo control se integró por 12 pacientes (54.55%), 7 mujeres, entre 12 y 55 años. La edad promedio fue de 24 años (DE 14,4). Se excluyó un paciente del grupo experimental por presentar epigastralgia como efecto adverso a la ingesta de los omega 3. **Tabla 1**

Respecto a la gravedad de la enfermedad la puntuación media inicial del cuestionario TNSS fue en el grupo activo de 6.40 y en el grupo control de 8.08. Después de la intervención el puntaje promedio fue de 3.30 y 3,67 respectivamente, existiendo mejoría clinica significativa en ambos grupos, mas no diferencia estadísticamente significativa entre ellos, p = 0.2 **Tabla 2**

En cuanto a la de calidad de vida, evaluada mediante el RQLQ, no se observó una diferencia significativa entre el tiempo inicial y el final en ambos grupos, ni en la comparación entre ellos. La puntuación media inicial en grupo activo fue de 2.18 y en el grupo placebo de 2.36, al concluir el estudio se obtuvo una puntuación media de 1.32 y 1.37 respectivamente. **Tabla 2**

Discusión

En los últimos años se han realizado algunos estudios acerca de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en enfermedades alérgicas, esto con el objetivo de observar el comportamiento de estas patologías después de la intervención, sin embargo, no existe alguno acerca de la rinitis alérgica en nuestro país. [20,21]

En el presente estudio no se encontró mejoría significativa en los síntomas nasales ni en la calidad de vida de los pacientes, evaluados con los cuestionarios TNSS y RQLQ respectivamente, después de la suplementación con 2.266 g de omega 3 (EPA: 1340 mg DHA: 924 mg).

Los resultados de los estudios que se han realizado son controvertidos. Mientras que en modelos murinos se ha mostrado mejoría en la gravedad de la alergia respiratoria y cutánea, los resultados en humanos varían, por ejemplo, en el estudio realizado por Dresler y cols. en pacientes asmáticos no se observa mejoría significativa de la función pulmonar (FEV1) después de la suplementación durante 4 semanas con 1.190 g por día de omega 3 vs placebo, lo que es consistente con el presente estudio.[18] Por otro lado un estudio realizado en niños asmáticos entre 7 y 10 años con una dosis de 1000 mg de omega 3 durante 38 semanas consecutivas mostró una mejoría en la prueba de control de asma (ACT).[19] No obstante existen estudios que respaldan su papel protector para el desarrollo de alergias al suplementarse en la infancia temprana con 650 mg de aceite de pescado (280 mg DHA y 110 mg EPA) durante 6 meses. Con lo anterior se evidencia la heterogeneidad de los resultados, misma que podría depender de la dosis y el tiempo de la suplementación. [22]

En el estudio se demostró un buen perfil de seguridad para la dosis utilizada de omega 3, por lo que consideramos necesario realizar nuevos estudios incrementando la dosis, el tiempo de suplementación y la población de estudio.

Conclusiones

La administración de EPA: 1340 mg DHA: 924 mg en los pacientes con rinitis alérgica persistente, aparentemente no desarrollan efectos benéficos en la gravedad ni en la calidad de vida. Es necesario intensificar los esfuerzos científicos para esclarecer sus efectos reales y alinear las directrices médicas 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

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

Bibliografías.

1. -Lòpez-Garcìa AI, Sacre-Hazouri JA, Stone-Aguilar H. Rinitis alérgica. En: Lozano, Del Rio, Zacre, Ortega. Alergia asma e inmunología clínica en pediatría. Segunda edición. México: Editorial;2019. Página 89-102.
2. -Lòpez-Garcìa AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG, et al. Rinitis alérgica. En: Rivero-Yeverino D, Caballero-López C. Inmunoalergia para médicos de primer contacto. México: Editorial; 2021. Página 106-117.
3. -Passali D, Cingi C, Staffa P, et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. Asia Pac Allergy.2018; 25(1):1-15
4. -Mancilla-Hernández E, Barnica R, González-Solórzano E, et al. Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicano. Un estudio multicéntrico. Rev Alerg Mex. 2021;68(2):101-111.
5. -Jung S, Lee SY, Yoon J, et al. Risk Factors and Comorbidities Associated with the Allergic Rhinitis Phenotype in Children According to the ARIA Classification. Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12(1):72-85.
6. -Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. Nat Rev Dis Primers. 2020; 36(1):1-17.
7. - 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.
8. -Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, et al. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(4):843-845.
9. -Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. Allergy. 2019;74(8):1429-1444.
10. -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.

11.-Hoppenbrouwers T, Cvejić Hogervorst JH, Garssen J, et al. Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) in the Prevention of Food Allergy. Front Immunol. 2019;22;(10):1118.
12.-Saika A, Nagatake T, Kunisawa J. Host- and Microbe-Dependent Dietary Lipid Metabolism in the Control of Allergy, Inflammation, and Immunity. Front Nutr. 2019; 10;(6):2-23
13.-Rubí Vargas M, González Lomelí D, Terrazas Medina et al. Consumption of omega- 3 fatty acids and depressive symptoms in college students from Sonora, Mexico. Nutr Hosp. 2015;1;32(4):1-21.
14.- Ácidos grasos omega-3. Nih.gov. [Internet]. [Consultado 2022 Oct 10]. Disponible en: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/.
15.-Caballero R, Gómez R, Núñez L, et al. Farmacología de los ácidos grasos omega-3. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6(4):3D-19D.
16.-Anthony J. Busti MD. El mecanismo de como los ácidos grasos omega 3, aceite de pescado, podrían aumentar el riesgo de sangrado. Evidence-based medicine consult. [Internet]. [Consultado 1 oct 2022]. Disponible en: https://www.ebmconsult.com/articles/fish-oil-omega-3-fatty-acids-epa-dha-lovaza-platelet-inhibition-bleeding-risk-mechanism.
17.-Katrenčíková B, Vaváková M, Waczulíková I. Lipid Profile, Lipoprotein Subfractions, and Fluidity of Membranes in Children and Adolescents with Depressive Disorder: Effect of Omega-3 Fatty Acids in a Double-Blind Randomized Controlled Study. Biomolecules. 2020;8(10):1427.
18.-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
19.-Retraction. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. Acta Peadiatr. 2012;101(8):891

20. -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.
21. Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. junio de 2011;19(3):224–8.
22. 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

Anexos

Tabla 1. Datos demográficos de ambos grupos de pacientes.

Variable	Grupo activo (n=10)	Grupo placebo (n=12)	Valor de p
Edad			
Rango	15-61 años	12-55 años	NS
Media ± DE	31.5 ± 15.1	27.4 ± 14.3	
Sexo			
Femenino	8	7	
Masculino	2	5	NS

P>0.05 es no significativo

Tabla 2. Síntomas nasales y cuestionario de calidad de vida en ambos grupos al inicio y al final del estudio.

Variable	Grupo activo	Grupo placebo	Valor P
Síntomas por TNSS iniciales Media ± DE	6.40 ± 3.17	8.08 ± 3.31	0.76
Síntomas por TNSS finales Media ± DE	3.30 ± 2.94	3.67 ± 3.65	0.2
Cuestionario de calidad de vida rinitis alérgica QRLQ inicial Media ± DE	2.18 ± 1.46	2.36 ±1.42	0.226
Cuestionario de calidad de vida rinitis alérgica QRLQ final Media ± DE	1.33 ± 0.88	1.37 ± 1.37	0.082

P>0.05 es no significativo

Autorización de impresión de tesis.

BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA 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 de la alumna ***Julinela Armenta Morales****, manifiesta que después de haber revisado su tesis:* ***"Suplementación con dosis altas de ácidos grasos omega 3 en pacientes con rinitis alérgica persistente sensibilizados a alérgenos perennes: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo"*** *desarrollada bajo la dirección de la* ***Dra. Daniela Rivero Yeverino*** *y 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 candidata a obtener el Diploma de la Especialidad en: ***Alergia e Inmunología Clínica.***

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 20 de diciembre 2023

Dr. Fernando Navarro Tovar
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla