



Universitat de les Illes Balears

Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia

Memòria del Treball de Fi de Grau

Efectividad del uso de Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga n-3 en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

José Luis Antequera Alaminos

Grau de Infermeria

Any acadèmic 2018-19

DNI de l'alumne: 43182062E

Dra. Sonia Martínez Andreu.
Departament d'Infermeria i Fisioteràpia.

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>

Paraules clau del treball:

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII); AGPICL n-3; Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Microbiota Gastrointestinal.

RESUMEN.

Introducción. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología idiopática que engloba dos formas de presentación: la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) que cursan con periodos de remisión y exacerbación. Entre los tratamientos que se usan para hacer remitir los síntomas o aumentar los periodos de latencia se encuentran los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPICL n-3), que además tener efectos antiinflamatorios también tienen regulan la microbiota, uno de los muchos factores etiológicos de la EII.

Objetivos. El objetivo general de este trabajo es determinar la efectividad que tienen los AGPICL n-3 en los pacientes con EII, teniendo en cuenta las características antiinflamatorias de la molécula y la de regulación de la flora intestinal.

Metodología. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PUBMED y Cell.

Resultados. Se exponen los resultados de la búsqueda de forma descriptiva y se dispone de anexos con un resumen de cada artículo, fecha de publicación y autores, así como tipo de estudio y objetivación de su evidencia científica.

Discusión. Los AGPICL n-3 demuestran tener propiedades antiinflamatorias pero los resultados en ensayos clínicos con pacientes con EII no son concluyentes. Otros datos sugieren que la microbiota de los pacientes con EII se encuentra alterada y que los AGPICL n-3 podrían generar beneficios a este nivel.

Conclusiones. La evidencia actual no apoya el uso de AGPICL n-3 preventivo o resolutorio de la EII. No obstante, sería interesante realizar nuevos estudios con mejores diseños e investigando la relación del trinomio AGPICL n-3, microbiota y EII.

Palabras clave.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII); AGPICL n-3; Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Microbiota Gastrointestinal.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	5
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	6
4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	8
4.1 Resultados de la primera búsqueda bibliográfica.....	8
4.2 Resultados de la segunda búsqueda bibliográfica.....	9
4.3 Resultados de la tercera búsqueda bibliográfica.....	10
4.4 Resultados de la cuarta búsqueda bibliográfica.....	11
5. DISCUSIÓN.....	13
6. CONCLUSIONES.....	23
7. BIBLIOGRAFÍA.....	24
8. ANEXOS.....	28
8.1 Anexo 1. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la primera búsqueda bibliográfica.....	28
8.2. Anexo 2. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la segunda búsqueda bibliográfica.....	34
8.3. Anexo 3. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la tercera búsqueda bibliográfica.....	35
8.4. Anexo 4. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la cuarta búsqueda bibliográfica.....	38

1. INTRODUCCIÓN.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es una entidad patológica dividida en dos formas principales: La Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), ambas relacionadas con la inflamación crónica del tracto gastrointestinal asociadas con una gran morbilidad, representando un problema de salud a nivel mundial (Schwanke, Marcon, Bento y Calixto, 2016). La EII está causada por múltiples factores entre los que caben destacar tanto factores genéticos del paciente, como ambientales y relacionados con los microbios (Wlodarska, Kostic, y Xavier, 2015).

Los síntomas mediante los cuales se expresa la enfermedad de forma más habitual son mediante pérdida del apetito, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal, reflujo de mucosidad a través del ano, sangrado y dilatación intestinal que conduce a la apertura de la pared intestinal. Actualmente, la primera línea de tratamiento para la enfermedad son los aminosalicilatos como la sulfasalazina, mesalamina, olsalazina y balsalazina, que son capaces de inducir la remisión, únicamente actuando sobre la sintomatología. Otro tratamiento utilizado de forma frecuente en la EII son los corticoesteroides como la prednisona y prednisolona, los cuales han supuesto una considerable reducción de las tasas de mortalidad. Sin embargo, en las últimas décadas también se han empezado a desarrollar y utilizar en el tratamiento de la EII anticuerpos monoclonales como infliximab, con eficacia probada a través de ensayos clínicos aleatorizados (Schwanke *et al.*, 2016). Además de estos tratamientos convencionales, ciertos estudios indican que podría ser beneficioso el uso de aceite de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) como los omega-3 (n-3) en la patología a pesar de que los resultados son controvertidos aunque, de hecho, existe una relación entre el consumo de un ratio elevado de ácidos grasos omega-6 (n-6) en detrimento de n-3 y el aumento de la incidencia de la UC (Scaioli, Liverani, Belluzzi, 2017).

Los n-3 son los componentes mayoritarios de los aceites de pescado ricos en omega-3 de los cuales se ha visto que poseen propiedades antiinflamatorias en diversas enfermedades que cursan con inflamación crónica, gracias a su intervención en la regulación de la respuesta tanto inmunológica como inflamatoria (Scaioli *et al.*, 2017). En este aspecto, los n-3 parecen ejercer su función gracias a la formación de metabolitos

oxigenados derivados del ácido docosahexaenoico (DHA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA) denominados resolvinas, protectinas y maresinas. Éstos inhiben la migración de leucocitos y neutrófilos, lo que se asocia a una reducción en la secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de dichas células y, además aumentan la actividad fagocítica (Schwanke *et al.*, 2016).

Otro aspecto a tener en cuenta en la EII es la relación entre la microbiota del paciente, entendiéndose como todos los seres microscópicos que habitan nuestro tracto digestivo (virus, bacterias y otros micro-eucariotas) y la enfermedad, la cual parece hallarse en disbiosis tanto en la UC como en la EC. Algunas de las funciones que nos ayudan a realizar dichos microorganismos son la absorción de micronutrientes como las vitaminas (B₁, B₂, B₅, B₆ y B₉), así como mejorar la absorción extracción de nutrientes de la dieta. Dentro de la microbiota, consideramos algunas especies “buenas”, o más correctamente “beneficiosas”, gracias a que son productoras de ácido graso de cadena corta denominado ácido butírico (butirato) que induce la diferenciación de células T reguladoras en la mucosa intestinal que son críticas para la resolución de la inflamación y promueve el funcionamiento correcto de la barrera epitelial intestinal y, por ende, disminuye el contacto de los microorganismos con el sistema inmunitario. Por otra parte, existen especies consideradas como perjudiciales porque generan productos proinflamatorios, como las especies productoras de ácido sulfhídrico (H₂S). Éstas últimas se encuentran sobretodo en el tracto gastrointestinal de personas cuya dieta es rica en carnes y otros alimentos que estimulan la liberación de ácidos biliares (Wlodarska *et al.*, 2015).

En resumen, la función beneficiosa de los AGPICL n-3 se debe a su potencial de inhibición de los productos proinflamatorios procedentes de AGPICL n-6, síntesis de eicosanoides antiinflamatorios y otros lípidos bioactivos que resuelven el proceso inflamatorio (Scaiola *et al.*, 2017). Pero no acaba ahí, puesto que se ha observado que además, los ácidos grasos n-3 también influyen la microbiota, aumentando las especies productoras de butirato que juegan un papel fundamental para la resolución de la inflamación (Watson *et al.*, 2017).

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.

Objetivo general.

- Determinar la efectividad de los suplementos de omega-3 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos específicos.

- Investigar sobre la eficacia de los AGPICL omega-3 como moléculas con propiedades antiinflamatorias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- Examinar las implicaciones de la suplementación con n-3 sobre la microbiota de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Para realizar este trabajo con el fin de cumplir los objetivos fijados, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos:

- Buscadores de datos específicos clínicos: Pubmed/Medline, CellPress, Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL).

Para ello se han utilizado los descriptores dispuestos en la *tabla 2* con las combinaciones de estos y los respectivos *booleanos* que pueden verse en las *tablas 3, 4, 5 y 6*.

Tabla 2. Descriptores.

Palabra Clave	Descriptores en inglés	Descriptor en castellano
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Inflammatory Bowel disease	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Ácidos grasos Omega-3	Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids	Ácidos grasos poliinsaturados omega-3
Colitis ulcerosa	Ulcerative Colitis	Colitis Ulcerosa
Enfermedad de Crohn	Crohn's Disease	Enfermedad de Crohn
Microbiota	Gastrointestinal Microbiome	Microbioma Gastrointestinal

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo entre el día 21 de febrero y 20 de abril de 2019 teniendo como idioma de referencia el inglés y castellano, seleccionándose los artículos en función del título, resumen, conclusiones y discusión y tras una lectura intensiva del mismo en diferentes etapas que se irán detallando en el presente punto.

La **primera búsqueda** de artículos tenía como objetivo la selección de ensayos clínicos relacionados con el tratamiento de diferentes aspectos de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) mediante la suplementación de ácidos grasos omega-3 (AG n-3). La misma, se ha llevado a cabo en la base de datos de PUBMED y Cochrane Controlled Register of Trials, cuya combinación de descriptores y booleanos junto con los límites aplicados a la búsqueda han sido los que pueden observarse en la *tabla 3*.

La **segunda búsqueda** de artículos se ha llevado a cabo en la base PUBMED cuyo objetivo era conseguir diferentes tipos de artículos como revisiones de la literatura para clarificar o definir algunos conceptos y/o justificar ciertas hipótesis de los ensayos previamente encontrados. La combinación de descriptores y booleanos junto con los límites aplicados a la búsqueda han sido los que pueden observarse en la *tabla 4*.

La **tercera búsqueda** de artículos se ha llevado a cabo a fecha de 18 de Abril de 2019 en la base de artículos de CellPress. El objetivo de esta era incluir artículos relacionados con descubrimientos e hipótesis recientes acerca de la etiopatogenia de la enfermedad para tener una visión más amplia y refutar ciertos puntos de la discusión. La combinación de descriptores y booleanos junto con los límites aplicados a la búsqueda han sido los que pueden observarse en la *tabla 5*.

Finalmente, la **cuarta búsqueda bibliográfica** de artículos se ha llevado a cabo a fecha 19 de abril en la base de datos de PUBMED. El objetivo de esta ha sido incluir artículos que trataran la EII teniendo en cuenta la implicación de la microbiota en el desarrollo y como posible vía de intervención. La combinación de descriptores y booleanos junto con los límites aplicados a la búsqueda pueden observarse en la *tabla 6*.

4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

4.1 Resultados de la primera búsqueda bibliográfica.

Tras la primera búsqueda bibliográfica se hallaron 29 resultados los resultados de los cuales tras leer los títulos, se seleccionaron un total de 21. El segundo paso fue leer el abstract y los resultados y/o discusión y/o conclusiones de los 21 preseleccionados, y hacer una segunda selección de artículos que se estudiaron de forma intensiva (lectura completa) para finalmente incluirlos en la revisión de la literatura. En resumen, de la primera búsqueda bibliográfica se utilizaron 10 artículos en el punto de “resultados de la búsqueda bibliográfica” y “discusión”. En el *anexo 1* se puede encontrar un pequeño resumen de cada uno de los estudios de la primera búsqueda bibliográfica incluidos en el presente trabajo.

Tabla 3. Combinaciones de descriptores y booleanos en la primera búsqueda bibliográfica.

Descriptores	(Inflammatory Bowel Disease) AND omega 3
Base de datos	PUBMED
Filtros activados	Clinical trial
Encontrados	29
Preseleccionados por título	21
Preseleccionados por abstract/resultados/discusión	13
Seleccionados definitivos	10
Criterios de inclusión	Ensayos clínicos o casos control en los que se utilizasen n-3 en tratamiento monoterápico o en coadyuvancia.
Criterios de exclusión	Revisiones de la literatura o estudios experimentales con preparados en los que los n-3 no eran la molécula activa principal.

Los motivos por los que no se incluyeron ciertos artículos en las dos últimas fases de filtrado se debió a motivos diversos como referencias a datos no publicados previamente por el propio grupo de estudio de uno de los artículos, muestras demasiado

heterogéneas y desequilibradas o por que en los estudios se utilizaban varios suplementos con moléculas activas y era imposible discernir si los resultados obtenidos provenían de uno de los dos suplementos o de ambos y por ello se requerían “futuros estudios” para determinar la funcionalidad real de los n-3.

Las características de los artículos que han sido incluidos son las siguientes. Tenían que ser ensayos clínicos en los que se intentase demostrar la efectividad de los n-3 en algún aspecto de la enfermedad inflamatoria intestinal por si solo o bien en coadyuvancia con tratamientos regulares con muestras homogéneas, tanto pediátricas como en adultos. No se aplicaron filtros de idioma ni se consideró necesario el acceso al documento completo.

En cuanto a los límites por fecha de publicación no se aplican por dos motivos: (1) escasez de ensayos clínicos en los últimos 10 años y (2) porque puede ser interesante para esta revisión observar de qué forma han evolucionado las recomendaciones del uso de estos suplementos en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) para formular una hipótesis al respecto.

Finalmente, se han incluido 10 artículos, todos ellos ensayos clínicos, 5 de los cuales fueron ensayos clínicos simples y los otros 5 fueron a doble ciego con un grupo control al que se le administró un placebo.

4.2 Resultados de la segunda búsqueda bibliográfica.

Para la selección de los artículos en esta segunda búsqueda bibliográfica se ha seguido la misma secuencia de pasos que en la primera búsqueda.

Tabla 4. Combinaciones de descriptores y booleanos en la segunda búsqueda bibliográfica.

Descriptores	(Inflammatory Bowel Disease) AND omega 3
Base de datos	PUBMED
Filtros activados	Review; Free Full Text; Fecha de publicación < 5 años.
Encontrados	12
Preseleccionados por título	6
Preseleccionados por abstract/resultados/discusión	6

Seleccionados definitivos	3
Criterios de inclusión	Revisiones de la literatura cuyo tema fundamental fuese la implicación de los omega-3 en los mecanismos inflamatorios.
Criterios de exclusión	Revisiones de la literatura que contestaban la misma pregunta que se pretende contestar con el presente trabajo.

Los motivos por los que no se incluyeron algunos artículos en las diferentes etapas fue porque contestaban la pregunta que tratamos de contestar nosotros mismos, por hablar solo de uno de los descriptores o por no hablar de ninguno de ellos.

El conjunto de artículos seleccionados en esta búsqueda fueron 3 revisiones de la literatura.

Un resumen de los artículos utilizados se puede leer en el *anexo 2*.

4.3 Resultados de la tercera búsqueda bibliográfica.

Para la selección de los artículos de la tercera búsqueda bibliográfica se ha seguido la misma secuencia de pasos que en la primera y segunda búsqueda.

Tabla 5. Combinaciones de descriptores y booleanos en la tercera búsqueda bibliográfica.

Descriptores	Inflammatory Bowel Disease (Title, Abstract or Keywords).
Base de datos	CellPress
Filtros activados	Artículo; Fecha de publicación < 5 años.
Encontrados	84
Preseleccionados por título	11
Preseleccionados por abstract/resultados/discusión	6
Seleccionados definitivos	6
Criterios de inclusión	Artículos relacionados con la EII de cualquier tipología y relacionados con el microbioma.

Criterios de exclusión	Artículos que se centraran en patologías diferentes a la EII o centrados en la EII pero cuyo tema principal eran mecanismos bioquímicos sin relevancia para el desarrollo del presente estudio.
-------------------------------	---

Los artículos incluidos en la discusión procedentes de esta búsqueda debían tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, y no únicamente otros tipos de enfermedades inflamatorias crónicas. Por ello se seleccionaron artículos uno relacionado con el viroma y el resto sobre el microbioma. El motivo por los que fueron excluidos el resto de los artículos encontrados se debe a que no eran lo suficientemente específicos para el trabajo desarrollado por tratar enfermedades inflamatorias diferentes a la enfermedad inflamatoria intestinal, por centrarse en los mecanismos biológico-moleculares de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal y/o no tener relación con el microbioma.

De los 6 trabajos que se utilizaron 2 fueron revisiones de la literatura, 2 más ensayos clínicos con pacientes y otros 2 fueron ensayos con modelos animales. Un resumen de los artículos utilizados se puede leer en el *anexo 3*.

4.4 Resultados de la cuarta búsqueda bibliográfica.

Para la selección de los artículos de la cuarta búsqueda bibliográfica se ha seguido la misma secuencia de pasos que en la primera, segunda y tercera búsqueda.

Tabla 6. Combinaciones de descriptores y booleanos en la cuarta búsqueda bibliográfica.

Descriptores	Omega-3 AND Gut Microbiota
Base de datos	PUBMED
Filtros activados	Ensayos clínicos, revisiones de la literatura y casos control
Encontrados	60
Preseleccionados por título	15
Preseleccionados	por 9

abstract/resultados/discusión	
Seleccionados definitivos	3
Criterios de inclusión	Artículos de cualquier tipología que demostraran la implicación de los AGPICK n-3 sobre la microbiota de pacientes con EII o, en su defecto, sujetos sanos.
Criterios de exclusión	Artículos que explicaran la implicación de los omega-3 en la microbiota de paciente con enfermedades distintas a la EII. Tampoco se tuvieron en cuenta artículos que no trataran la microbiota sin relación a n-3.

Los artículos que han sido utilizados para el desarrollo de la discusión debían corresponder a artículos que demostraran experimentalmente o bien en forma de revisión bibliográfica los efectos que tienen los n-3 en la microbiota intestinal de sujetos tanto enfermos como sanos relacionados con funciones inflamatorias, con una fecha de publicación no superior a 5 años.

El resto de los artículos fueron descartados por tratar la influencia de los omega-3 sobre la microbiota intestinal pero en relación con patologías diferentes a la inflamatoria como por ejemplo enfermedades psiquiátricas, hepáticas... De ésta última búsqueda se extrajeron 3 artículos: 1 ensayo clínico simple con pacientes, 1 caso control de un paciente de 45 años y una revisión de la literatura.

Un resumen de los artículos utilizados se puede leer en el *anexo 4*.

Antes de finalizar este apartado, es importante añadir que los niveles de evidencia de los artículos seleccionados se pueden observar en los anexos del final del trabajo, en el subapartado donde se especifica el tipo de estudio del que se trata. En resumen, 4 artículos presentaron un nivel de evidencia 1++, 10 presentaron nivel 1+, 4 más fueron clasificados con nivel 1- y 1 con nivel 2+ según los niveles de evidencia SIGN. Finalmente, otros 3 artículos no fueron clasificados debido a que son estudios realizados con animales sin extrapolar a la población, no contemplados en dicha clasificación.

5. DISCUSIÓN.

Según la revisión bibliográfica realizada por Scaioli, Liverani y Belluzzi, en la actualidad, las dietas occidentales pueden llegar a presentar un ratio n6/n3 de 20:1 cuando ancestralmente la dieta humana presentaba una composición de ácidos grasos n-6/n-3 de 1:1. Como se ha visto en la introducción del presente texto, la disponibilidad por parte de las enzimas ciclooxigenasas (COX) y lipooxigenasas (LOX) de precursores proinflamatorios puede generar en el organismo de la persona una situación de inflamación crónica como es el caso de la EII, aunque otros muchos factores pueden estar implicados. Algunos de esos factores pueden ser inmunitarios modulados por los eicosanoides sintetizados a partir de ácidos grasos omega-6 y/o relacionados con la microbiota intestinal (Scaioli, Liverani y Belluzzi, 2017).

Precisamente, Constantini, Molinari, Farion y Merendino (2017) realizaron una búsqueda bibliográfica en la que dejaron de manifiesto los cambios producidos en la microbiota intestinal tras suplementar a pacientes con AG n-3. En su estudio detallan el descenso de presencia de bacterias de la familia de las Faecalibacterium y de las Lachnospiraceae que curiosamente se encuentran en disbiosis en pacientes con EII. Este hallazgo es importante ya que la suplementación con n-3 en pacientes con EII no solo disminuiría la disponibilidad de precursores de eicosanoides proinflamatorios para las COX y LOX como el Ácido Araquidónico (AA), sino que también influiría sobre otro de los factores relacionados con la génesis de inflamación del tracto digestivo que son las bacterias cuyos lipopolisacáridos de membrana podrían actuar como antígenos que detonan la función inmunitaria a nivel local. A pesar de ello, según el mismo estudio todavía no se conoce completamente como cambia la composición de la microbiota debido a la suplementación con n-3 (Constantini, Molinari, Farion y Merendino, 2017). En relación con la influencia de los lípidos sobre la microbiota intestinal, Shen, Gaskins y McIntosh determinaron mediante una revisión bibliográfica que los ácidos grasos aportados con la dieta influyen en el desarrollo de bacterias con capacidad de secreción de productos proinflamatorios, pero no existía evidencia hasta la fecha sobre el efecto de los n-3 en dicha microbiota (Shen, Gaskins y McIntosh, 2014). No obstante, Noriega, Sánchez-González, Salyakina y Coffman observaron, mediante un caso control de un paciente de 45 años sano, al que se le administraron 600 mg de AGPICL n-3 durante 14 días, un descenso en la diversidad total del microbioma con un aumento de especies

productoras de butirato. Observaron también que al retirar el tratamiento y tras 14 días sin ingerir esos n-3, su microbiota se reestableció (Noriega, Sánchez-González, Salyakina y Coffman, 2016). Posteriormente, Watson *et al.* mediante un ensayo clínico randomizado con 22 pacientes, obtuvieron resultados similares. Concretamente se observó el mismo aumento de especies consideradas como beneficiosas productoras de butirato como bacterias del género *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia* y *Lactobacillus*. Estos hallazgos confirman que los AGPICL n-3 tienen influencia sobre la microbiota gastrointestinal (Watson *et al.*, 2018). Siguiendo con ello, Roy *et al.* (2017) realizaron un estudio con varios tipos de ratones con variabilidad en su microbiota para caracterizar la susceptibilidad de exacerbación de colitis producida químicamente por DSS (Dextran Sulfate Sodium Salt). Lo que vieron en su estudio fue que las diferencias interindividuales de las microbiotas de cada ratón producían la estimulación concreta de diferentes vías de señalización y activaban el sistema inmunitario produciendo la inflamación característica, con fisiopatología muy similar entre ellos (Roy *et al.*, 2017). Por tanto, según este estudio, el tratamiento inmunomodulador para cada paciente debería depender no solo de la sintomatología y severidad sino de las vías de señalización activadas y, por ende, del tipo de microbioma. A pesar de ello, no se distingue si la EII está modulada por la presencia de ciertas bacterias o si la presencia de ciertas bacterias está modulada por que el ambiente en el que se desarrollan es de inflamación.

Ananthakrishnan *et al.* realizaron otro estudio con una cohorte de 85 pacientes (43 con CU y 42 con EC) que iban a empezar una terapia anti-integrinas con vedolizumab. Con él, demostraron que en pacientes con EC en los que se consiguió la remisión de la enfermedad a las 14 semanas existían dos especies de bacterias en abundancia relativa en la microbiota de dichos pacientes respecto a la microbiota de los pacientes en los que no se consiguió dicha remisión en el mismo periodo de tiempo. Concretamente, *Roseburia inulinivorans* y *Burkholderia*. La posible explicación de los hallazgos podría deberse a que algunas cepas de *R. inulinivorans* son productoras de metabolitos antiinflamatorios como el butirato y propionato. Éstos reforzarían la integridad de la membrana epitelial colónica, reducirían el estrés oxidativo y disminuirían la inflamación gracias a la inhibición del NF- κ B por deacetilación de histonas. Además, el butirato induce la apoptosis de células T colónicas. Otro dato interesante del mismo estudio es que los pacientes que remitieron a las 14 semanas mostraron una persistencia

mayor de los cambios en su microbiota a un año vista, en comparación con los pacientes que no consiguieron la remisión (Ananthakrishnan *et al.*, 2017). Estos resultados y su hipótesis de la explicación armonizan con la revisión de la literatura realizada por Kostic y Xavier, donde se sugiere además que las interacciones entre el microbioma y el huésped, en la EII, modularían la respuesta inflamatoria. Concretamente, la sobreproducción de ácido sulfhídrico (H₂S) en el tracto promueve el incremento de células Th1 que tienen actividad proinflamatoria, dependiendo, la producción de sulfhidrato, de la disponibilidad de precursores como por ejemplo ácidos biliares que utilizan ciertas bacterias para la producción de energía aumentando la formación de H₂S y consecuentemente la inflamación. Otra causa de la disbiosis en la EII podría deberse a alteraciones en la función de unos péptidos encargados de regular la relación entre la microbiota y la pared del sistema digestivo. Éstas se denominan defensinas y su disfunción podría deberse a que serían degradadas por proteasas de ciertas cepas de bacterias o por la inhibición del sistema mTOR que se encarga de la expresión de dichos péptidos antimicrobianos (Kostic y Xavier, 2015).

Recientemente, Britton *et al.* elaboraron un experimento en el que se colonizaron 30 ratones sin bacterias intestinales, con microbiota de 30 pacientes sanos y con Enfermedad Inflamatoria Intestinal para valorar la respuesta mediante el incremento y descenso de diferentes tipos de linfocitos T. En su estudio, los ratones colonizados con microbiotas de pacientes con EII mostraron niveles de células *Th2* (linfocitos T helper 2) y *Th17* (linfocitos T helper 17) elevados en comparación con los ratones colonizados por microbiotas de sujetos sanos y un decrecimiento en el recuento de células *Treg* (linfocitos T reguladores) ROR γ t⁺. Además, otro dato interesante de este estudio es que las proporciones de células *Th* y *Treg* inducido por cada microbiota en cada ratón fue predictivo del estado de la enfermedad en el humano (Britton *et al.*, 2019).

A pesar de ello, Norman *et al.* demostraron que la variabilidad de la microbiota en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), está sujeta a cambios en el viroma donde los bacteriófagos tienen un gran papel, observándose diferencias en dicho viroma tanto en pacientes con Enfermedad de Crohn como en pacientes con Colitis Ulcerosa en comparación a muestras fecales de sujetos sanos y entre ambos grupos de pacientes enfermos (Norman *et al.*, 2015). Finalmente, Limon *et al.* mediante una revisión de la literatura observaron que *Malassezia restricta*, un tipo de hongo

microscópico, está vinculado a la aparición de un polimorfismo en el gen CARD9 que codifica una proteína relacionada con las caspasas que interviene en la activación de citoquinas proinflamatorias, antiinflamatorias y en la apoptosis celular. Concretamente, la presencia de *Malassezia* se ha vinculado a la activación de la respuesta inflamatoria por sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias exacerbando la colitis en modelos de ratones de la enfermedad (Limón *et al.*, 2019).

La evidencia expuesta hasta este momento demuestra que existe influencia mutua entre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la microbiota del huésped y, además, esa microbiota puede verse modificada con factores dietéticos como es el caso de la introducción de n-3 a la dieta mediante suplementos. Ello podría suponer la concepción de una nueva vía para la investigación de una posible pre-intervención en el tratamiento de la EII con AGPICL n-3.

Siguiendo con el propósito de contestar las cuestiones planteadas en el trabajo, el tratamiento de la EII sigue siendo objeto de estudio puesto que actualmente se basa en la administración de fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, entre otros, para aumentar los periodos de remisión de la enfermedad en pacientes con EII y tratamientos quirúrgicos en los casos más graves. No obstante, estos tratamientos tienen muchos y severos efectos secundarios, motivo por el cual es necesario encontrar un tratamiento al menos tan eficaz como los propuestos hasta la fecha, pero con una menor incidencia de efectos secundarios (Scaioli *et al.*, 2017).

El paradigma más aceptado dentro de este “micro-campo” de estudio es la resolución de la inflamación gracias a lípidos bioactivos derivados de los ácidos grasos n-3 como el Ácido Eicosapensaenoico (EPA) y el Ácido Docosaheptaenoico (DHA). Schwanke, Marcon, Bento y Calixto en su revisión expusieron la demostración en varios estudios recientes con modelos experimentales que las resolvinas de la serie E y D (RvE y RvD), las protectinas y las maresinas son unos lípidos bioactivos derivados de los AG n-3 implicados en la resolución de la inflamación. A partir de aquí, es fácil llegar a la conclusión de que la suplementación con n-3, además de regular la disponibilidad de precursores de eicosanoides proinflamatorios y la composición de la microbiota como se ha comentado de los artículos de Scaioli *et al.* y Constantini *et al.* podría modular la resolución de la inflamación (Schwanke *et al.*, 2016; Scaioli *et al.*, 2017; Constantini *et*

al., 2017). No obstante, hasta la fecha de publicación del artículo de Schwake *et al.* no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de la suplementación con n-3 teniendo en cuenta las resolvinas y maresinas como marcadores en la EII.

A lo largo de las últimas décadas, muchos han sido quienes se han aventurado en el intento de comprobar la eficacia de los ácidos grasos n-3 suplementados en enfermedades inflamatorias crónicas y una de las estudiadas ha sido la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, por lo que resulta interesante explorar los resultados y las conclusiones obtenidas de diferentes ensayos clínicos a lo largo del tiempo.

Asian y Triadafilopoulos realizaron un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con 11 pacientes con colitis ulcerosa, administrándoles 4,2g/día de AG n-3 durante 8 meses. Los marcadores que indicaban mejoría objetiva era una sigmoidoscopia al final del tratamiento y la concentración de Leucotrienos B4 (LTB₄) presentes en la mucosa intestinal del paciente. Por otra parte, la sintomatología se tuvo en cuenta como un dato subjetivo de mejora del paciente. Como resultados, Asian y Triadafilopoulos obtuvieron que el 56% de los pacientes tratados con aceite de pescado mejoraron la severidad/actividad de la enfermedad mientras que del grupo placebo solo mejoró el 4%. El 72% de los pacientes pudieron reducir las dosis de tratamientos antiinflamatorios mientras seguían el tratamiento con el aceite de pescado. No obstante, no se produjeron diferencias entre grupos en cuanto a los marcadores objetivos (histopatológicos y de presencia de LTB₄). Estos resultados, a pesar de parecer prometedores, deben interpretarse con las limitaciones que presenta como la pequeña muestra que utiliza y el hecho de que la mejora de la actividad de la enfermedad es subjetiva. Otra interpretación sobre los resultados objetivos podría ser que los marcadores buscados no sean los más adecuados, por lo que repitiendo el experimento con otros indicadores más actualizados como la calprotectina fecal, se podría obtener la congruencia que falta (Asian y Triadafilopoulos, 1992)

Años más tarde Dichi *et al.* compararon la efectividad de los suplementos con n-3 con la sulfasalazina. El estudio, realizado con una muestra de 10 pacientes con CU, se dividió en tres fases. En la primera de las fases un grupo de 5 pacientes recibía 5,4 g/día de aceite de pescado con una composición de 180 mg de EPA y 120 mg de DHA por cápsula, durante dos meses. La segunda fase consistió en un periodo de dos meses sin

tratamiento con n-3 o sulfasalazina para evitar el solapamiento de los efectos de ambos tratamientos. En la tercera fase cada paciente recibía 2g/día de sulfasalazina durante otros 2 meses. El otro grupo seguía el mismo tratamiento, pero inverso, primero la sulfasalazina y luego los n-3 sin los dos meses de “washout”. Los resultados mostraron que durante el tratamiento con suplementos de n-3, se empeoraban los valores de PCR¹, TSE² y de recuento plaquetario, tomados como valor de referencia para valorar la actividad de la CU de los pacientes. Según el estudio podríamos afirmar que las cápsulas de aceite de pescado ricas en ácidos grasos omega 3 son inferiores como tratamiento de la CU en comparación con la sulfasalazina (Dichi *et al.*, 2000). Este hallazgo coincide con los resultados objetivos obtenidos en el estudio de Asian y Triadafilopoulos, aunque este último apoyaba el uso de los suplementos con n-3 basándose en la mejoría sintomatológica del paciente a pesar de no corresponderse con los hallazgos clínicos.

Por tanto, aunque sintomatológicamente los pacientes mejoren, a partir de estos no se puede decir que los AG n-3 sean una buena opción para inducir o aumentar el periodo de remisión en pacientes con colitis ulcerosa. A pesar de ello, debemos tener en cuenta que estos estudios tienen fecha de publicación cercana a los 20 años e importantes déficits metodológicos como muestras muy limitadas, diferencias en cuanto a los indicadores de resultados y resultados incongruentes en el propio estudio, como ocurre en el de Asian y Triadafilopoulos. A pesar de ello, Brunborg *et al.* demostraron que la suplementación con AG n-3 a pacientes con dolor articular relacionado con EII es efectivo tanto en forma de aceite de hígado de bacalao como aceite de grasa de foca. En este estudio, se evidenció, al cabo de 14 días y 3 tomas diarias, el descenso del ratio n-6/n-3, así como el ratio AA/ EPA. En este estudio, se administraban 10 ml de aceite de foca o de hígado de bacalao sin diferencias entre los grupos (Brunborg *et al.*, 2008). Por ello, aunque los dos primeros artículos discutidos no demuestren efectividad mensurable con datos objetivos para favorecer el uso de los n-3 en la EII para inducir o incrementar el periodo de remisión en pacientes con EII, los AG n-3 ofrecen otros beneficios por los que valdría la pena administrarlos como terapia coadyuvante en pacientes con complicaciones relacionadas con la EII.

¹ Proteína C reactiva.

² Tasa de Sedimentación Eritrocitaria.

Cambiando a la otra modalidad por excelencia de las EII, Belluzzi *et al.*, tomando como muestra a 78 pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) en estado de remisión y alta probabilidad de recaída mostró que los AG n-3 administrados a través de cápsulas gastroresistentes son bien tolerados y efectivos reduciendo la tasa de recaídas en pacientes con EC en remisión. Este estudio, metodológicamente bastante complejo, separó la muestra en dos grupos homogéneos administrando aceite de pescado con 2,7g/día de n-3 a uno de los grupos y una cápsula placebo al otro durante un año. Para ser incluidos debían cumplir una serie de requisitos. En cuanto a los resultados, de los 39 pacientes del grupo suplementado con n-3 solo 11 sufrieron recaídas (28%) observándose ese mismo dato en 27 pacientes en el grupo tratado con placebo (69%). Al cabo de un año 23 pacientes del grupo tratado con suplementos de n-3 seguía en remisión (59%), hecho que solo se observó en 10 pacientes del grupo placebo (26%). Además, en las pruebas de laboratorio los pacientes suplementados con n-3 mejoraron su perfil lipídico hacia el final del estudio (disminuyendo los n-6 y aumentando los n-3) (Belluzzi *et al.*, 1996). Además, Nielsen *et al.* demostró que la suplementación de tratamientos a bajas dosis de corticoesteroides (5mg/semana) con ácidos grasos n-3 mejora el CDAI³ y parámetros bioquímicos que evalúan la actividad de la enfermedad (CDAI e IMC, PCR y Hb, respectivamente) en comparación a la suplementación con AG n-6. El estudio se realizó sobre 31 pacientes (11 hombres y 20 mujeres) diagnosticados con enfermedad de Crohn y un valor de CDAI de entre 183 y 603. Los suplementos de n-3 contenían n-6 pero en menor proporción que los suplementos de n-6 y además estaban compuestos de arginina, caseína, RNA, carbohidratos, nitrógeno y fibra. El suplemento de n-6 no tenía n-3. Ambos grupos siguieron el tratamiento durante 9 semanas. El grupo suplementado con AG n-3 presentó menor concentración de AA y mayor de EPA y DHA, manteniendo concentraciones estacionarias de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios aun administrándose con tratamiento con corticoesteroides a menor dosificación que la regular para alcanzar la remisión. Estos parámetros se hallaron contrariados en el grupo suplementado con AG n-6 (Nielsen *et al.*, 2005).

Según ambos estudios, tanto la administración por si sola de AG n-3 (monoterapia) como la suplementación de terapias convencionales con este tipo de lípidos es

³ Crohn's Disease Activity Index.

beneficiosa para mantener la remisión en pacientes con EC. Este último hecho también quedó de manifiesto en el estudio de Romano, Cucchiara, Barabino, Annese y Sferlazzas realizado sobre población pediátrica. En su ensayo clínico a doble ciego Romano *et al.* administraron terapia convencional para mantener la remisión de la EC en 38 pacientes pediátricos (50 mg/kg/día de 5-ASA) separados en dos grupos. El primer grupo recibió, además del tratamiento con 5-ASA suplemento diario de AG n-3 durante 1 año, mientras que al otro grupo se le administraron cápsulas (físicamente idénticas a las de n-3) de aceite de oliva. Al finalizar el estudio, el 95% de los pacientes del grupo suplementados con aceite de oliva tuvo recaída, incidencia que se observó en el 61% del grupo suplementado con n-3 (Cucchiara, Barabino, Annese y Sferlazzas, 2005).

Dawn *et al.* realizaron un ensayo clínico con 20 pacientes a los que administró una fórmula nutricional para la EII rica en AG n-3, prebióticos y antioxidantes durante 4 meses junto a su medicación basal para valorar el estado nutricional de dichos pacientes. Estos pacientes demostraron un descenso en los niveles plasmáticos de AA, así como un aumento de la concentración de EPA y DHA como AG libres, en comparación a su situación basal (previa a la suplementación). Entre los resultados más llamativos, aquellos pacientes con una concentración de EPA >2% del total de AG libres, obtuvieron una puntuación significativamente menor en el CDAI y mayor en el IBDQ⁴ que los pacientes que obtuvieron una concentración de EPA <2% del total de AG libres. Estos resultados significan que a menor puntuación del CDAI existe una menor actividad de la enfermedad y a mayor puntuación de IBDQ, mayor calidad de vida (Dawn *et al.*, 2011). Por otra parte, otro estudio que tenía como objetivo comprobar la seguridad de una emulsión enriquecida con AG n-3 para pacientes con EC mostró resultados congruentes con los expuestos hasta ahora. Yasueda *et al.* administraron 100 ml diarios durante 28 días de una solución con 600 mg de EPA y 260 mg de DHA y tras esta etapa, administraron 200 ml diarios durante otros 28 días de la misma solución y la misma concentración. El estudio constó de una muestra de 6 pacientes con EC a los que se administró la solución. Aunque el estudio tenía como objetivo determinar la seguridad del compuesto, se realizaron análisis sanguíneos en los que no se determinaron ni la concentración de EPA ni DHA y/o AA. La efectividad fue calculada

⁴ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.

con el CDAI el cual no mostró diferencias significativas de mejora aún presentando tendencia al descenso tras la administración de 100 ml diarios (Yasueda *et al.*, 2016). No obstante, como artículos de contraste padece muchas limitaciones como la muestra tan pequeña de 6 pacientes de los que solo finalizaron el estudio 5, el hecho de no incluir estudio de la incorporación de EPA y DHA a la circulación y/o de marcadores inflamatorios como eicosanoides y solo la mejoría de la enfermedad en el CDAI. No obstante, se entiende que este no es el objetivo del estudio.

Como contraste a los resultados obtenidos en cuanto a la suplementación con n-3 en la EC Feagan *et al.* realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con dos grupos a doble ciego en los que se administraba AG n-3 o placebo para estudiar la efectividad de los n-3 como terapia para evitar la recaída en pacientes con EC. Se dispuso de una cohorte total de 753 pacientes con EC. En ambos estudios se separaron las muestras en dos grupos. Al primero se le administraron suplementos de AG n-3 durante 52 semanas y al otro grupo se les administró una cápsula de placebo durante el mismo periodo de tiempo. En el primer ensayo clínico la tasa de recaída para el grupo con suplemento fue del 31.6% mientras que para el grupo placebo la incidencia de recaída fue del 35.7% lo que no es estadísticamente significativo. Para el segundo los resultados fueron todavía menos diferenciados, el 47.8% de los pacientes en el grupo suplementado con n-3 tuvo recaída mientras que la incidencia en el grupo placebo fue del 48.8%, todavía menos significativo (Feagan *et al.*, 2008). Este artículo, de los expuestos es quizás el que arroja más clarificaciones y evidencia sobre la efectividad de los n-3 para aumentar el periodo de remisión de la EC. No obstante, no se muestran datos sobre la concentración de lípidos séricos y/o derivados eicosanoides marcadores de la inflamación que podrían diferenciar en calidad y no en cantidad un grupo de otro.

En contraposición a los hallazgos realizados a partir de estos artículos, Sorensen *et al.* con una muestra de 148 pacientes que iban a ser intervenidos a una cirugía colorrectal por cáncer demostró que la suplementación con AG n-3 (2 gramos de EPA y 1 de DHA diario) durante 7 días previos a la intervención mejora la composición en AG de los neutrófilos. En el estudio se muestra que la composición de EPA y DHA aumenta en los neutrófilos y decrece la de AA en comparación con el grupo control (sujetos sanos).

Además de ello, se observó un aumento en la síntesis de LTB₅⁵ y 5-HEPE (176% y 306% respectivamente) en comparación con el grupo control y descenso de la producción de LTB₄⁶ y 5-HETE (12% y 7% respectivamente) haciendo que el ratio LTB₄/LTB₅ sea un 68% menor en el grupo suplementado con AG n-3 (Sorensen *et al.*, 2014). Este último dato es importante debido a la implicación que tienen los leucotrienos B4 como citoquinas proinflamatorias y los leucotrienos B5 como citoquinas antiinflamatorias.

⁵ Leucotrieno B5.

⁶ Leucotrieno B4.

6. CONCLUSIONES.

Las evidencias expuestas en el trabajo presentan una serie de limitaciones metodológicas como variabilidad en el tamaño de las muestras y variabilidad en la metodología (tiempo de tratamiento, forma de administración y dosificación). Por ello, a partir de los datos expuestos podemos concluir que la administración de AG n-3 en la EC no es efectiva como tratamiento preventivo de las recaídas y/o resolutorio de la enfermedad como se hipotetizaba a partir de modelos teóricos.

Como se ha comentado anteriormente, existen evidencias muy dispares que obligan a realizar nuevos estudios más completos donde se detalle no solo la tasa de remisión/recaída sino también los parámetros clínicos que determinan el estado, severidad y perfil lipídico de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento, de forma que se valore no solo la cantidad de las recaídas sino también la calidad de estas y el estado clínico-biomolecular de la enfermedad en el paciente. Además de ello, viendo la importancia que está tomando la microbiota en los últimos años para explicar muchos tipos de enfermedades y de acuerdo con la evidencia expuesta sobre la relación entre la microbiota y la enfermedad inflamatoria intestinal y como los n-3 influye sobre la población de microorganismos en el tracto gastrointestinal secundariamente al consumo de AGPICL n-3, se hace necesario también tener en cuenta este “pseudo-órgano” en la planificación y ejecución del tratamiento en las EII.

Algunas propuestas de estudio que quizás serían interesante de ver en el futuro serían un ensayo clínico aleatorizado con pacientes con EII tratados con ácidos grasos omega-3 en forma de suplementos a dosis fija, previa homogeneización de la flora intestinal mediante transplante de microbiota fecal (técnica eficaz en colonización por *C. difficile* (Wlodarska *et al.*, 2015)) o a través de otro método y un estudio epidemiológico prospectivo. El mismo debería tener como objetivo determinar la tasa de incidencia de EII en población que toma suplementos de n-3 de forma habitual o personas con dietas ricas en AG n-3 versus el resto de la población, y así estudiar el papel protector frente a este tipo de enfermedades para la población general. Asimismo, sería interesante tener en cuenta como otro parámetro del estudio la composición de la microbiota tanto de los sujetos con dietas ricas en AG n-3 suplementados o naturales y la de los sujetos sin dietas ricas en n-3.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Ananthakrishnan, A. N., Luo, C., Yajnik, V., Khalili, H., Garber, J. J., Stevens, B. W., ... Xavier, R. J. (2013). Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in Inflammatory Bowel diseases Ashwin. *Cell Host and Microbe*, 82(1), 34–44. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.40.Activation>
- Aslan, A., & Triafilopoulos, G. (1992). Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *The American Journal of Gastroenterology*, 87(7), 432–437. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553930>
- Belluzzi, A., Brignola, C., Campieri, M., Pera, A., Boschi, S., & Miglioli, M. (1996). Effect of an Enteric-Coated Fish-Oil Preparation on Relapses in Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 334, 1557–1560. <https://doi.org/DOI:10.1056/NEJM199606133342401>
- Britton, G. J., Contijoch, E. J., Mogno, I., Vennaro, O. H., Llewellyn, S. R., Ng, R., ... Faith, J. J. (2019). Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ + Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity*, 50(1), 212–224. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.015>
- Brunborga, L. A., Madland, T. M., Lindc, R. A., Arslan, G., Berstad, A., & Frøyland, L. (2008). Effects of short-term oral administration of dietary marine oils in patients with inflammatory bowel disease and joint pain: A pilot study comparing seal oil and cod liver oil. *Clinical Nutrition*, 27(4), 614–622. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.01.017>
- Castaño, A., & Maurer, M. S. (2015). The Effects of an Oral Supplement Enriched With Fish Oil, Prebiotics, and Antioxidants on Nutrition Status in Crohn's Disease Patients. *Nutrition in Clinical Practice*, 20(2), 163–178. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9462-7.Natural>

- Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
- Dichi, I., Frenhane, P., Dichi, J. B., Correa, C. R., Angeleli, A. Y. O., Bicudo, M. H., ... Burini, R. C. (2000). Comparison of ω -3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis. *Nutrition*, *16*(2), 87–90. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(99\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(99)00231-2)
- Feagan, B., Sandborn, W., Mittmann, U., Bar-Meir, S., D'Haens, G., Bradette, M., ... Rutgeerts, P. (2008). Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA*, *299*(14). <https://doi.org/doi:10.1001/jama.299.14.1690>
- Limon, J. J., Tang, J., Li, D., Wolf, A. J., Michelsen, K. S., Funari, V., ... Underhill, D. M. (2019). Malassezia Is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models. *Cell Host and Microbe*. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.chom.2019.01.007>
- Nielsen, A. A., Jørgensen, L. ., Nielsen, J. N., Eivindson, M., Grønbaek, H., Vind, I., ... Hey, H. (2005). Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-6 fatty acids. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *22*(11–12). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02698.x>
- Noriega, B. S., Sanchez-Gonzalez, M. A., Salyakina, D., & Coffman, J. (2016). Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. *Case Reports in Medicine*, *2016*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/3089303>
- Norman, J. M., Handley, S. A., Baldrige, M. T., Droit, L., Catherine, Y., Keller, B. C., ... Virgin, H. W. (2015). Disease-specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease. *Cell*, *160*(3), 447–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002.Disease-specific>
- Romano, C., Cucchiara, S., Barabino, A., Annese, V., & Sferlazzas, C. (2005). Usefulness of ω -3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: A double-blind, randomized,

placebo-controlled study. *World Journal of Gastroenterology*, *11*(45), 7118–7121. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43154005>

Roy, U., Gálvez, E. J. C., Iljazovic, A., Lesker, T. R., Błażejowski, A. J., Pils, M. C., ... Strowig, T. (2017). Distinct Microbial Communities Trigger Colitis Development upon Intestinal Barrier Damage via Innate or Adaptive Immune Cells. *Cell Reports*, *21*(4), 994–1008. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.097>

Scaioli, E., Liverani, E., & Belluzzi, A. (2017). The imbalance between N-6/N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future therapeutic perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122619>

Schwanke, R. C., Marcon, R., Bento, A. F., & Calixto, J. B. (2016). EPA- and DHA-derived resolvins' actions in inflammatory bowel disease. *European Journal of Pharmacology*, *785*, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.050>

Shen, W., Gaskins, H. R., & McIntosh, M. K. (2014). Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *25*(3), 270–280. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.009>

Sorensen, L. S., Thorlacius-Ussing, O., Rasmussen, H. H., Lundbye-Christensen, S., Calder, P. C., Lindorff-Larsen, K., & Schmidt, E. B. (2014). Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B 4 and leukotriene B 5 production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: A randomized, placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*, *6*(10), 4043–4057. <https://doi.org/10.3390/nu6104043>

Watson, H., Mitra, S., Croden, F. C., Taylor, M., Wood, H. M., Perry, S. L., ... Hull, M. A. (2017). A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*, *67*(11), 1974–1983. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314968>

Wlodarska, M., Kostic, A. D., & Xavier, R. J. (2015). An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *The Autoimmune Diseases: Fifth Edition*, 17(1932), 873–888. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384929-8.00060-5>

Yasueda, A., Shinzaki, S., Iijima, H., Mizushima, T., Nishimura, J., Hiyama, S., ... Ito, T. (2016). Safety of Emulsifying Lipid Formulation Containing Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Patients with Crohn's Disease. *Anticancer Research*, 36(7), 3753–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354650>

8. ANEXOS.

8.1 Anexo 1. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la primera búsqueda bibliográfica.

Título	Autores y año	Tipo de estudio	Muestra/matmeth	Abstract/ contexto	Conclusiones
1. <i>Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials.</i>	Feagan BG1, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, Cohen A, Dallaire C, Ponich TP, McDonald JW, Hébuterne X, Paré P, Klvana P, Niv Y, Ardizzone S, Alexeeva O, Rostom A, Kiudelis G, Spleiss J, Gilgen D, Vandervoort MK, Wong CJ, Zou GY, Donner A, Rutgeerts P. Apr. 2008.	Ensayos aleatorizados controlados SIGN: 1++	Se dispone de dos estudios aleatorizados de doble ciego con dos grupos control (pacientes con placebo y pacientes sometidos a tratamiento con omega-3 durante 58 semanas sin que se permitan otros tratamientos para la EC). La suma de ambos estudios es de 753 pacientes con EC.	La terapia de mantenimiento en la enfermedad de Crohn pasa por el uso de fármacos inmunosupresores, los cuales se asocian con un aumento del riesgo de infección. Por tanto, la identificación de terapias de mantenimiento seguras y efectivas deben ser una prioridad. El estudio tiene como objetivo determinar si la administración de omega-3 es más efectiva que el placebo en la prevención de la recaída en la enfermedad de Crohn.	En ambos ensayos clínicos se muestra que el tratamiento con omega-3 no es efectivo para la prevención de la recaída en la enfermedad de Crohn. En el primer estudio (EPIC-1) 188 pacientes recibieron omega-3 y 186 recibieron placebo. La tasa de recaída en el grupo tratado con n-3 fue del 31.6% y el 35.7% en el grupo que recibió placebo (IC: 0.51 – 1.19; p= 0.30). En el segundo estudio (EPIC-2) 189 pacientes recibieron n-3 y 190 placebo. La tasa de recaída en pacientes que recibieron n-3 fue del 47.8% y el 48.8 para los que recibieron placebo (IC: 0.67 – 1.21; p= 0.48).
2. <i>Safety of Emulsifying Lipid Formulation Containing Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Patients with Crohn's Disease.</i>	Yasueda A, Shinzaki S, Iijima H, Mizushima T, Nishimura J, Hiyama S, Ohno S, Ito T	Ensayo clínico SIGN: 1-	El estudio consta de 6 pacientes diagnosticados con EC en remisión. En dicho estudio, ingirieron 100 ml de la formulación a estudio (con 600 mg EPA y 260 mg de DHA por cada 100 ml) durante 28 días. Tras esta etapa, los pacientes ingirieron dos botellas (200 ml) de la solución al día realizando mediciones antropométricas y análisis sanguíneos antes y después de cada etapa para observar la seguridad del tratamiento y/o el compromiso orgánico que podía causar dicho tratamiento.	La eficacia de los suplementos de AG n-3 mediante cápsula oral es controvertida. Por ello, este estudio pretende estudiar la seguridad y eficacia de una formulación de omega-3 emulsionada.	Como resultados, la formulación fue segura y produjo efectos secundarios mínimos. Ni el peso ni el IMC se alteraron, al igual que tampoco lo hicieron los parámetros medidos en el análisis sanguíneo (e-GFR, Creatinina y albumina). Otro resultado obtenido fue que el Crohn's Disease Activity index (CDAI) tiende a disminuir tras la ingesta de una botella de 100 ml de omega-3 en emulsión. Limitaciones: La muestra de pacientes es muy limitada y el periodo de tiempo de estudio es demasiado corto, teniendo en cuenta que la enfermedad a estudio es crónica.

<p>3. <i>Effects of short-term oral administration of dietary marine oils in patients with inflammatory bowel disease and joint pain: a pilot study comparing seal oil and cod liver oil.</i></p>	<p>Brunborg LA, Madland TM, Lind RA, Arslan G, Berstad A, Frøyland L. 2008</p>	<p>Ensayo clínico SIGN: 1+</p>	<p>38 pacientes con dolor articular relacionado con EII.</p>	<p>Los n-3 tienen efectos moduladores en los mecanismos inflamatorios siendo los aceites de foca y de pescado ricos en estos tipos de ácidos grasos. En dos estudios recientes la administración de aceite de foca administrado mediante cápsulas alivió el dolor articular asociado a enfermedad inflamatoria intestinal. Lo que se pretende demostrar en el presente estudio es una comparación a corto plazo de los efectos producidos por aceite de foca versus aceite de hígado de bacalao en el dolor relacionado a EII, leucotrienos B4, el perfil de ácidos grasos en el suero y la actividad de la EII.</p> <p>Para el estudio se dispuso de 38 pacientes con dolor articular relacionado con EII (21 con EC y 17 con CU) y se les administró 10 mililitros de aceite de foca (n= 18) o aceite de hígado de bacalao (n= 20) durante 14 días, 3 veces al día antes de las comidas en un configuración de doble ciego.</p>	<p>Ambas intervenciones tienden a mejorar el dolor articular en varios parámetros tras la administración tanto de aceite de foca como aceite de hígado de bacalao. Además, se redujeron la concentración de leucotrienos B4 en sangre y se redujeron los ratios sigma n-6 / sigma n-3 y ácido araquidónico / ácido eicosapentaenoico de forma similar.</p> <p>Ambas intervenciones supusieron mejoras en estos aspectos sin encontrarse diferencias significativamente relevantes entre uno y otro grupo de tratamiento.</p> <p>Limitaciones: no sabemos la concentración en n-3 de los 10 ml de aceite, muestra pequeña ni datos de los participantes como su edad o sexo.</p>
<p>4. <i>Effects of Perioperative Supplementation with Omega-3 Fatty Acids on Leukotriene B4 and Leukotriene B5 Production by Stimulated Neutrophils in Patients with Colorectal Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Intervention Trial</i></p>	<p>Lone S. Sorensen,* Ole Thorlacius-Ussing, Henrik H. Rasmussen, Søren Lundbye-Christensen, Philip. C. Calder, Karen Lindorff-Larsen, and Erik B. Schmidt. 2014</p>	<p>Ensayo clínico SIGN: 1+</p>	<p>148 pacientes que iban a ser sometidos a una cirugía colorectal por cáncer.</p>	<p>En este ensayo se administraron 2 gramos de EPA y 1 gramos de DHA mediante un suplemento oral a los pacientes durante siete días antes de la operación a la que iban a ser sometidos.</p> <p>En un principio el estudio iba a constar de 610 pacientes. No obstante, debido a cambios en la práctica clínica durante el estudio 230 tuvieron que ser excluidos al realizárseles la cirugía en 5 días en lugar de en 7. Otros 201 tuvieron que ser excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y finalmente 31 declinaron la oferta de participar en el estudio.</p> <p>De los 148 pacientes, 68 fueron mujeres y 80 hombres con una edad media de 71 años (41 – 89 años) y fueron comparados (sus parámetros clínicos) con los mismos parámetros en otro grupo de sujetos control.</p>	<p>Los resultados mostraron que la composición de AG de los neutrófilos era mayor en EPA y DHA y menor en ácido araquidónico (AA) y ácido linoleico en el grupo suplementado con n-3 que en el grupo control. (puede haber diferencias interindividuales a pesar de haber correlación estadística).</p> <p>Además de ello, en el grupo suplementado con n-3 se observó una mayor síntesis de LTB5 (176%) y 5-HEPE (306%) respecto al grupo control, así como menor síntesis de LTB4 y 5-HETE (12% y 7% respectivamente). Esto hace que haya una diferencia en el ratio de LTB4/LTB5 del 685 menos para el grupo al que se le administraron n-3.</p> <p>A pesar de estos resultados, el objetivo del estudio era comparar la diferencia entre ambos grupos de complicaciones postoperatorias, cosa que no se pudo demostrar (no existen diferencias en cuanto a complicaciones postoperatorias entre ambos grupos) por lo que los hallazgos obtenidos no tienen consecuencias clínicas evidentes por ser diferencias demasiado pequeñas o debido a que la formación de LT no es un marcador importante para poder determinar las</p>

					<p>complicaciones quirúrgicas.</p> <p>Las limitaciones podrían ser el hecho de que puede haber diferencias interindividuales en ambos grupos a pesar de ser un estudio con una muestra bastante grande. Es posible que el aumento de LTB5 no sea suficiente para ejercer una acción antiinflamatoria, sino que es más importante la inhibición de la síntesis de LTB4 a partir de AA, por lo que el aporte de n-3 (EPA – DHA) fue insuficiente para lograr este punto.</p> <p>Otra limitación es que solo se obtiene información acerca de la formación de eicosanoides el mismo día de la operación y quizás hubiera sido interesante seguir teniendo constancia de este dato a posteriori de la operación para observar las diferencias entre un grupo y el otro y de esta forma conocer si la resolución de la inflamación en ambos grupos presenta alguna diferencia, aunque no la haya en cuanto a las complicaciones postoperatorias.</p> <p>Otra limitación es el corto periodo de tiempo dado para la incorporación de los n-3 en las células inmunitarias y en las células del tejido colónico, a pesar de que aseguran que la intervención con los suplementos orales durante 7 días son suficientes según un estudio previo que ellos mismos realizaron previamente.</p>
--	--	--	--	--	---

<p>5. <i>The Effects of an Oral Supplement Enriched With Fish Oil, Prebiotics, and Antioxidants on Nutrition Status in Crohn's Disease Patients</i></p>	<p>Dawn M. Wiese, MD, Bret A. Lashner, MD, MPH, Edith Lerner, PhD, Stephen J. DeMichele, PhD, and Douglas L. Seidner, MD.</p> <p>2011</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p>SIGN: 1-</p>	<p>20 pacientes con EC.</p>	<p>En este estudio se trata de investigar los efectos de una fórmula nutricional para la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDNF en inglés) enriquecida con AG n-3 provenientes del aceite de pescado, prebióticos y antioxidantes. Durante el estudio los 28 pacientes deben tomar 16 oz diarias de la solución durante 4 meses en conjunto con su medicación estable de forma que se dé a conocer el estado nutricional de los pacientes. Para determinar la efectividad del tratamiento se valora el estado nutricional mediante exploraciones de absorciometría de rayos X de energía dual y niveles séricos de micronutrientes. La actividad de la enfermedad y la calidad de vida es valorada mediante CDAI y el Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).</p>	<p>De los 28 pacientes solo completaron el estudio 20 de ellos. Como valores significativos, los pacientes mostraron un decrecimiento plasmático de AA, así como un aumento de EPA y DHA. De los 20 pacientes, 10 llegaron a presentar una concentración >2% de AG libres. En los pacientes con EPA >2% la puntuación en el CDAI fue significativamente menor que aquellos pacientes con un EPA < 2% lo que implica una menor actividad de la enfermedad y una puntuación en el IBDQ mayor, lo que se interpreta como una mejor calidad de vida en aquellos pacientes con EPA >2%.</p> <p>Limitaciones: diferencias interindividuales, muestra pequeña.</p>
<p>6. <i>Comparison of omega-3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis.</i></p>	<p>Dichi I, Frenhane P, Dichi JB, Correa CR, Angeleli AY, Bicudo MH, Rodrigues MA, Victória CR, Burini RC.</p> <p>2000</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p>SIGN: 1++</p>	<p>10 pacientes (5 mujeres y 5 hombres) con una media de edad de 48 años +/- 12.</p>	<p>10 pacientes con CU de gravedad entre leve y moderada son reclutados para comparar la efectividad del aceite de pescado rico en omega-3 con la sulfasalazina. Para comparar la actividad de la enfermedad se utilizan indicadores de laboratorio, histológicos, sigmoidoscopia y balance de síntesis y degradación de proteínas (whole-body protein turnover) e indicadores clínicos.</p>	<p>Resultado: Los pacientes tratados con n-3 padecen una mayor actividad de la enfermedad (mayor recuento plaquetario, mayor tasa de sedimentación eritrocitaria, mayor proteína C reactiva (PCR) y mayor nitrógeno total por excreción fecal. En cuanto al balance de síntesis/degradación proteica no presenta cambios significativos.</p> <p>Conclusión: El tratamiento con sulfasalazina es superior al tratamiento con AG n-3 en pacientes con CU de leve a moderada.</p> <p>Limitaciones: tiene una muestra demasiado escasa.</p>
<p>7. <i>Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-6 fatty acids</i></p>	<p>Nielsen AA1, Jørgensen LG, Nielsen JN, Eivindson M, Grønbaek H, Vind I, Hougaard DM, Skogstrand K, Jensen S, Munkholm P, Brandslund I, Hey H.</p> <p>2005</p>	<p>Ensayo clínico</p> <p>Double-blinded.</p> <p>SIGN: 1+</p>	<p>31 pacientes con EC con un valor de CDAI de entre 186 y 603. 11 hombres y 20 mujeres en grupos de 6</p>	<p>En este estudio se administraron dosis de n-3 y n-6 orales en forma de suplementos isocalóricos cuya composición también contenía arginina, caseína, RNA, carbohidratos, nitrógeno y fibra. Un grupo recibió suplementos ricos en n-3 (1 g de n-3 y 0.86 g de n-6) denominado 3-IP y el otro grupo recibió suplementos de n-6 denominado 6-IP (que no tenía n-3 en su composición). Este tratamiento se administró junto con dosis bajas de corticoesteroides (5 mg/semana) durante 9 semanas. Previamente a la suplementación del tratamiento con corticoesteroides, se indujo la remisión de los pacientes con EC activa</p>	<p>Resultado: Ambos suplementos mostraron efectos sobre el sistema inmunitario aunque éstos fueron diferentes en cuanto a efectividad. En el grupo de 3-IP se observó un decrecimiento en los niveles de ácido araquidónico (AA) y aumento de EPA y DHA que puede resultar en una menor producción de citoquinas inflamatorias. En el estudio se demostró que el grupo 3-IP fue capaz de mantener concentraciones estacionarias de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios (citoquinas) aun administrándose junto con dosis de corticoesteroides más bajas que las necesarias para alcanzar la remisión. Por el</p>

				(los 31 la tenían activa) mediante tratamiento con corticosteroides durante 1 semana (40mg/día durante 1 semana). La remisión se entendía como un descenso > 70 puntos en el CDAI o una puntuación total de <150.	contrario, el grupo suplementado con 6-IP mostró un incremento significativo de la concentración de citoquinas proinflamatorias y disminución de las antiinflamatorias en la EC activa. Conclusión: Ambas fórmulas usadas como coadyuvante a los corticosteroides mejoraron la clínica y los parámetros bioquímicos de la actividad de la enfermedad (CDAI, IMC, PCR y Hb) con un resultado más positivo en el grupo suplementado con n-3 respecto al grupo suplementado con n-6. Ello se debe a que el 3-IP inhibe el aumento de formación de citoquinas proinflamatorias.
8. <i>Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.</i>	Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V, Sferlazas C 2005	Ensayo clínico con 2 grupos: 1 con 5-ASA + n-3 y otro con 5-ASA + placebo. SIGN: 1+	38 pacientes (20 sexo masculino y 18 femenino) con edades de 5 – 16 años (media: 10.13)	El primer grupo se formó con 18 pacientes que recibían tratamiento con 5-ASA (50 mg/kg/d) y suplemento de N-3, hombres y mujeres en igual medida, mientras que el resto, pertenecientes al segundo grupo, recibía 5-ASA (50 mg/kg/d) y cápsulas placebo con aceite de oliva, durante un año. El objetivo del estudio era comprobar si la combinación de 5-ASA con n-3 era más efectiva que la 5-ASA en monoterapia en el mantenimiento de la remisión de la EC pediátrica.	Resultados: Tras completar el año de desarrollo del estudio, el porcentaje de recaída es del 95% para el grupo placebo mientras que solo el 61% de los que se encontraban en suplementación con n-3 sufrieron recaída. Además, todos los pacientes del grupo en tratamiento mostraron un aumento significativo con respecto a la incorporación de EPA y DHA en las membranas citoplasmáticas, junto a una disminución en la presencia de AA. Conclusión: Se puede concluir que los suplementos de n-3 que acompaña al tratamiento con 5-ASA son una buena combinación para mantener la remisión en la enfermedad de Crohn de los pacientes pediátricos en comparación con la monoterapia de 5-ASA. Limitaciones:
9. <i>Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study.</i>	Aslan A, Triadafilopoulos G. 1992	Ensayo clínico a doble ciego con un grupo de tratamiento y un grupo con placebo SIGN: 1-	11 pacientes	Este estudio pretende demostrar si los AG n-3 disminuyen los niveles de leucotrieno B4 en pacientes con CU activa, marcador que se utiliza para determinar la severidad/actividad de la enfermedad en el paciente. Los pacientes en el grupo de tratamiento recibieron 4.2g/día de n-3 durante 8 meses. Los marcadores para determinar la mejoría producida por el tratamiento se basó en los síntomas del paciente y una sigmoidoscopia, así como la medida de la cantidad de LTB4 presente en la mucosa del paciente medida mediante radioinmunoensayo.	Resultados: El 56% de los pacientes que recibían aceite de pescado mejoraron su severidad/actividad de la enfermedad (limitación metodológica al no usar el CDAI) mientras que solo el 4% de los pacientes en el grupo placebo mejoraron. Esto hizo que el 72% de los pacientes pudieran reducir o eliminar los fármacos antiinflamatorios mientras seguían el tratamiento con el aceite de pescado. No se hallaron diferencias histopatológicas ni en presencia de LTB4 significativas . Conclusiones: El estudio concluyó que los suplementos de aceite de pescado en

					<p>pacientes con CU leve/moderada mejora la actividad de la enfermedad pero no está asociado a un descenso en la producción de LTB4 en la mucosa colónica en comparación con el grupo placebo.</p> <p>Limitación: No utiliza una escala validada para determinar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (como la CDAI) y los hallazgos esperados no se corresponden con estudios más recientes.</p>
<p>10. <i>Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease.</i></p>	<p>Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. 1996</p>	<p>Ensayo clínico a doble ciego con un grupo de tratamiento y otro de placebo.</p> <p>SIGN: 1+</p>	<p>78 pacientes con EC en estado de remisión con alto riesgo de recaída. A 39 se les administran 2.7 g/día de n-3 y a los otros 39, placebo.</p>	<p>Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio eran que debían tener entre 18 y 75 años, no haber sido sometidos a una resección de más de 1 metro de intestino (solo se aceptaron casos de personas con EC con resección en caso de que hubieran tenido una recaída), los pacientes tenían que estar en remisión más de 3 meses y menos de 2 años y tener una puntuación en el CDAI < 150. Además de ello, debían cumplir parámetros bioquímicos y no haber estado bajo tratamiento con mesalamina, sulfasalacina o corticoides en los últimos 3 meses o inmunosupresores los últimos 6.</p>	<p>Resultados: De los 39 pacientes del grupo suplementado con n-3 solo 11 personas tuvieron recaídas (28%), 4 abandonaron el estudio por diarrea y otra persona más por otra razón. Al cabo de 1 año, 23 pacientes seguían en remisión (59%). En el grupo con placebo se observó un porcentaje de recaída del 69% (27 pacientes de los 39), 1 abandonó el estudio por diarrea y otro por otros motivos. Tras 1 año, solo 10 (26%) se mantuvo en remisión.</p> <p>En cuanto a los marcadores bioquímicos, se hallaron disminuciones de los marcados indicadores de inflamación en el grupo suplementado con n-3 a partir de aceite de pescado.</p> <p>Conclusiones: En pacientes con enfermedad de Crohn en remisión, los suplementos de pescado ricos en n-3 son bien tolerados y efectivos reduciendo la tasa de recaídas en pacientes con EC en remisión.</p> <p>Limitaciones:</p>

8.2. Anexo 2. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la segunda búsqueda bibliográfica.

Título	Autores y año	Tipo de estudio	Muestra/matmeth	Abstract/ contexto	Conclusiones
11. <i>The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives</i>	Eleonora Scaiola, Elisa Liverani, and Andrea Belluzzi Dec. 2017.	Revisión de la literatura SIGN: 1+		Los hábitos alimenticios han cambiado en los últimos años en las dietas occidentales mientras que la EII ha ido en aumento. Existen datos epidemiológicos de los potenciales beneficios del uso de omega-3 en la prevención de UC. Por otra parte, se ha asociado un mayor consumo de n-6 vs n-3 con el aumento de incidencia de UC.	Las dietas occidentales pueden llegar a tener un desequilibrio de n-6/n-3 de hasta 20:1 que puede suponer un potente estímulo proinflamatorio, produciendo el establecimiento de la EII. El descubrimiento de las moléculas antiinflamatorias derivadas de los n-3 podría ser un interesante complemento en el tratamiento de la EII considerado como tratamiento inmuno-resolutorio versus los existentes inmunosupresores (anti TNF, Anti-integrinas, Inhibidores Jak, AZA y antiinflamatorios esteroideos). A pesar de ello, siguen faltando ensayos clínicos bien diseñados para confirmar estos hallazgos, incluyendo pacientes con EII utilizando criterios confiables como los nuevos marcadores (calprotectina fecal) y confirmar también no solo la prevenir la recurrencia sino también retrasar o bloquear su inicio con una dieta con una proporción de n-6/n-3 equilibrada.
12. <i>Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota</i>	Lara Costantini,† Romina Molinari,† Barbara Farinon, and Nicolò Merendino Dec. 2017.	Revisión de la literatura SIGN: 1++		Los hábitos alimenticios tienen un importante rol en la creación de la microbiota intestinal humana. Los estudios completados en adultos muestran cambios comunes en la microbiota tras la suplementación con n-3. Concretamente, descienden las <i>Faecalibacterium</i> y la familia de las <i>Lachnospiraceae</i> que presentan disbiosis en pacientes con EII. Por tanto, los omega-3 además de aumentar los componentes antiinflamatorios en el tracto intestinal son capaces de revertir la composición de la microbiota. Además, los n-3 interactúan con las células inmunitarias del huésped produciendo en conjunto un mantenimiento de la integridad de la pared intestinal.	La evidencia es creciente en cuanto a la correlación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y estados patológicos. Diferentes taxa de bacterias modulan las funcionalidades inmunológicas en el intestino y pueden tener un papel pro o antiinflamatorio y por tanto, la composición de la microbiota determina en parte la resistencia a las infecciones y susceptibilidad a las enfermedades inflamatorias y se ha visto que la administración con n-3 tiene efectos bastante significantes en el ambiente intestinal modulando la composición de la microbiota y además, está relacionado con funcionalidades cognitivas y el humor (ansiedad y depresión). Aunque se cree que las dietas ricas en n-3 son beneficiosas para la salud, los cambios que producen en la microbiota no son comprendidos de forma completa a día de hoy, por lo que futuros ensayos clínicos bien diseñados son necesarios para analizar la relación entre omega-3 y la microbiota intestinal.
13. <i>EPA- and DHA-derived resolvins' actions in inflammatory bowel disease</i>	Raquel Cristina Schwankea Rodrigo Marcona Allisson Freire Bento João B. Calixto 2016	Revisión de la literatura SIGN: 1+		Estudios recientes han demostrado que la resolución inflamatoria es un proceso en el que entran en juego lípidos bioactivos derivados del EPA y DHA (AG n-3) como las resolvinas de la serie E y D respectivamente, protectinas y maresinas por tener una potente actividad antiinflamatoria y resolutoria de la inflamación. Existen muchos artículos donde se describen los principales efectos de los EPA y DHA en modelos experimentales de EII.	La evidencia reciente sugiere que los derivados de los AG n-3 (resolvinas y maresina-1) tienen un rol potencial de mejora de la enfermedad en diferentes modelos animales de EII. No obstante, según nuestro conocimiento no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia teniendo en cuenta la implicación de resolvinas y maresinas en el tratamiento de la EII.

8.3. Anexo 3. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la tercera búsqueda bibliográfica.

Título	Autores y año	Tipo de estudio	Abstract/ contexto	Conclusiones
14. <i>Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and RORγt+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice</i>	Graham J. Britton Eduardo J. Contijoch Ilaria Mogno Jean-Frederic Colombel Marla C. Dubinsky Jeremiah J. Faith 2019	Ensayo con modelo animal SIGN: ¿?	Se colonizó a 30 ratones (germ-free) con microbiotas de 30 pacientes sanos y con EII para observar la homeostasia intestinal en cuanto a la respuesta a partir de linfocitos T de cada microbiota.	Las microbiotas de los pacientes con EII provocaron en los ratones un incremento de linfocitos T helper 2 y 17 y decrecimiento de células T reguladoras ROR γ t ⁺ . Las proporciones de Th17 y ROR γ t ⁺ inducido por cada microbiota fue predictivo del estado de la enfermedad en el humano.
15. <i>Disease-Specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease</i>	Jason M. Norman 10 Scott A. Handley 10 Megan T. Baldrige David Wang Miles Parkes Herbert W. Virgin 2015	Artículo sobre un experimento realizado con muestras fecales humanas. SIGN: 1+	Se comparan los viomas de 3 cohortes independientes diferentes de Reino Unido (Cambridge) y Estados Unidos (Los Ángeles y Chicago) de las que se extrajeron 32.591 +/- 27.531 secuencias de nucleótidos de 282 +/- 47 de longitud de 72 muestras fecales (12 de personas sanas, 18 de pacientes con EC y 42 con CU). Una vez obtenidas las secuencias se volvieron a comparar entre aquellas que provenían de pacientes con CU y EC y las muestras de pacientes sanos.	Discusión: En este artículo se demuestran los cambios en el viroma entérico en las formas más conocidas de la EII (EC y CU) tomando como referencia los viomas de muestras fecales de personas sanas. El cambio principal observado es la expansión taxonómica de bacteriófagos Caudovirales. Además, aunque este cambio se observa en ambas patologías, el virus responsable de ese cambio difiere en la CU y la EC sugiriendo que los viomas tanto de la EC como de la CU son específicos. En resumen, la variabilidad de la microbiota también depende del viroma entérico.
16. <i>Distinct Microbial Communities Trigger Colitis Development upon Intestinal Barrier Damage via Innate or Adaptive Immune Cells.</i>	Urmi Roy, Eric J.C. Gálvez, Aida Iljazovic, Till Robin Lesker, Adrian J. Blazejewski, Marina C. Pils, Ulrike Heise, Samuel Huber, Richard A. Flavell, Till Strowig 2017	Ensayo con modelo animal SIGN:¿?	Se estudian varios tipos de ratones con variabilidad en su microbiota para caracterizar la susceptibilidad de exacerbación de la colitis producida por DSS (Dextran Sulfate Sodium Salt).	Discusión: En este artículo se demuestra que ratones con diferentes microbiomas desarrollan la inflamación intestinal de diferente forma, habiendo una relación entre el tipo de microbioma y la estimulación concreta del sistema inmunitario que produce la inflamación intestinal a través de vías de señalización celular del sistema inmunitario diferentes aunque con fisiopatología muy similar. Por ello, el tratamiento inmunomodulador debería administrarse en función del tipo de inflamación y por ende, del tipo de microbioma. A pesar de ello, no está claro que las diferencias en el microbioma de las personas con EII respecto a la población sana y las diferencias entre los microbiomas de pacientes con EII sea la causa de la EII o la consecuencia de que se tengan que desarrollar dichas bacterias en un ambiente de inflamación crónica.
17. <i>Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases</i>	Ashwin N. Ananthakrishnan, Chegwei Luo, Vijay Yajnik, Hamed Khalili, John J. Garber, Betsy W. Stevens, Thomas Cleland, Ramnik J. Xavier 2017	Ensayo clínico con 85 pacientes con EII (43 con CU y 42 con EC) SIGN: 1++	El estudio se realizó con una cohorte de 85 pacientes que iban a comenzar una terapia de anti-integrinas con vedolizumab con el objetivo de definir la relación entre la función y estructura metagenómica de la microbiota y la remisión clínica inducida por vedolizumab, identificar los cambios producidos en la microbiota en los pacientes con tratamiento de mantenimiento de la remisión y desarrollar un modelo predictivo para clasificar la respuesta al tratamiento relacionado con el microbioma del paciente.	Resultados: Los más destacables del estudio es que se demostró que los pacientes que entraron en remisión en la semana 14, tenían al principio del estudio un microbioma más diverso que aquellos que no llegaron a la remisión en la semana 14. En los pacientes con enfermedad de Crohn que remitieron en la semana 14 se detectaron dos especies de bacterias relativamente abundantes con significancia estadística que fueron <i>Roseburia inulinivorans</i> y <i>Burkholderiales</i> respecto a pacientes con enfermedad de Crohn que no

				<p>remitieron al llegar a la semana 14.</p> <p>El motivo por el cual se podría explicar dicho efecto es gracias a que algunas cepas de <i>R. inulinivorans</i> producen metabolitos como el butirato y propionato, que actúan como antiinflamatorios. Ello se debe a que refuerzan la integridad de la barrera epitelial colónica, reduce el estrés oxidativo y disminuye la inflamación gracias a que inhibe el NF-κB a través de la activación de la deacetilación de las histonas. Además, el butirato inhibe la inflamación por inhibición de vías de señalización celular asociadas a la inflamación crónica y aumenta la apoptosis de células T del colon.</p> <p>Otro dato interesante a resaltar del estudio es que los pacientes con remisión a las 14 semanas mostraron una persistencia mayor de los cambios en su microbiota a 1 año vista comparado con los que no llegaron a la remisión, por lo que los cambios a corto plazo en la mucosa intestinal de pacientes con EII podrían considerarse como un indicador clínico de respuesta.</p>
<p>2017</p>				
<p>18. An integrative View of Microbiome-Host Interactions in Inflammatory Bowel Diseases.</p>	<p>Aleksander D. Kostic, Ramnik J. Xavier.</p> <p>2015</p>	<p>Revisión de la literatura.</p> <p>SIGN: 1-</p>	<p>En esta revisión de la literatura se exponen ensayos clínicos y de laboratorio en los que se da una aproximación a la fisiopatología y su relación con la microbiota.</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>La evidencia mostrada en la revisión, sugiere que los microbios que viven en el tracto intestinal regulan la inflamación a nivel local mediante diferentes mecanismos. Por ejemplo, algunos efectos metabólicos por los que se podría regular la inflamación es mediante la producción de H₂S que promueve el incremento de células Th1 proinflamatorias. Además, la dieta es lo que genera disponibilidad de nutrientes para las bacterias y precisamente dicha disponibilidad de nutrientes será la responsable de que puedan crecer unos u otros microbios.</p> <p>La barrera que separa el ambiente intestinal del interior del organismo regula la relación entre el organismo y los microbios gracias a la secreción de sustancias como α-defensinas antibacterianas (péptidos) e IgA. No obstante, bacterias patógenas con proteasas capaces de degradar estas sustancias podrían estar relacionadas con una sobrecolonización y la ulterior inflamación.</p> <p>Otro dato interesante sobre este aspecto aportado por el estudio es que en ratones con inhibición del sistema mTOR (encargado de la expresión de los péptidos antimicrobianos) se observó una mayor severidad en la colitis inducida químicamente relacionada con la alteración drástica del microbioma. Posteriormente, el trasplante del microbioma alterado a ratones silvestres, también produce agravamiento de la colitis inducida por DSS.</p>
<p>19. Malassezia is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates</p>	<p>Jose J. Limon, Jie Tang, Dalin Li, Andre J. Wolf, Kathrin S.</p>	<p>Revisión de la literatura.</p> <p>SIGN: ¿?</p>		<p>Malassezia restricta está vinculada a la aparición de un polimorfismo presente en pacientes con EII en el gen CARD9 que forma parte de una proteína adaptadora relacionada con las caspasas e interviene en la activación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y en la</p>

<p><i>Colitis in Mouse Models.</i></p>	<p>Michelsen, Vince Funari, Matthew Gargus, Christopher Nguyen, Purnima Sharma, Viviana I. Maymi, Iliyan D. Iliev, Joseph H. Skalski, Jordan Brown, Carol Landers, James Borneman, Jonathan Braun, Stephan R. Targan, Dermot P.B. McGovern, David M. Underhill</p>			<p>apoptosis celular. Concretamente la presencia de Malassezia se ha vinculado a la activación de la respuesta inflamatoria por sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias exacerbando la colitis en modelos en ratones de la enfermedad.</p>
--	--	--	--	--

8.4. Anexo 4. Resumen de los artículos incluidos en la discusión tras la cuarta búsqueda bibliográfica.

Título	Autores y año	Tipo de estudio	Abstract/ contexto	Conclusiones
20. <i>A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota</i>	Watson H, Mitra S, Cronden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, Spencer JA, Quirke P, Toogood GJ, Lawton CL, Dye L, Loadman PM, Hull MA. 2018	Ensayo clínico SIGN: 1+	El estudio consistió en un ensayo clínico randomizado con 22 pacientes con edades comprendidas entre los 51 – 65 años con el objetivo de determinar los efectos de suplementos de omega-3 en dos presentaciones diferentes (líquido versus cápsula) sobre la microbiota intestinal humana. Ambas presentaciones aportaban 2000mg de EPA y de DHA a los pacientes. La intervención duró un total de 40 semanas en dos periodos iguales de 20 semanas que constaban de 8 semanas de intervención durante las que tenían que tomar los suplementos y otras 12 semanas en las que dejaban de tomarlos.	Como resultados más interesantes, no se observaron grandes cambios en la diversidad microbiana de los pacientes, aunque si que se observó el aumento de bacterias productoras de butirato consideradas como “buenas”. Algunos géneros que se vieron aumentados fueron las <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Roseburia</i> y <i>Lactobacillus</i> .
21. <i>Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota.</i>	Noriega BS, Sánchez-González MA, Salyakina D, Coffman J. 2016	Caso control SIGN: 2+	Paciente de 45 años sano se somete a un tratamiento con AGPICL omega-3 600 mg/día durante 14 días.	En el paciente se observó un descenso en la diversidad total del microbioma pero se vieron incrementadas las especies productoras de butirato que es un ácido graso de cadena corta con propiedades antiinflamatorias en un periodo de 14 días administrando 600mg de omega-3. Tras 14 días sin ingerir dichos omega-3, su microbiota revirtió y volvió a su estado original. Esto sugiere que existe una gran influencia de los AGPICL omega-3 sobre la microbiota.
22. <i>Influence of dietary fat intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes.</i>	Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. 2014	Revisión de la literatura. SIGN: 1+		Los estudios revisados en el artículo apoyan la hipótesis de que los ácidos grasos aportados al tracto gastrointestinal del paciente influyen en el desarrollo de bacterias con capacidad de secreción de productos proinflamatorios (en caso de aportar ácidos grasos de cadena larga saturados típicos de las dietas ricas en carnes rojas, por ejemplo). En contraste, el consumo de dietas ricas en ácidos grasos omega-3 son consideradas antiinflamatorias debido a que los EPA son precursores de citoquinas con menor capacidad antiinflamatoria. Según el artículo hasta la fecha de publicación del mismo, no existía evidencia sobre el impacto de los AGPICL omega-3 en la microbiota intestinal. <ul style="list-style-type: none"> Los artículos 20 y 21 de este mismo anexo, contradicen esta afirmación y la desvalidan, refutando la importancia de los omega-3 en el desarrollo de una microbiota sana.