

José Emilio Galeazzi-Aguilar^{1a}, Maricela Rodríguez-Cruz^{2b}

Resumen

La distrofia muscular de Duchenne (DMD), causada por mutaciones en el gen de la distrofina, es la distrofia muscular congénita más frecuente y se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica mediada por células inmunitarias y citoquinas. La obesidad, característica común en la DMD, exacerba esta inflamación. Aunque los corticosteroides son el tratamiento convencional, sus efectos adversos son sustanciales. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI ω -3), como terapia adyuvante, podría ser de utilidad para disminuir la inflamación en la DMD. La revisión exhaustiva de estudios desde 2011 y hasta mayo de 2024 revela que los AGPI ω -3 tienen efectos beneficiosos en los ratones *mdx*, un modelo de la DMD. Estos incluyen la reducción del proceso inflamatorio tanto en el músculo como en la circulación, además de la disminución de mio-necrosis, resultando en mayor fuerza y resistencia muscular. La suplementación con AGPI ω -3 también tuvo un impacto positivo en el tejido cardíaco, reduciendo la fibrosis y la inflamación. Estos hallazgos fueron consistentes con los observados en pacientes con DMD, se observó una disminución de marcadores inflamatorios como NF- κ B, IL-1 β e IL-6, y un aumento de la citoquina antiinflamatoria IL-10, lo que sugiere un potencial efecto antiinflamatorio. Estos hallazgos apoyan el uso de AGPI ω -3 como terapia adyuvante en DMD, aunque se necesita investigación adicional para entender completamente sus mecanismos y beneficios clínicos.

Abstract

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), caused by mutations in the dystrophin gene, is the most common congenital muscular dystrophy and is characterized by a chronic inflammatory response mediated by immune cells and cytokines. Obesity, a common feature of DMD, exacerbates this inflammation. Although corticosteroids are the conventional treatment, their adverse effects are substantial. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA ω -3) as adjuvant therapy is under investigation. A comprehensive review of studies from 2011 to May 2024 reveals that supplementation with PUFA ω -3 has beneficial effects in *mdx* mice, a model of DMD. These include reduction of the inflammatory process in both muscle and circulation, in addition to decreased myonecrosis, resulting in improved muscle strength and endurance. Supplementation also had a positive impact on cardiac tissue, reducing fibrosis and inflammation present in this tissue. These results were corroborated in patients with DMD. A significant decrease in inflammatory markers such as NF- κ B, IL-1 β and IL-6 was observed with PUFA ω -3, and an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10, suggesting a potential anti-inflammatory effect. These findings support the use of PUFA ω -3 as adjuvant therapy in DMD, although further research is needed to fully understand its mechanisms and clinical benefits.

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Posgrado en Ciencias Biomédicas. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvester Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0002-6664-4178^a, 0000-0001-8496-4023^b

Palabras clave

Distrofia Muscular de Duchenne
Ácidos Grasos Omega-3
Inflamación
Resistencia a la Insulina
Composición Corporal

Keywords


Muscular Dystrophy, Duchenne
Fatty Acids, Omega-3
Inflammation
Insulin Resistance
Body Composition


Fecha de recibido: 04/07/2024

Fecha de aceptado: 26/08/2024

Comunicación con:

Maricela Rodríguez Cruz

 maricela.rodriguez.cruz@gmail.com

 55 5627 6944

.....
Cómo citar este artículo: Galeazzi-Aguilar JE, Rodríguez-Cruz M. Beneficios de los ácidos grasos ω -3 en la distrofia muscular de Duchenne. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6316. doi: 10.5281/zenodo.14199927

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la distrofia muscular más frecuente en niños, con una incidencia de 4.6 casos por cada 100,000 personas.¹ Esta enfermedad ocurre debido a mutaciones en el gen *DMD* ocasionando la ausencia de la distrofina. La distrofina tiene un papel estructural en células musculares, uniendo a la actina del citoesqueleto subsarcolémico con un grupo de proteínas en la membrana celular.² La ausencia de distrofina afecta la resistencia del sarcolema, haciéndolo vulnerable y dañarse durante la contracción muscular.³ Esto provoca pequeñas rupturas en la membrana celular, lo que facilita la liberación de patrones moleculares asociados al daño (PMADs), desencadenando una respuesta inflamatoria.⁴

Los distintos PMADs favorecen la activación del factor nuclear Kappa-B (NF- κ B, por sus siglas en inglés), un factor de transcripción maestro que regula la inflamación, en células inmunológicas que se localizan en el nicho muscular. Esto induce la expresión de diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6.⁵ Como resultado, se produce la migración de leucocitos circulantes, como neutrófilos, monocitos y linfocitos, hacia el área que tiene el daño muscular.⁴ De esta manera, la participación de múltiples estirpes celulares y citocinas regula el proceso inflamatorio en el tejido muscular.⁶

Otro factor que contribuye significativamente a la inflamación sistémica en la DMD es la obesidad. Como reportamos en el 2015, el 22.7% de los pacientes con DMD presentan sobrepeso u obesidad según su índice de masa corporal (IMC), mientras que el 68% tienen niveles elevados de adiposidad según su composición corporal. Además, los pacientes con DMD pueden sufrir complicaciones propias de la obesidad, como hiperinsulinemia el 48.5% y resistencia a la insulina en el 29-36.4% de los casos.⁷ Además, la obesidad se caracteriza por una inflamación crónica de intensidad baja, esto se atribuye a la secreción de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 e IL-6, por parte del tejido adiposo.⁸ De esta manera, el proceso inflamatorio presente en la DMD es resultado de la fisiopatología propia de la enfermedad y de la obesidad.

Las guías terapéuticas más recientes para el manejo de la DMD recomiendan el uso de corticoesteroides tan pronto como se afecta el desarrollo psicomotor.² Sin embargo, dado que el uso prolongado de corticoesteroides conlleva múltiples efectos adversos, se ha propuesto el uso de diversas terapias adyuvantes, entre ellas la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI ω -3).

Existe suficiente evidencia en la literatura que demuestra

que los AGPI ω -3, como el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH), reducen los marcadores proinflamatorios en diversas enfermedades.⁹ Basándonos en la evidencia científica que demuestra los efectos beneficiosos de los AGPI ω -3 en modelos animales de la DMD, nuestro grupo decidió iniciar una línea de investigación enfocada en evaluar los beneficios de los AGPI ω -3 sobre los marcadores de inflamación y alteraciones metabólicas en pacientes con DMD. En esta revisión resumimos la evidencia internacional actual sobre el impacto de la suplementación con AGPI ω -3 en modelos animales y en pacientes con DMD.

Material y métodos

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura a través de las bases de datos electrónicas *PUBMED*, *Google Scholar*, *R discovery* y *Elicit*, se incluyeron publicaciones desde el 2011 y hasta mayo del 2024, utilizando los términos siguientes: “*Duchenne muscular dystrophy omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids*”, “*Duchenne muscular dystrophy inflammation*”, “*Duchenne muscular dystrophy cytokines*”, “*Duchenne muscular dystrophy obesity*”, “*mdx omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids*”.

Resultados

Tras realizar una búsqueda exhaustiva en la literatura se identificaron seis artículos originales que analizan el impacto de los AGPI ω -3 en marcadores de inflamación y metabolismo en modelos animales de DMD, así como cinco estudios en pacientes con el diagnóstico de DMD. A continuación, se describen en detalle los estudios revisados.

Impacto de los AGPI ω -3 sobre marcadores de inflamación y metabólicos en modelos animales de la DMD

El primer estudio que evaluó la utilidad de los AGPI ω -3 en la DMD se realizó en el 2011, cuando Machado *et al.* suplementaron a los ratones *mdx*, el cual es un modelo murino de la DMD, con AEP a una dosis de 300 mg/kg al día durante 16 días. Posteriormente, se tomaron biopsias de los músculos esternocleidomastoideos, diafragma y bíceps braquial, para efectuar tinciones con hematoxilina-eosina. La cuantificación de los infiltrados de células inflamatorias reveló una disminución del proceso inflamatorio en los ratones *mdx* suplementados con AGPI ω -3, así como una reducción de la mio-necrosis y de las concentraciones de la citocina proinflamatoria TNF- α .¹⁰

En 2018, el grupo de Carvalho *et al.* validó estos hallazgos utilizando el modelo *mdx*. La suplementación oral con 300 mg/kg diarios de AGPI ω -3 durante 16 días o 5 meses redujo la cantidad de células inflamatorias infiltradas en el músculo estriado. Esta reducción se evaluó mediante biopsias realizadas en los ratones *mdx* de 1 y 8 meses de edad, comparándolos con los ratones *mdx* no suplementados. Interesantemente, la reducción de células inflamatorias en el tejido muscular también se reflejó a nivel sérico. Los ratones *mdx* suplementados con AGPI ω -3 mostraron menores concentraciones circulantes de las citocinas proinflamatorias TNF- α , Interferón gamma (INF- γ), IL-6 e IL-13, y de la creatina cinasa (CK) que es un marcador enzimático que indica el daño muscular.¹¹

En ese sentido, el mismo grupo de trabajo demostró que la suplementación oral con 300 mg/kg de AGPI ω -3 al día durante 16 días en ratones *mdx* reduce la expresión de MMP-9, una metaloproteinasas con funciones profibróticas, en el tejido muscular. Además, se identificó una disminución de macrófagos proinflamatorios M1, un aumento de la población de macrófagos antiinflamatorios M2, una mayor supervivencia de las células satélite y una mejor regeneración muscular.¹²

Dado que el tejido muscular cardíaco también se ve afectado en la DMD, en el 2016 Fogagnolo *et al.* investigaron si la suplementación con AGPI ω -3 podría tener un efecto beneficioso en la cardiomiopatía asociada a esta enfermedad. Ratones *mdx* que recibieron suplementación oral con 300 mg/kg de AGPI ω -3 tres veces a la semana durante cinco meses, mostraron concentraciones plasmáticas más bajas de CK cardíaca y un menor porcentaje de tejido fibrótico cardíaco, evaluado histopatológicamente. Además, presentaron menores concentraciones de marcadores proinflamatorios, como TNF- α , MMP-9 y TIMP-1, en el tejido cardíaco. Estos hallazgos coincidieron con lo identificado en tejido muscular diafragmático, un menor porcentaje de tejido fibrótico, y menores concentraciones de TGF- β , MMP-9 y TIMP-1.¹³

Los pacientes con DMD pueden experimentar alteraciones en diversos parámetros metabólicos. Con base en esta evidencia, Fogagnolo *et al.* llevaron a cabo un estudio en el 2017 para investigar el impacto de los AGPI ω -3 en el perfil metabólico, las proteínas relacionadas con el calcio y la respuesta al estrés oxidativo en el tejido cardíaco y diafragmático de ratones *mdx*. Estos ratones fueron suplementados con 300 mg/kg de AGPI ω -3 de manera oral, tres veces a la semana, durante un período de cinco meses. Posteriormente, se analizó el tejido muscular mediante espectroscopia de resonancia magnética ¹H, revelando que los ratones que recibieron la suplementación con AGPI ω -3 presentaron menores concentraciones de metabolitos asociados con la

regulación del metabolismo del calcio (taurina) y del estrés oxidativo (oxipurinol). Aún no se ha dilucidado si la disminución de las concentraciones de ambos metabolitos es indicativa de daño o si constituye un mecanismo de protección frente a lesiones musculares. Además, los metabolitos relacionados con la inflamación (aspartato y creatina) también disminuyeron en su concentración en el tejido muscular. También, la suplementación con AGPI ω -3 redujo la concentración total de calcio en el tejido cardíaco y diafragmático, así como el marcador de estrés oxidativo 4-hidroxi-nonanal. Por último, se encontró que los metabolitos relacionados con la regeneración muscular (valina, leucina e isoleucina) también disminuían con la suplementación con AGPI ω -3.¹⁴

En el 2021, el grupo de Tripodi *et al.* llevó a cabo una investigación sobre el efecto de los flavonoides y AGPI ω -3 en el músculo esquelético y cardíaco de ratones *mdx*. El estudio consistió en la administración de la mezcla de estos compuestos, cuyo nombre es *FLAVOMEGA*, un suplemento diseñado para mitigar los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo. Este suplemento contiene varios flavonoides, incluyendo curcumina, coenzima Q10, baicaleína, epicatequinas y aloe vera, así como ADH y AEP en diferentes concentraciones, el cual fue suministrado durante un mes a ratones *mdx*. El tejido muscular obtenido mediante biopsia de ratones *mdx* suplementados con *FLAVOMEGA* exhibían fibras musculares de mayor grosor, disminución en la cantidad de infiltrado inflamatorio, tejido conectivo intersticial más delgado entre las fibras musculares y reducción de fibrosis. Además, el análisis histológico del tejido cardíaco reveló una disminución en la cantidad de infiltrados inflamatorios y tejido fibrótico en los ratones suplementados.¹⁵

Estos hallazgos histológicos coincidieron con los resultados clínicos obtenidos a través de distintas pruebas de resistencia muscular, donde se observó que los ratones suplementados mostraban una mayor resistencia a la fatiga, así como una mejor coordinación motora y equilibrio.⁵

Impacto de los AGPI ω -3 sobre marcadores inflamatorios y metabólicos en pacientes afectados por DMD

Basándonos en los resultados obtenidos en ratones *mdx* sobre el impacto benéfico de la suplementación con AGPI ω -3 en modelos animales de la DMD, nuestro equipo de investigación publicó en 2017 la primera evidencia del beneficio de esta suplementación en pacientes con DMD. El objetivo principal de nuestro estudio fue investigar si la suplementación con AGPI ω -3 modifica la expresión génica de marcadores inflamatorios circulantes. En el estudio participaron 36 pacientes con diagnóstico molecular confirmado de DMD, con edades entre 3 y 18 años, quienes

fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. Durante un período de 6 meses, los participantes recibieron 2.9 g diarios de AGPI ω -3 (que contenían 45 mg de AEP, 225 mg de ADH y 20 mg de AGPI ω -3 adicionales por cápsula), o una mezcla de aceite de girasol como placebo. Los resultados revelaron una disminución significativa en la expresión de los RNA mensajeros (mRNA) del factor de transcripción maestro proinflamatorio NF-kB, así como en sus blancos IL-1 β e IL-6, en los leucocitos circulantes de los pacientes con DMD que recibieron la suplementación con AGPI ω -3, en comparación con los que recibieron el placebo. Además, se observó una reducción en las concentraciones séricas de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6, y un aumento en la concentración de la citocina antiinflamatoria IL-10 en los pacientes que recibieron la suplementación con AGPI ω -3.¹⁶

Dado que las citocinas pueden originarse de diversas estirpes celulares inmunológicas, nuestro equipo de investigación se propuso a explorar su origen mediante la evaluación del efecto de la suplementación con AGPI ω -3 sobre monocitos circulantes y sus citocinas en pacientes con DMD. Doce pacientes participaron en el estudio, recibiendo 2.9 g diarios de AGPI ω -3 o aceite de girasol como placebo. Se identificó que los pacientes suplementados con AGPI ω -3 mostraban una menor población de monocitos proinflamatorios M1 en los meses 3 y 6, así como una reducción en la concentración intracelular de la citocina proinflamatoria IL-6 en el mes 6 en comparación con el grupo control. Además, se observó un aumento en los monocitos antiinflamatorios M2 en el mes 3 en los pacientes que recibieron la suplementación con AGPI ω -3.¹⁷

Finalmente, en el 2024, nuestro equipo publicó un estudio cuyo objetivo fue analizar el efecto de la suplementación con AGPI ω -3 en la expresión de marcadores que favorecen la regeneración muscular, FOXP3 y AREG, en leucocitos circulantes de pacientes con DMD. En ese estudio participaron 31 pacientes con diagnóstico confirmado de DMD, asignados aleatoriamente para recibir 2.9 g diarios de AGPI ω -3 o un placebo que consistió en aceite de girasol. Se observó una tendencia hacia una menor expresión del mRNA de FOXP3 en los meses 1 y 3 en el grupo que recibió AGPI ω -3. Además, se evaluó el impacto de la suplementación en las poblaciones de linfocitos T circulantes, sus citocinas intracelulares y sus marcadores de activación (CD69 y CD49d), sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.¹⁸

Otros equipos de investigación también han examinado la utilidad de los AGPI ω -3 en la DMD. En el 2019, Sitzia *et al.* llevaron a cabo un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la administración de AGPI ω -3 y flavonoides en distintos tipos de distrofias musculares. Durante un período de 6 meses se administraron diariamente 1250 mg de ADH, 360 mg de AEP, y 5 gramos de flavonoides, que incluían

acetil-L-carnitina, ácido ascórbico, coenzima Q10, extracto de raíz de *Scutellaria* y extracto de té verde, o un placebo, a pacientes con diversas distrofias. Entre los participantes, se encontraban 12 pacientes con DMD mayores de 9 años, todos ellos usuarios de silla de ruedas y 4 de ellos bajo tratamiento con corticosteroides. Se observó que los pacientes suplementados con flavonoides y AGPI ω -3 presentaban menores concentraciones circulantes de CK, así como una mayor fuerza muscular en los miembros inferiores, evaluada mediante dinamometría. Es importante destacar que no fue posible separar el efecto de los flavonoides y AGPI ω -3 debido a la ausencia de un grupo que recibiera exclusivamente AGPI ω -3 en el estudio.¹⁹

En otro estudio dentro de esta línea de investigación, publicado en 2018, se investigó el posible impacto de la suplementación con AGPI ω -3 en la composición corporal, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en pacientes con DMD. La muestra incluyó a 28 pacientes con DMD, todos con diagnóstico molecular confirmado y edades comprendidas entre los 3 y 18 años. Aquellos pacientes que recibieron una suplementación diaria de 2.9 g de AGPI ω -3 mostraron una tendencia hacia un mayor porcentaje de masa magra y una menor masa grasa en los meses 3 y 6 del estudio, así como un retraso en la pérdida de masa muscular en comparación con aquellos pacientes que recibieron el placebo. Además, al finalizar el período de suplementación de 6 meses, se observó una disminución significativa en el porcentaje de pacientes con resistencia a la insulina.²⁰

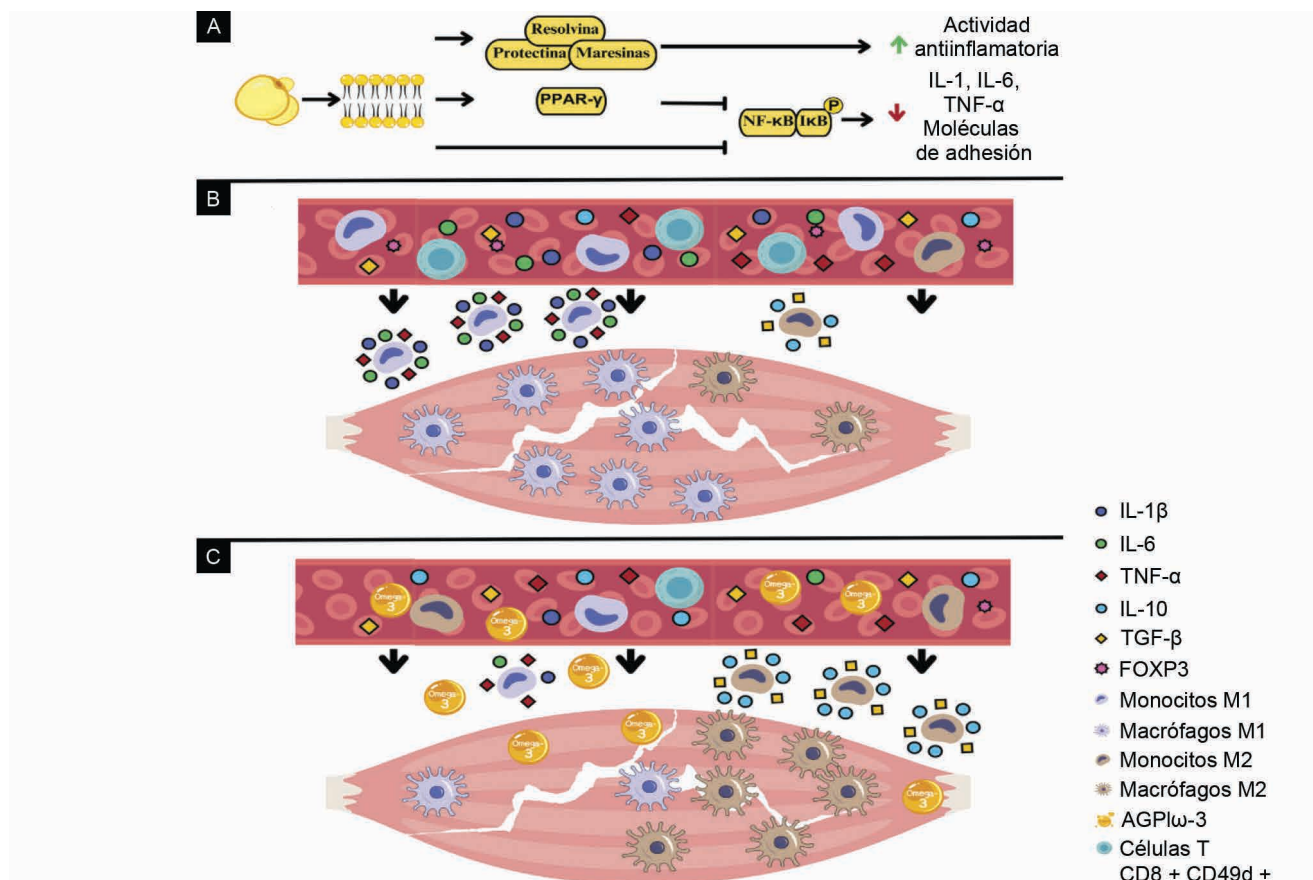
En la figura 1 se resumen los hallazgos de nuestras investigaciones y de otros autores, que muestran el beneficio de la suplementación con AGPI ω -3 en pacientes con DMD.

Discusión

La inflamación es una característica distintiva de la DMD. La sobre expresión de citocinas proinflamatorias inhibe la síntesis de proteínas en células musculares, incrementando la pérdida de tejido muscular.²¹ Esta evidencia es sustentada con lo reportado por nuestro equipo de trabajo en el 2015, en el cual se identificó que la inflamación sistémica está relacionada con la función muscular en pacientes con DMD. Pacientes con mejor función muscular mostraron concentraciones mayores de las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF- α .²²

Esto puede ser secundario a que aquellos pacientes con mayor tejido muscular presentan un mayor daño de este, desencadenando un proceso inflamatorio más intenso.²² Son necesarias investigaciones longitudinales que evalúen si el proceso inflamatorio crónico aumenta la degeneración muscular en pacientes con DMD.

Figura 1 Efecto de AGPI ω -3 en la DMD



Resumen de los efectos de AGPI ω -3 en la respuesta inmunitaria en la DMD. El panel A muestra el mecanismo de acción de AGPI ω -3 por el cual regulan la respuesta inmunitaria. El panel B muestra la respuesta inmunitaria presente en los pacientes afectados por DMD. El panel C muestra el efecto que tiene los AGPI ω -3 en la DMD

AGPI ω -3: ácidos grasos poliinsaturados omega-3; DMD: distrofia muscular de Duchenne

Los AGPI ω -3 desempeñan funciones cruciales en el organismo. Son componentes esenciales de los fosfolípidos de las membranas celulares y cumplen roles específicos, por ejemplo, regular el proceso inflamatorio.²³ Existe suficiente evidencia científica que reporta cómo la suplementación con AGPI ω -3 reduce marcadores inflamatorios (incluyendo citocinas, moléculas de adhesión y proteínas de respuesta de fase aguda) en diversas enfermedades que cursan con inflamación.²⁴

Al mejor de nuestros conocimientos, el primer estudio en el que se suplementó un modelo de DMD con AGPI ω -3 fue realizado en 2011 por Machado *et al.* En ese estudio se reportó que ratones *mdx* suplementados con AGPI ω -3 presentaban una menor cantidad de infiltrado inflamatorio y una menor expresión de TNF- α en el músculo.¹⁰ Esto contrasta con lo reportado por nuestro grupo, en donde no se identificaron diferencias en la expresión de TNF- α circulante en pacientes con DMD suplementados con AGPI ω -3.¹⁶ Esta discrepancia podría deberse a la diferencia de tejidos

y de modelo de la enfermedad. Debido a que TNF- α es una citocina que contribuye a la necrosis del tejido muscular en ratones *mdx*,²⁵ terapias que disminuyan su expresión podrían ser beneficiosas en la DMD.

De manera consistente, diversos estudios han identificado que la suplementación con AGPI ω -3 reduce la infiltración de células proinflamatorias y sus citocinas en el tejido muscular del modelo *mdx*.^{11,13} Dado que las citocinas proinflamatorias pueden afectar la síntesis de proteínas en las células musculares, así como la integridad y función muscular,²¹ el uso de terapias que reduzcan el infiltrado inflamatorio en el tejido muscular podría ser beneficioso para los pacientes con DMD. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales en pacientes para confirmar esta hipótesis.

Otro efecto de la suplementación con AGPI ω -3 es la disminución de la MMP9 en el tejido muscular.¹² Esto es relevante porque se ha identificado que su inhibición tiene efectos beneficiosos en la reducción de la infiltración de

macrófagos proinflamatorios M1 y aumento de los antiinflamatorios M2 en tejido muscular, resultando en la disminución de la necrosis de tejido muscular.²⁶

Dado que la biopsia de tejido muscular es un procedimiento invasivo, evaluar la respuesta que tienen las citoquinas relacionadas con la inflamación en sangre periférica ante la suplementación con AGPI ω -3 es una alternativa más factible. Un ejemplo es el estudio realizado por Carvalho *et al.* en el 2018, en el que se identificó que ratones *mdx* suplementados con AGPI ω -3 presentaban menores concentraciones séricas de las citoquinas proinflamatorias TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-13.¹¹ Esto es consistente con lo publicado por nuestro equipo, que identificó que los pacientes con DMD que consumieron AGPI ω -3 durante 6 meses presentaron una menor expresión de mRNA del factor de transcripción NF- κ B y de sus blancos IL-1 β e IL-6.¹⁶ La importancia de esto radica en que la sobreexpresión de IL-6 reduce las poblaciones de células satélite, las cuales son necesarias para la regeneración muscular, por lo que, al disminuir la expresión de esta citocina, se favorece esta regeneración.²⁷ Además, se ha identificado que IL-1 β , a través de su blanco Jagged1, evita la diferenciación muscular, y su disminución también favorece la regeneración muscular.²⁸ Por lo tanto, múltiples inhibidores del factor de transcripción maestro NF- κ B están bajo investigación como posibles terapias en la DMD.²⁹

Como se ha mencionado, las células inmunitarias participan en el proceso de miogénesis. Por ejemplo, los macrófagos proinflamatorios M1 secretan óxido nítrico, el cual promueve la ruptura del sarcolema y la lisis de miofibrillas, además de estimular la liberación de radicales libres por parte de los neutrófilos. Los macrófagos M1 expresan citoquinas como NF- κ B, IL-6, IFN- γ y MMP-9, las cuales inhiben la actividad de las células satélite.¹⁵ Por otro lado, los macrófagos antiinflamatorios M2 estimulan la diferenciación de las células satélite y, por lo tanto, la regeneración muscular. La evidencia demuestra que la suplementación con AGPI ω -3 disminuye la cantidad de macrófagos proinflamatorios M1 y aumenta la de los antiinflamatorios M2, tanto en modelos animales¹² como en pacientes con DMD,¹⁷ representando una oportunidad terapéutica para estos pacientes. Sin embargo, se requieren estudios con un mayor número de pacientes para confirmar esta hipótesis.

Como se ha mencionado, el músculo distrófico libera citoquinas que atraen células del sistema inmune circulante, como las células T CD4+ (CD4+) que modulan el proceso inflamatorio y reclutan células T CD8+ citotóxicas (CD8+) y células T reguladoras (Treg), para eliminar las fibras musculares dañadas, resolver el proceso inflamatorio y estimular la regeneración muscular.³⁰ Tanto los linfocitos T CD4+ como los CD8+ se activan en el proceso de degeneración

muscular a través de su receptor CD3+, lo que favorece la expresión de CD69, un marcador de activación altamente expresado en enfermedades inflamatorias crónicas.³¹ Estas células activadas interactúan con la pared vascular mediante su receptor CD49d. Se ha reportado que las células T CD49d+ presentan mayor celularidad en pacientes con DMD en comparación con sujetos sanos¹⁸ y que la cantidad de linfocitos T CD49d+ circulantes se correlaciona con una progresión más rápida de la enfermedad en estos pacientes.³² Nuestro grupo reportó que la celularidad de linfocitos T CD8+ y CD49d+ circulantes fue menor en pacientes que recibieron suplementación con AGPI ω -3 durante seis meses,¹⁸ sugiriendo un potencial beneficio terapéutico de los AGPI ω -3 como reguladores del proceso inflamatorio en el manejo de la DMD.

Uno de los principales procesos fisiopatológicos de la DMD es la desregulación de la homeostasis del calcio. Los defectos estructurales en la membrana celular muscular en la DMD provocan una entrada anormal de Ca²⁺ en la célula, lo que incrementa la concentración de Ca²⁺ citoplasmático. Este aumento activa en exceso las enzimas dependientes de calcio y genera una sobrecarga de Ca²⁺ en las mitocondrias, que eventualmente favorece la apoptosis.³ En este contexto, el estudio realizado por Fogagnolo *et al.* identificó que la suplementación con AGPI ω -3 en ratones *mdx* reduce las concentraciones de Ca²⁺ en el músculo cardíaco y estriado, evaluadas mediante espectroscopia de resonancia magnética.¹³

La cardiopatía es la principal causa de muerte en los pacientes con DMD. Entre las principales manifestaciones cardíacas de la DMD se encuentran la cardiomiopatía dilatada y las arritmias, las cuales están relacionadas con la presencia de fibrosis en las paredes ventriculares.³³ Diversas citoquinas favorecen el proceso fibrótico, destacándose TGF- β , MMP-9 y TIMP-1.²⁶ El estudio realizado por Fogagnolo *et al.* en el 2016 identificó que los ratones *mdx* suplementados con AGPI ω -3 presentaban una menor expresión de TGF- β , MMP-9 y TIMP-1 en el músculo esquelético y cardíaco.¹³ Se requieren más investigaciones para conocer si los AGPI ω -3 tienen un efecto benéfico sobre la fibrosis cardíaca en pacientes con DMD.

Una de las comorbilidades presentes en los pacientes con DMD es el sobrepeso y la obesidad. En el 2015, nuestro grupo demostró que el 22.7% de los pacientes con DMD presentan sobrepeso u obesidad, según su IMC, mientras que el 68% exhibe niveles elevados de adiposidad al evaluar su composición corporal. Una complicación de la obesidad es la alteración del metabolismo de carbohidratos. En los pacientes con DMD se ha demostrado que presentan hiperinsulinemia en el 48.5% de los casos y resistencia a la insulina en el 29-36.4% de los casos.⁷ Debido a esto,

se diseñó un ensayo clínico controlado suplementando a estos pacientes con AGPI ω -3 para disminuir las alteraciones metabólicas. Los resultados de la intervención demostraron que los pacientes que fueron suplementados con AGPI ω -3 presentaron un menor porcentaje de resistencia a la insulina, lo que podría constituir una opción terapéutica adyuvante para esta comorbilidad. También, en el mismo estudio demostramos que los pacientes suplementados con AGPI ω -3 durante seis meses mostraron un retraso en la pérdida de masa magra en comparación con los controles, además de una tendencia a tener un menor porcentaje de masa grasa y un mayor porcentaje de masa magra.²⁰ Estos resultados indican un potencial terapéutico beneficioso de los AGPI ω -3 para mitigar las comorbilidades metabólicas en pacientes con DMD, por lo que se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos.

Conclusiones

Los AGPI ω -3 han demostrado tener múltiples beneficios en modelos animales y pacientes con DMD. Estos incluyen la reducción de la inflamación tanto sistémica como local, la disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias y MMP-9 y la regulación de la homeostasis del calcio, lo cual es crucial para mitigar la degeneración muscular. Además, la suplementación con AGPI ω -3 ha mostrado el potencial

para mejorar el metabolismo, reduciendo la resistencia a la insulina y retrasando la pérdida de masa magra. A pesar de los resultados prometedores, es necesario realizar más estudios para confirmar estos hallazgos y explorar nuevas oportunidades de investigación, las cuales incluyen: la realización de ensayos clínicos a largo plazo, la investigación de los mecanismos moleculares involucrados, el impacto en la fibrosis cardíaca, la evaluación en diferentes cohortes de pacientes de distintos grupos etarios y que se encuentren en distintas etapas de la progresión de la enfermedad. Estas futuras investigaciones podrían establecer una base sólida para la implementación de los AGPI ω -3 como una intervención terapéutica estándar en la DMD.

Agradecimientos

José Emilio Galeazzi Aguilar es estudiante del programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y ha recibido la beca CONAHCYT (1170308).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Rodríguez-Cruz M, Sánchez R, Escobar RE, et al. Evidence of insulin resistance and other metabolic alterations in boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Int J Endocrinol.* 2015;2015(1):867273. doi: 10.1155/2015/867273.
- Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39(1S). doi: 10.1177/0148607115595980.
- Han X, Han J, Wang N, et al. Identification of auxiliary biomarkers and description of the immune microenvironmental characteristics in Duchenne muscular dystrophy by bioinformatical analysis and experiment. *Front Neurosci.* 2022;16:891670. doi: 10.3389/fnins.2022.891670
- Wu X, Dong N, Yu L, et al. Identification of immune-related features involved in Duchenne muscular dystrophy: A bidirectional transcriptome and proteome-driven analysis. *Front Immunol.* 2022;13:1017423. doi: 10.3389/fimmu.2022.1017423
- Rosenberg AS, Puig M, Nagaraju K, et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med.* 2015;7(299). doi: 10.1126/scitranslmed.aaa7322.
- Collins RA, Grounds MD. The role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) in skeletal muscle regeneration: studies in TNF- α (-/-) and TNF- α (-/-)/LT- α (-/-) Mice. *JHistochemCytochem.* 2001;49(8):989-1001. doi: 10.1177/002215540104900807.
- Rodríguez-Cruz M, Sanchez R, Escobar RE, et al. Evidence of insulin resistance and other metabolic alterations in boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:1-8. doi: 10.1155/2015/867273.
- Al-Roub A, Madhoun AA, Akhter N, et al. IL-1 β and TNF α cooperativity in regulating IL-6 expression in adipocytes depends on CREB binding and H3K14 acetylation. *Cells.* 2021;19;10(11):3228. doi: 10.3390/cells10113228
- Crupi R, Cuzzocrea S. Role of EPA in inflammation: mechanisms, effects, and clinical relevance. *Biomolecules.* 2022;12(2):242. doi: 10.3390/biom12020242.
- Machado RV, Mauricio AF, Taniguti APT, et al. Eicosapentaenoic acid decreases TNF- α and protects dystrophic muscles of mdx mice from degeneration. *J Neuroimmunol.* 2011;232(1-2):145-50. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.032.
- De Carvalho SC, Matsumura CY, Santo-Neto H, et al. Identification of plasma interleukins as biomarkers for deflazacort and omega-3 based Duchenne muscular dystrophy therapy. *Cytokine.* 2018;102:55-61. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.006.
- De Carvalho SC, Hindi SM, Kumar A, et al. Effects of omega-3 on matrix metalloproteinase-9, myoblast transplantation and satellite cell activation in dystrophin-deficient muscle fibers. *Cell Tissue Res.* 2017;369(3):591-602. doi: 10.1007/s00441-017-2640-x.
- Fogagnolo-Mauricio A, Pereira JA, Santo-Neto H, et al. Effects of fish oil containing eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on dystrophic mdx mice hearts at later stages of dystrophy. *Nutrition.* 2016;32(7-8):855-62. doi: 10.1016/j.nut.2016.01.015.

14. Fogagnolo-Mauricio A, De Carvalho SC, Santo-Neto H, et al. Effects of dietary omega-3 on dystrophic cardiac and diaphragm muscles as evaluated by 1H magnetic resonance spectroscopy: Metabolic profile and calcium-related proteins. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2017;20:60-7. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.03.005.
15. Tripodi L, Molinaro D, Farini A, et al. Flavonoids and Omega3 prevent muscle and cardiac damage in Duchenne muscular dystrophy animal model. *Cells*. 2021;10(11):2917. doi: 10.3390/cells10112917.
16. Rodríguez-Cruz M, Cruz-Guzmán ODR, Almeida-Becerril T, et al. Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial. *Clin Nutr*. 2018;37(6):1840-51. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.011.
17. Villaldama-Soriano MA, Rodríguez-Cruz M, Hernández-De La Cruz SY, et al. Pro-inflammatory monocytes are increased in Duchenne muscular dystrophy and suppressed with omega-3 fatty acids: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Euro J of Neurology*. 2022;29(3):855-64. doi: 10.1111/ene.15184.
18. Yannin Hernández-de La Cruz S, Ordaz-Robles T, Antonio Villaldama-Soriano M, et al. The muscle regeneration marker FXP3 is associated with muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev*. 2024;46(5):199-206. doi: 10.1016/j.braindev.2024.02.001.
19. Sitzia C, Meregalli M, Belicchi M, et al. Preliminary evidences of safety and efficacy of flavonoids- and Omega 3-based compound for muscular dystrophies treatment: a randomized double-blind placebo controlled pilot clinical trial. *Front Neurol*. 2019;10:755. doi: 10.3389/fneur.2019.00755.
20. Rodríguez-Cruz M, Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortés L, et al. Evidence of muscle loss delay and improvement of hyperinsulinemia and insulin resistance in Duchenne muscular dystrophy supplemented with omega-3 fatty acids: A randomized study. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2087-97. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.017.
21. Pan L, Xie W, Fu X, et al. Inflammation and sarcopenia: A focus on circulating inflammatory cytokines. *Exp. Gerontol*. 2021; 154:111544. doi: 10.1016/j.exger.2021.111544.
22. Cruz-Guzmán ODR, Rodríguez-Cruz M, Escobar-Cedillo RE. Systemic inflammation in Duchenne muscular dystrophy: association with muscle function and nutritional status. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-7. doi: 10.1155/2015/891972.
23. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39(1S). doi: 10.1177/0148607115595980.
24. Kavyani Z, Musazadeh V, Fathi S, et al. Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Int. Immunopharmacol*. 2022;111: 109104. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109104.
25. De Senzi-Moraes PR, Ferretti R, Moraes LHR, et al. N-Acetylcysteine treatment reduces TNF- α levels and myonecrosis in diaphragm muscle of mdx mice. *Clin Nutr*. 2013;32(3):472-5. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.001.
26. Kumar L, Bisen M, Khan A, et al. Role of matrix metalloproteinases in musculoskeletal diseases. *Biomedicines*. 2022;10(10): 2477. doi: 10.3390/biomedicines10102477.
27. Pelosi L, Berardinelli MG, De Pasquale L, et al. Functional and morphological improvement of dystrophic muscle by interleukin 6 receptor blockade. *EBioMedicine*. 2015;2(4):285-93. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.02.014.
28. Nagata Y, Kiyono T, Okamura K, et al. Interleukin-1 β (IL-1 β)-induced Notch ligand Jagged1 suppresses mitogenic action of IL-1 β on human dystrophic myogenic cells. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0188821. doi: 10.1371/journal.pone.0188821.
29. Yao S, Chen Z, Yu Y, et al. Current pharmacological strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:689533. doi: 10.3389/fcell.2021.689533.
30. Han X, Han J, Wang N, et al. Identification of auxiliary biomarkers and description of the immune microenvironmental characteristics in Duchenne Muscular Dystrophy by bioinformatical analysis and experiment. *Front Neurosci*. 2022;16:891670. doi: 10.3389/fnins.2022.891670
31. Ono E, Lenief V, Lefevre M, et al. Topical corticosteroids inhibit allergic skin inflammation but are ineffective in impeding the formation and expansion of resident memory T cells. *Allergy*. 2024;79(1):52-64. doi: 10.1111/all.15819.
32. Savino W, Pinto-Mariz F, Mouly V. Flow cytometry-defined CD49d expression in circulating T-lymphocytes is a biomarker for disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Methods Mol Biol*. 2018;1687:219-227. doi: 10.1007/978-1-4939-7374-3_16.
33. Shih JA, Folch A, Wong BL. Duchenne muscular dystrophy: the heart of the matter. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(3):57-66. doi: 10.1007/s11897-020-00456-0.