

Hipovitaminosis D y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en niños con leucemia

Lourdes Barbosa-Cortés *et al.*

Aportaciones
originales

Ácido docosahexaenoico en el crecimiento y composición corporal de neonatos con sepsis. Ensayo clínico

Mariela Bernabe-García *et al.*

Ingesta baja y deficiencia de vitamina D en adolescentes mexicanos con obesidad

Alva Belen Morales-Villar *et al.*

Las células epiteliales mamarias de mujeres sintetizan ácidos grasos omega-3 y 6

Imelda Cecilia Zarzoza-Mendoza *et al.*

Artículos de
revisión

Beneficios de los ácidos grasos ω -3 en la distrofia muscular de Duchenne

José Emilio Galeazzi-Aguilar *et al.*

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Dra. Alva Alejandra Santos Carrillo

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

**TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD**

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Rodolfo Rivas Ruiz

EDITORES EMÉRITOS

Guillermo Fajardo Ortíz

EDITORA

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

EDITORES ASOCIADOS

Eduardo Ferat Osorio
María del Rosario Niebla Fuentes
Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte
Aidé Pérez Holguín
Manuel Mario Matute González
Alejandro Moctezuma Paz

CONSEJEROS EMÉRITOS

Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIAL

César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina de México
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina de México

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
España
Carlos Campillo Artero
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Uruguay
Blanca Stéfano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Academia Nacional de Medicina de México
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Nacional de Geriátrica
Gerardo Guínto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina

CUIDADO DE LA EDICIÓN

Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

DOCUMENTALISTA EDITORIAL

Omar Chávez Martínez

ASISTENCIA EDITORIAL

Adrián Muñoz Rosales

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Investigación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, 06725, Ciudad de México, México. La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices PubMed, PubMed Central, Google Académico, Lilacs, MEDIGRAPHIC. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2023-062115195400-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R.

ISSN-e 2448-5667

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1.

Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores

Teléfono (55) 5627 6900, extensión 21206

Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número

In this issue



La imagen

Técnica: Ilustración

Autor: Lic. Ileana Meléndez Prado

Editorial

Editorial

e6345

La Unidad de Investigación Médica en Nutrición: hacia los nuevos retos de la investigación traslacional

The Medical Nutrition Research Unit: towards the new challenges of translational research

Jorge Maldonado-Hernández

Aportaciones originales

Original contributions

e6356

Ácido docosahexaenoico en el crecimiento y composición corporal de neonatos con sepsis. Ensayo clínico

Docosahexaenoic acid on growth and body composition of septic neonates. Randomized trial

Mariela Bernabe-García, Mardia López-Alarcón, Maricela Rodríguez-Cruz, María Dolores Rivera-Rodríguez, Raúl Villegas-Silva

e6484

Ingesta baja y deficiencia de vitamina D en adolescentes mexicanos con obesidad

Low intake and deficiency of vitamin D in Mexican adolescents with obesity

Alva Belen Morales-Villar, Jorge Maldonado-Hernández, Mildred Corina de la Concha-Duarte, Mardia Guadalupe López-Alarcón, María de los Ángeles González-Atilano, María Elena Rodríguez-Palacios, Israel Domínguez-Calderón, Laura Rojas-Peña

e6482

Hipovitaminosis D y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en niños con leucemia

Hypovitaminosis D and biochemical parameters of bone metabolism in children with leukemia

Lourdes Barbosa-Cortés, Salvador Atilano-Miguel, Víctor Manuel Cortés-Beltrán, Sharon Berenice Morales-Montes, Jorge Alfonso Martín-Trejo, Jorge Maldonado-Hernández, Juan Manuel Domínguez-Salgado

e6310

Las células epiteliales mamarias de mujeres sintetizan ácidos grasos omega-3 y 6

Women's mammary epithelial cells synthesize omega-3 and 6 fatty acids

Imelda Cecilia Zarzoza-Mendoza, Elizabeth Sosa-Castillo, Mariela Bernabe-García, Cristian Emmanuel Luna-Guzmán, Maricela Morales-Marzana, Jorge Maldonado-Hernández, Maricela Rodríguez-Cruz

e6372

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Sharon Berenice Morales-Montes, Salvador Atilano-Miguel, María de Lourdes Barbosa-Cortés

Artículo de opinión

Opinion articles

e6507

Deficiencia de vitamina D: posicionamiento de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Vitamin D deficiency: positioning of the Medical Nutrition Research Unit

Jorge Maldonado-Hernández,
Nancy Anahí Pérez-Ramírez, María de los
Ángeles González-Atilano, Alva Belen
Morales-Villar, María de Lourdes Barbosa-
Cortés

Artículo de revisión

Review articles

e6483

Beneficios y recomendaciones perinatales del ácido docosahexaenoico y del ácido araquidónico

Perinatal benefits and recommendations of docosahexaenoic acid and arachidonic acid

Karla Xcaret Cervantes-De Celis,
Raquel Fuentes-Montoya, Mariela Bernabe-
García

e6316

Beneficios de los ácidos grasos w-3 en la distrofia muscular de Duchenne

Benefits of w-3 fatty acids in Duchenne muscular dystrophy

José Emilio Galeazzi-Aguilar, Maricela
Rodríguez-Cruz

Homenaje

Homenaje

e6522

Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Medical Nutrition Research Unit

Maricela Rodríguez-Cruz

La Unidad de Investigación Médica en Nutrición: hacia los nuevos retos de la investigación traslacional

The Medical Nutrition Research Unit: towards the new challenges of translational research

Jorge Maldonado-Hernández^{1a}

Resumen

La Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) celebra en 2024, cuarenta años de su fundación. En el marco de esta celebración, hemos preparado un suplemento especial para la Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con la finalidad de difundir información valiosa para el profesional de la salud y la sociedad en general respecto a dos líneas de investigación que han sido determinantes para el desarrollo histórico y la consolidación de nuestro grupo de trabajo: el estudio y uso terapéutico de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y de la vitamina D. El presente artículo editorial, además, tiene por objeto describir brevemente el entorno del estado nutricional que prevalece en la actualidad a nivel global y nacional, así como delinear algunas características de la alimentación y nutrición en México, y relatar los hallazgos y líneas de investigación de mayor relevancia durante estos cuarenta años de vida de la UIMN. En armonía con las nuevas directrices de investigación del IMSS y su Coordinación de Investigación en Salud, estamos convencidos que la investigación traslacional es un medio eficaz para beneficiar y mejorar la calidad de vida de los derechohabientes, facilitar la implementación y el fondeo de investigaciones nuevas, así como establecer un diálogo abierto con la sociedad y la comunidad científica de todas las disciplinas, con la finalidad de atender y resolver las problemáticas de la mala nutrición y salud que prevalecen en México.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-7592-7025^a](https://orcid.org/0000-0002-7592-7025)

Palabras clave

Nutrición, Alimentación y Dieta
Investigación Biomédica Traslacional
Medicina
Vitamina D
AGPCL-Ω3

Abstract

In 2024, the Medical Nutrition Research Unit (MNRU) celebrates forty years since its foundation. Within the framework of this celebration, we have prepared a special supplement for the Mexican Institute of Social Security (IMSS) Medical Journal, with the purpose of spreading useful information for health professionals and society, regarding to two lines of research that have been decisive for the historical development and consolidation of our workgroup: the therapeutic use of omega-3 polyunsaturated fatty acids and the study of vitamin D. This Editorial also aims to briefly describe the global and national environment of nutritional status that prevails today, outline some characteristics regarding food and nutrition in Mexico, and report the findings and lines of research of enhanced scope and relevance during these 40 years of the MNRU. Following the new research guidelines of the IMSS and its Health Research Coordination, we are convinced that translational research is an effective way to benefit and improve the quality of life of citizens, facilitate the implementation and funding of new research, and establish an open dialogue with society and the scientific community of all disciplines, to address and resolve the nutritional and health problems that prevail in Mexico.

Keywords

Diet, Food, and Nutrition
Translational Research, Biomedical
Medicine
Vitamin D
Ω3-PUFAs

En el contexto nutricional actual, las desigualdades socioeconómicas, educativas y culturales que prevalecen en el mundo han dado origen a situaciones antagónicas en las que coexisten problemáticas de salud relacionadas con el consumo excesivo de algunos alimentos, pero también con su carencia. Mientras millones de personas a nivel global presentan sobrepeso u obesidad otra proporción

importante vive con desnutrición y sus efectos devastadores. Según la Organización Panamericana para la Salud, en América Latina y el Caribe más del 6.5% de la población padece de hambre (42.2 millones de personas), en contraste con el 62.5% de sus habitantes que tienen sobrepeso u obesidad. Por otra parte, se estima que el 35% de la población en América Latina ha sufrido de inseguridad

Comunicación con:

Jorge Maldonado Hernández
 jormh@yahoo.com.mx
 55 5627 6944

Cómo citar este artículo:

Maldonado-Hernández J. La Unidad de Investigación Médica en Nutrición: hacia los nuevos retos de la investigación traslacional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6345. doi: 10.5281/zenodo.14199796

alimentaria durante algún periodo de su vida. En el Caribe este porcentaje se eleva hasta un 60.6%; es decir, más de la mitad de sus habitantes se ha visto forzada a reducir la calidad o cantidad de alimentos consumidos, se quedó sin comida y pasó hambre, o peor aún, en los casos más extremos, pasó varios días sin comer.¹

Con respecto a México, la prevalencia nacional de desnutrición crónica (talla baja) en niños menores de 5 años fue del 12.8%, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (ENSANUT 2022).² Con respecto a los datos publicados en la Encuesta de 1988, esta cifra se ha reducido en más de 14 puntos porcentuales; sin embargo, desde el 2010 se observa un estancamiento en las prevalencias de talla baja que se mantienen cercanas al 12%. Paradójicamente, las cifras de sobrepeso y obesidad para este mismo grupo de edad fueron del 7.7%. Es decir, durante el 2022 más de 1.2 millones de niños mexicanos menores de 5 años tuvieron una ingesta deficiente de nutrimentos o desnutrición, mientras que casi 750 mil tuvieron afectaciones relacionadas con la ingesta excesiva de alimentos y de energía. Este escenario se vislumbra complicado para nuestro país, si consideramos que los indicadores de adiposidad corporal se incrementan progresivamente con la edad. En el 2022, la prevalencia de sobrepeso y obesidad reportada en escolares de 5 a 11 años fue de 19.2% y 18.1%, en adolescentes de 12 a 19 años de 23.9% y 17.2%,³ y en adultos de 38.3% y 36.9%,⁴ respectivamente. En el caso particular de los adultos, la presencia de obesidad (IMC >30 kg/m²) se relacionó con un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (razón de momios [RM] = 1.75, $p < 0.05$) y con algunos factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial (RM = 3.68, $p < 0.05$) y las dislipidemias (RM = 2.35, $p < 0.05$).⁴ Durante el primer semestre de 2023 las dos primeras causas de muerte en México fueron la DMT2 y las enfermedades cardiovasculares.⁵

En el contexto alimentario, México se enfrenta desde hace algunos años a una situación sin precedentes, relacionada con la comercialización y disponibilidad de alimentos ultraprocesados. La NOM-051-SCFI/SSA1-2010, "*Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados- Información comercial y sanitaria*",⁶ alerta al consumidor sobre la venta de alimentos y bebidas que no son adecuados para la salud, mediante un etiquetado frontal de forma hexagonal y en fondo negro. Algunos de los productos que se comercializan en México pueden ostentar más de 3 de sellos con leyendas como: "EXCESO CALORÍAS", "EXCESO AZÚCARES", "EXCESO GRASAS SATURADAS", "EXCESO SODIO", "EXCESO GRASAS TRANS" y "CONTIENE EDULCORANTES/EVITAR EN NIÑOS". En este orden de ideas, se vislumbra un debate impostergable entre la sociedad y la industria alimentaria en torno a la calidad nutricional de los alimentos ultra-

procesados y sus efectos en la salud poblacional. Desde una perspectiva ética, ¿es apropiado ofrecer a una niña o niño con sobrepeso u obesidad un producto ultraprocesado con más de tres sellos? ¿Es factible para la industria refresquera disminuir el umbral de dulzor de las bebidas azucaradas de manera paulatina, hasta lograr una reducción del 50% en los gramos totales de azúcares y el aporte calórico? Datos de la ENSANUT CONTINUA 2020-2022, revelaron que el porcentaje de personas que consumieron bebidas endulzadas fue alarmante: 92.6% en preescolares, 93.6% en escolares y 90.3% en adolescentes. Esta encuesta también reveló que menos del 30% de los niños y adolescentes ingirieron verduras y más de la mitad de ellos consumieron botanas, dulces y postres de manera cotidiana.⁷ Ante este escenario de salud poblacional, las aportaciones que realiza la comunidad científica a este respecto tienen un valor destacado y pueden traducirse en innovaciones técnicas que benefician a la sociedad. La Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) ha participado activamente en diversos foros y grupos de trabajo con fines de regulación alimentaria. Por ejemplo, en el marco de la 37ª Sesión del Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para Regímenes Especiales, la UIMN tuvo una participación destacada en las reuniones de trabajo para la modificación de la Norma CODEX STAN 156-1987 que incluye a las fórmulas lácteas para lactantes de 6 a 12 meses y niños pequeños de 12 a 36 meses. Asimismo, en septiembre de 2021, la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social solicitó a la UIMN emitir una opinión técnica sobre las bases para establecer la regulación de los ácidos grasos trans en alimentos, para su adición en el artículo 216 BIS a la Ley General de Salud.⁸

Actualmente se sabe que la dieta desempeña un papel fundamental en la salud de las personas y que se relaciona con numerosos factores de la conducta y la actividad humana. Durante muchos años, en el estudio de la nutrición, se priorizó un enfoque biologicista que se centró en los mecanismos y las interacciones bioquímicas entre los nutrimentos y los organismos biológicos. No obstante, el estudio de esta ciencia se ha expandido y diversificado durante las últimas décadas, dando origen a conceptos como *nutrición comunitaria* o *nutrición en salud pública*. La generación de nuevas perspectivas sobre el estudio de la nutrición se debe, muy probablemente, a las limitaciones que plantea una visión meramente biologicista para comprender y explicar un fenómeno tan vasto y complejo como la alimentación y la nutrición humana. Las enfermedades estrechamente relacionadas con la ingesta dietaria, como la obesidad y algunos trastornos metabólicos, tienen su origen en múltiples causas y su atención requiere de la participación de profesionales de la salud con un enfoque multidisciplinario en todos los niveles de atención. Entre los años 1990 y 2000, la UIMN realizó diversos estudios

en la comunidad rural de San Mateo Capulhuac, Estado de México. Actualmente, esta comunidad está conformada por más de 2800 habitantes, de los cuales el 58% se considera población indígena y más del 21% del total habla otra lengua además del español. La UIMN realizó en este pequeño poblado de origen Otomí sus primeros estudios comparativos enfocados al perfil de la ingesta dietaria, la composición corporal y el gasto energético durante la lactancia materna, además de la vigilancia del crecimiento del niño lactante.⁹ Uno de los grandes hallazgos de este periodo derivó en el estudio de los mecanismos que regulan la biosíntesis de los ácidos grasos de cadena larga omega-6 y omega-3. ¿Por qué la concentración de ácido araquidónico (C20:4, n-6) en la leche de mujeres lactantes de esta comunidad rural, con una dieta baja en grasa, era similar al observado en mujeres de otras partes del mundo? La respuesta a esta interrogante es que el ácido linoleico (C18:2, n-6), abundante en el aceite de maíz y componente importante en la dieta de estas mujeres, puede elongarse y desaturarse para formar ácido araquidónico, un componente estructural de las membranas tisulares que desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro humano.¹⁰ La vocación de servicio comunitario sigue vigente en nuestra Unidad, pues actualmente coordinamos las actividades del lactario de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, que desde el 2019 atiende a más de 350 mujeres lactantes por año, en donde se brinda un espacio digno, cómodo e higiénico para las madres de pacientes y trabajadoras IMSS, además de recibir asesoría individualizada para la extracción, transporte y almacenamiento de la leche materna.

A cuarenta años de su fundación, la UIMN, constituida desde sus orígenes por profesionales de la salud de áreas muy diversas, ha realizado proyectos de investigación de vanguardia. Nutriólogos, químicos, biólogos, médicos, enfermeras, personal técnico, administrativo y de limpieza e higiene, han contribuido a la consolidación de un grupo de trabajo cuyos objetivos principales han sido desarrollar investigación básica y aplicada de alto nivel. Durante estas cuatro décadas se ha fortalecido su infraestructura y la generación de recursos humanos de pre y posgrado altamente calificados. Desde hace 40 años, los proyectos desarrollados en la UIMN han abordado tópicos muy diversos sobre el tema de la nutrición, con un enfoque vasto y multidisciplinario. El estudio de la lactancia materna es un emblema que sigue vigente en nuestra Unidad, pues actualmente realizamos un estudio de largo aliento que pretende esclarecer el efecto de la adiposidad corporal sobre la composición de la leche materna y su impacto en la salud metabólica del lactante durante los primeros dos años de vida (cuando la alimentación es determinante para la programación de diversas patologías metabólicas que se pueden manifestar en edades posteriores). De este último, derivan tres líneas de trabajo, una relacionada con el estudio de la

microbiota intestinal en el binomio madre-hijo y en la leche materna, la segunda sobre el estudio de los ácidos grasos de cadena larga y de cadena corta en la leche materna y la tercera sobre la evaluación del estado de nutrición de vitamina D durante los primeros dos años de vida del lactante.

El tema de los ácidos grasos ha trazado una pauta en la UIMN. Su estudio, realizado desde ópticas muy diversas, ha contribuido a la creación de líneas de investigación sólidas, productivas y variadas. Entre los tópicos más relevantes sobre el estudio de los ácidos grasos se encuentran los siguientes: a) el uso de isótopos estables como trazadores de vías metabólicas y de actividad enzimática en la biosíntesis de algunos ácidos grasos durante la gestación y la lactancia en modelos murinos y humanos; b) el desarrollo de métodos analíticos para el análisis de ácidos grasos por cromatografía de gases; c) la composición del perfil de ácidos grasos en alimentos, leche materna, fórmulas lácteas, heces y una gran variedad de tejidos biológicos de origen animal y humano; d) el estudio y análisis de los ácidos grasos trans y ácidos grasos de cadena corta en leche materna y heces, y e) el uso de los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) que suministrados en dosis farmacológicas modulan la respuesta inmune e inflamatoria y brindan resultados favorables a los pacientes con diversas condiciones y patologías: 1) infantes pretérmino críticamente enfermos (enterocolitis necrosante y retinopatía),¹¹ 2) neonatos a término sometidos a cirugía o con sepsis,¹² 3) niños con leucemia linfoblástica aguda,¹³ 4) niños con distrofia muscular de Duchenne¹⁴ y 5) adolescentes con obesidad.¹⁵

Hacia el año de 1999, la UIMN creó el Laboratorio de Espectrometría de Masas de Relaciones Isotópicas, único en su tipo en México por su enfoque orientado hacia estudios de nutrición y salud. El acceso a los isótopos estables, carbono 13, oxígeno 18 y deuterio (hidrógeno pesado) desplegó un caudal de posibilidades que situó a la Unidad como un centro de referencia tecnológico altamente especializado. Se estandarizaron técnicas analíticas, que en su momento resultaron sorprendentes, como el uso del agua doblemente marcada para la estimación del gasto energético total en vida libre (estándar de oro)¹⁶ o la identificación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el tracto digestivo de humanos, mediante el uso de una prueba de aliento con carbono 13. Ambos métodos, prototipos de técnicas de medición no invasivas, resultaron en la consolidación de otras líneas de investigación, como el uso de las pruebas de aliento con carbono 13 para identificar alteraciones metabólicas (tales como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en pediátricos y adultos)^{17,18} y la estimación del agua corporal total por el método de dilución isotópica con deuterio. Otras técnicas analíticas desarrolladas en la UIMN también incluyen la cromatografía de gases, la cromatografía de líquidos acoplada a masas y numerosos ensayos de

biología molecular que incluyen el estudio de polimorfismos, expresión de genes y de manera reciente, el estudio de los micro RNA (Mi-RNAs).

La historia de la UIMN es también la historia de las mujeres y los hombres que la han erigido. Cientos de profesionales de la salud han contribuido al desarrollo y la consolidación de un proyecto académico y científico que sigue vigente y mantiene una visión clara de futuro. La diversidad de ideas y de voluntades se ha traducido en un vasto inventario de temáticas y tópicos, reflejo de nuestra identidad y riqueza histórica: el uso de distintas sales de hierro para tratar la anemia en modelos murinos,¹⁹ la estimación del efecto del alcohol consumido durante el embarazo y la lactancia sobre el crecimiento del bebé, la estandarización del clamp hiperinsulinémico-euglicémico (estándar de oro para determinar la sensibilidad a la insulina descrito por Ralph DeFronzo en 1979),²⁰ el uso del *mindfulness* para tratar la ansiedad y la obesidad en adolescentes,²¹ las determinaciones bioquímicas de vitamina C, vitamina A y ácido fólico para la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999,²² las técnicas de *dried blood spot*, la evaluación y estandarización de índices antropométricos en pacientes pediátricos, la hiperhomocisteinemia y su relación con los niveles de vitamina B y el ácido fólico, la dimetilarginina asimétrica, el análisis de la ingesta, la densidad mineral ósea, las ceramidas y el estudio de la microbiota intestinal.

En el marco de esta celebración, la UIMN ha preparado este suplemento especial que consta de un artículo editorial, cinco aportaciones originales (dos trabajos sobre vitamina D y tres sobre ácidos grasos omega-3) y dos artículos de revisión. Nuestro objetivo principal es difundir información útil para el profesional de la salud y la sociedad en general, en torno a dos temáticas ampliamente estudiadas por

nuestro grupo de trabajo: el uso terapéutico de los ácidos grasos omega-3^{11,12,13,14,15} y de la vitamina D.^{23,24,25} En años recientes, la UIMN se ha interesado por el estudio de esta vitamina, las variantes polimórficas de su receptor y su cuantificación por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas. Actualmente, la deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública a nivel mundial y la presencia de un receptor específico para esta vitamina en más de 36 tejidos del organismo le ha conferido una enorme relevancia entre la comunidad científica de manera reciente, debido a su participación en numerosos procesos biológicos.

Con una visión renovada hacia la investigación traslacional, este suplemento ratifica la voluntad de la UIMN para sumarse a las nuevas directrices en investigación planteadas por nuestro Instituto, cuyo objetivo principal es atender las problemáticas en salud que aquejan al derechohabiente, facilitar la implementación y el fondeo de nuevos proyectos e investigaciones y establecer un diálogo abierto con la sociedad y la comunidad científica de todas las disciplinas. Finalmente, este suplemento también es un testimonio vivo del arduo trabajo y espíritu colaborativo de cientos de hombres y de mujeres sin nombre que se han sumado a este esfuerzo colectivo denominado *Unidad de Investigación Médica en Nutrición* del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ya que, como lo plantea el filósofo español Miguel de Unamuno en su concepto de intrahistoria, son estas mujeres y estos hombres los que enarbolan y edifican las Instituciones: *“Esos periódicos nada dicen de la vida silenciosa de los millones de hombres sin historia que a todas horas del día y en todos los países del globo se levantan a una orden del sol y van a sus campos a proseguir la oscura y silenciosa labor cotidiana y eterna, esa labor que como la de las madréporas suboceánicas echa las bases sobre que se alzan los islotes de la historia”*.

Referencias

1. FAO; IFAD; PAHO; WFP; UNICEF; 2023. Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional - América Latina y el Caribe 2022 [Internet]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4060/cc3859es>
2. Cuevas-Nasu L, Muñoz-Espinosa A, Shamah-Levy T, et al. Estado de nutrición de niñas y niños menores de cinco años en México. *Ensanut 2022. Salud Publica Mex.* 2023;65(supl 1). Disponible en: doi.org/10.21149/14799
3. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Publica Mex.* 2023;65. Disponible en: doi.org/10.21149/14762
4. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, et al. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65(supl 1). Disponible en: doi.org/10.21149/14809
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) De enero a junio de 2023. Ciudad de México: INEGI; 2023. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_En-Jn.pdf
6. NOM-051-SCFI/SSA1-2010. Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados - Etiquetado frontal de alimentos. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación; 2010. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4010/seeco11_C/seeco11_C.htm
7. Gaona-Pineda EB, Rodríguez-Ramírez S, Medina-Zacarías MC, et al. Consumidores de grupos de alimentos en población mexicana. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Publica Mex.* 2023;65(supl 1). Disponible en: doi.org/10.21149/1478
8. Norma Oficial Mexicana (NOM). Artículo 216 BIS de la Ley General de Salud. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2023. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=683777&fecha=24/03/2023#gsc.tab=0

9. Villalpando S, Butte NF, Flores-Huerta S, et al. Qualitative Analysis of Human Milk Produced by Women Consuming a Maize-Predominant Diet Typical of Rural Mexico. *Ann Nutr Metab.* 1998;42(1):23-32. doi: 10.1159/000012714.
10. Del Prado M, Villalpando S, Elizondo A, et al. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(2):242-247. doi: 10.1093/ajcn/74.2.242.
11. Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, et al. Enteral docosahexaenoic acid and retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(7):874-882. doi: 10.1002/jpen.1497.
12. López-Alarcón M, Bernabe-García M, Del Prado M, et al. Docosahexaenoic acid administered in the acute phase protects the nutritional status of septic neonates. *Nutrition.* 2006; 22(7-8):731-73. doi: 10.1016/j.nut.2006.04.002.
13. Barbosa-Cortés L, Martínez-Vieyra X, Mejía-Aranguré JM, et al. Pilot study on the effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on body composition in children with acute lymphoblastic leukemia: randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2023;42(9):1759-1769. doi: 10.1016/j.clnu.2023.06.022.
14. 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.
15. López-Alarcón M, Martínez-Coronado A, Velarde-Castro O, et al. Supplementation of n3 long-chain polyunsaturated fatty acid synergistically decreases insulin resistance with weight loss of obese prepubertal and pubertal children. *Arch Med Res.* 2011;42(6):502-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.06.010.
16. Butte NF, Barbosa L, Villalpando S, et al. Total energy expenditure and physical activity level of lactating Mesoamerindians. *J Nutr.* 1997;127(2):299-305. doi: 10.1093/jn/127.2.299.
17. Salas-Fernández A, Maldonado-Hernández J, Martínez-Basila A, et al. The 13C-glucose breath test is a valid non-invasive screening tool to identify metabolic syndrome in adolescents. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(1). doi: 10.1515/cclm-2014-0412.
18. Maldonado-Hernández J, Martínez-Basila A, Salas-Fernández A, et al. The 13C-glucose breath test for insulin resistance assessment in adolescents: Comparison with fasting and post-glucose stimulus surrogate markers of insulin resistance. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(4):419-424. doi: 10.4274/jcrpe.3260
19. López-Alarcón M, Hernández M, Sousa V, et al. Iron bioavailability and utilization in rats are lower from lime-treated corn flour than from wheat flour when they are fortified with different sources of iron. *J Nutr.* 2003;133(1):154-9. doi: 10.1093/jn/133.1.154
20. Martínez-Basila A, Maldonado-Hernández J, López-Alarcón M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68(5):397-404. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000500010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. López-Alarcón M, Zurita-Cruz JN, Torres-Rodríguez A, et al. Mindfulness affects stress, ghrelin, and BMI of obese children: a clinical trial. *Endocr Connect.* 2020;9(2):163-172. doi: 10.1530/EC-19-0461.
22. Villalpando S, Montalvo-Velarde I, Zambrano N. Vitamins A, and C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years. *Salud Pública de México.* 2003;45 supl 4:S508-S519. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2003.v45suppl4/508-519/en>
23. Villasis-Keever MA, López-Alarcón MG, Miranda-Navales G, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent COVID-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res.* 2022;53(4):423-430. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.04.003
24. Morales-Villar AB, Maldonado-Hernández J, Álvarez-Licona NE, et al. Determinants of vitamin D status in healthy young adults from Mexico City. *Arch Med Res.* 2024;55(3):102968. doi: 10.1016/j.arcmed.2024.102968.
25. Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortés L, Ortiz-Muñoz R, et al. Changes in RANKL, OPG, and 25(OH)D levels in children with leukemia from diagnosis to remission. 2024. doi: 10.20944/preprints202406.1413.v1.

Ácido docosahexaenoico en el crecimiento y composición corporal de neonatos con sepsis. Ensayo clínico

Aportación original
Vol. 63
Supl. 1

Docosahexaenoic acid on growth and body composition of septic neonates. Randomized trial

Mariela Bernabe-García^{1a}, Mardia López-Alarcón^{1b}, Maricela Rodríguez-Cruz^{1c}, María Dolores Rivera-Rodríguez^{1d}, Raúl Villegas-Silva^{2e}

Resumen

Introducción: la sepsis neonatal es frecuente y afecta el crecimiento y estado nutricional. El ácido docosahexaenoico (DHA) tiene efectos inmunomoduladores que podrían proteger contra los efectos adversos de la sepsis.

Objetivo: evaluar si la suplementación enteral con DHA a recién nacidos con sepsis reduce el impacto negativo en el crecimiento y en las reservas corporales.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado doble ciego en neonatos sometidos a cirugía con sepsis tardía atendidos en el departamento de Neonatología. Un grupo recibió 100 mg de DHA/día, y el grupo control recibió aceite de oliva vía enteral por 14 días desde el diagnóstico de sepsis. Se evaluó el cambio en antropometría y composición corporal al diagnóstico de sepsis y 14 días después, se compararon con pruebas *t* de Student, *t* de una muestra y McNemar. Se ajustó por confusores con modelos de regresión lineal general.

Resultados: el grupo que recibió DHA, comparado con el grupo control, tuvo mayor ganancia de longitud ($1.7\% \pm 0.4$ frente a $0.7\% \pm 0.2$, $p = 0.04$), perímetro de brazo ($2.2\% \pm 1.2$ frente a $-3.7\% \pm 1.3$, $p = 0.001$), pliegue bicipital ($7.8\% \pm 6.1$ frente a $-11.8\% \pm 4.6$, $p = 0.02$), masa libre de grasa ($4.5\% \pm 2.1$ frente a $-0.6\% \pm 2.0$, $p = 0.02$) y mayor score Z de longitud/edad (-0.0 ± 0.1 frente a -0.4 ± 0.1 , $p = 0.003$) y de perímetro cefálico/edad (0.1 ± 0.2 frente a -0.4 ± 0.1 , $p = 0.002$). Estos últimos se mantuvieron significativos después de ajustar por confusores.

Conclusiones: la administración enteral de DHA redujo el retraso del crecimiento y la desnutrición en los neonatos con sepsis.

Abstract

Background: Neonatal sepsis is a global leading disease and causes retarded growth and undernourishment. The docosahexaenoic acid (DHA) has immunomodulatory effects, which may protect against the adverse effects of sepsis.

Objective: To evaluate whether the enteral administration of DHA to neonates with late sepsis, reduces the negative impact on retarded growth and body reserves.

Material and methods: Randomized double-blinded clinical trial in neonates who underwent surgery with diagnosis of late sepsis attended in the Neonatology Service. A group received 100 mg of DHA/day and the control group received olive oil, by enteral feeding for 14 days since the sepsis diagnosis. The change in anthropometry and body composition was evaluated from sepsis diagnosis to 14 days after. The changes were compared with Student's *t* test, one sample *t* and McNemar tests. The effect of the confounders was adjusted by general linear regression.

Results: The DHA group compared with control group, had a greater length ($1.7\% \pm 0.4$ vs. $0.7\% \pm 0.2$, $p = 0.04$), arm circumference ($2.2\% \pm 1.2$ vs. $-3.7\% \pm 1.3$, $p = 0.001$), bicipital skinfold ($7.8\% \pm 6.1$ vs. $-11.8\% \pm 4.6$, $p = 0.02$), and fat-free mass ($4.5\% \pm 2.1$ vs. $-0.6\% \pm 2.0$, $p = 0.02$), as well as a higher Z score of length/age (-0.0 ± 0.1 vs. -0.4 ± 0.1 , $p = 0.003$) and head circumference/age (0.1 ± 0.2 vs. -0.4 ± 0.1 , $p = 0.002$). The last ones remained significant after adjusting by confounders.

Conclusions: Enteral DHA administration reduced the retarded growth and undernourishment in neonates with late sepsis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

²Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Neonatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-9970-2077^a, 0000-0001-8017-4390^b, 0000-0001-8496-4023^c, 0009-0006-9366-8705^d, 0009-0001-2274-6394^e

Palabras clave
Recién Nacido
Crecimiento
Ácidos Docosahexaenoicos
Composición Corporal
Sepsis Neonatal

Keywords
Infant, Newborn
Growth
Docosahexaenoic Acids
Body Composition
Neonatal Sepsis

Fecha de recibido: 01/08/2024

Fecha de aceptado: 28/08/2024

Comunicación con:

Mariela Bernabe García

 marielabernabel@gmail.com

 55 5627 6900, extensiones 22483 y 22484

Cómo citar este artículo: Bernabe-García M, López-Alarcón M, Rodríguez-Cruz M *et al.* Ácido docosahexaenoico en el crecimiento y composición corporal de neonatos con sepsis. Ensayo clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6356. doi: 10.5281/zenodo.14199811

Introducción

La sepsis neonatal es un síndrome clínico con signos y síntomas causados por la invasión de patógenos y una causa significativa de morbilidad y mortalidad, especialmente en países de ingresos medios y bajos.¹ Se estima que anualmente 3,000,000 recién nacidos son afectados por sepsis en el mundo.²

Durante la activación del sistema inmune secundaria a la infección se liberan mediadores de inflamación, incluyendo citocinas inflamatorias, cuya meta es combatir la infección sistémica, reparar los tejidos dañados, la remisión de la infección y el regreso a la homeostasis.³

Como parte de la respuesta inflamatoria, las citocinas, específicamente el factor de necrosis tumoral (TNF) α y β , el interferón gamma (IF γ) y las interleucinas (IL)-6 y 1 β , incrementan el gasto metabólico basal y de la temperatura corporal, promoviendo la movilización y depleción de reservas nutricias al utilizarlas para la producción de energía.⁴ Este efecto catabólico desacelera el crecimiento y favorece la desnutrición, lo que, a su vez, aumenta el riesgo de morbilidad.⁵

El ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid*, DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LCPUFA) de la familia omega 3. Además de tener una función crítica en el desarrollo y funcionamiento del cerebro y retina, el DHA tiene efecto antiinflamatorio, al ser sustrato para docosatrienos que presentan una menor potencia biológica en comparación con los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA). El DHA también modula otros marcadores inflamatorios, como las citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión, lo cual resulta en una inmunomodulación, que apoya al DHA como potencial terapéutico en patologías inflamatorias.⁶ Por lo que, si el DHA reduce la producción de las citocinas inflamatorias responsables del efecto catabólico, la administración de DHA durante el episodio de sepsis podría ayudar a reducir el impacto negativo en el crecimiento y en las reservas corporales.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el efecto de la suplementación enteral con DHA a recién nacidos con sepsis reduce el impacto negativo en el crecimiento y en las reservas corporales.

Material y métodos

Estos resultados forman parte de un estudio realizado para evaluar el efecto de la suplementación con DHA en la respuesta inmune, inflamatoria, nutricia y clínica de pacientes recién nacidos con infecciones.^{7,8}

Los resultados del presente trabajo son objetivos secundarios de una publicación previa,⁹ los cuales no han sido publicados previamente. El diseño del estudio fue un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, paralelo. Se incluyeron pacientes recién nacidos de término y pretérmino que requirieron algún tipo de cirugía, con tracto gastrointestinal funcional y diagnosticados con sepsis tardía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se excluyó del análisis a los pacientes a quienes no fue posible tomar las mediciones antropométricas al día 14 de seguimiento. La intervención se asignó aleatoriamente 1:1, mediante códigos A y B en sobres cerrados, que se abrieron una vez que se obtuvo el consentimiento escrito de los padres. Los participantes recibieron una dosis de 100 mg diarios de DHA disueltos en 320 microlitros de aceite (*Neuromins for Kids*, Martek Biosciences, Columbia, MD, EUA) o la misma cantidad de aceite de oliva antes de una de las tomas de leche del turno matutino durante 14 días.

El proyecto se registró en el Comité Local de Investigación y Ética con el número 2002/718/012. Ambos padres firmaron la carta de consentimiento después de que se les informó sobre el objetivo, los procedimientos y los riesgos y beneficios de participar en el estudio.

Mediciones

Crecimiento y composición corporal

Se midió el peso, la longitud, el perímetro cefálico, el perímetro de brazo,¹⁰ y los pliegues cutáneos bicipital, tricípital, suprailíaco, subescapular y de pierna,¹¹ el día del diagnóstico de sepsis (basal) y a los 14 días posteriores.

El peso corporal se midió con una báscula electrónica con precisión de 1 g (Sartorius mod. EB15DCE-L, Gottingen, Alemania); la longitud corona-talón se determinó con un estadiómetro pediátrico con escala en milímetros (Seca 207, Hamburgo, Alemania); el perímetro cefálico y de brazo se midió con una cinta métrica no elástica con precisión de 1 mm (Seca 201, Hamburgo, Alemania) y los pliegues cutáneos se midieron con un plicómetro *Lange* (Beta Technology). Todas las mediciones se realizaron por triplicado por personal de campo previamente entrenado y estandarizado.¹²

La composición corporal se estimó con datos antropométricos. Para la estimación de la masa grasa (MG) se utilizó la siguiente fórmula,¹³ que incluye la suma de cinco pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, suprailíaco, subescapular y de pierna) y la longitud.

$$MG = 68.2 * \sum \text{pliegues cutáneos}^{0.0162 * \text{longitud}} - 172.8.$$

La masa libre de grasa se estimó por la diferencia del peso corporal menos la masa grasa.

Los pacientes se diagnosticaron con desnutrición si los indicadores de peso/edad, longitud/edad y perímetro cefálico/edad se encontraban por debajo de -2 desviaciones estándar.^{14,15}

La edad gestacional al nacer se obtuvo del expediente clínico. La gravedad de la enfermedad se estimó con la escala de SNAP-II (*Score for Neonatal Acute Physiology* [SNAP-II])¹⁶ al momento del diagnóstico de sepsis, utilizando los registros del expediente clínico. Se registró el tipo de alimentación enteral (leche de la propia madre o sucedáneo de leche materna). El aporte diario de energía se estimó considerando el aporte enteral y el parenteral.

Concentraciones de ácidos grasos de cadena larga

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga DHA, araquidónico y eicosapentaenoico (EPA) se midieron en las membranas de eritrocitos en el tiempo basal. El método se describe a detalle en otra publicación.⁹ Brevemente, se removió el plasma de los eritrocitos, los cuales se lavaron con solución de cloruro de sodio al 0.9% y se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. La grasa total se extrajo con isopropanol e hidroxitolueno butilado. El sobrenadante se recuperó y secó con nitrógeno. Los ácidos grasos fueron metilados con ácido clorhídrico metanólico. Los ésteres de metilo se extrajeron con hexano y se analizaron por cromatografía de gases (589 Series II, Hewlett Packard, Avondale, PA, EUA). Los resultados se expresaron como porcentajes de peso del total de ácidos grasos de 14-24 átomos de carbono de longitud.

Cálculo de poder estadístico

El poder estadístico se estimó con 18 pacientes por grupo, calculando una diferencia en porcentaje del perímetro de brazo entre grupos de 5%, con una desviación estándar de 5% y una prueba de hipótesis de dos colas, con el programa Minitab v.14 (Minitab, LLC, EUA). El poder estadístico fue del 83%.

Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó Minitab v.14. El nivel de significancia se estableció con un valor alfa de 0.05. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si los datos presentaron una distribución normal. Para la descripción de

los datos se utilizaron media \pm error estándar o mediana y cuartiles 1 y 3 de acuerdo con la distribución de los datos. Se calcularon los porcentajes de cambio al final del seguimiento en relación con los valores basales de las variables. El porcentaje de cambio dentro de cada grupo se evaluó con la prueba de *t* de una muestra y la comparación del porcentaje de cambio entre los grupos se analizó con *t* de Student o con *U* de Mann-Whitney según correspondiera a la distribución de los datos. Los cambios en el estado nutricional se compararon entre los grupos con la prueba de McNemar. Se realizaron modelos de regresión lineal general para el porcentaje de cambio en la masa grasa, masa libre de grasa, en deltas del *score Z* de peso/edad, longitud/edad y de perímetro cefálico/edad como variable dependiente, el tipo de intervención (DHA o aceite de oliva) como independiente y la edad gestacional, la gravedad y el aporte de energía como variables de confusión.

Resultados

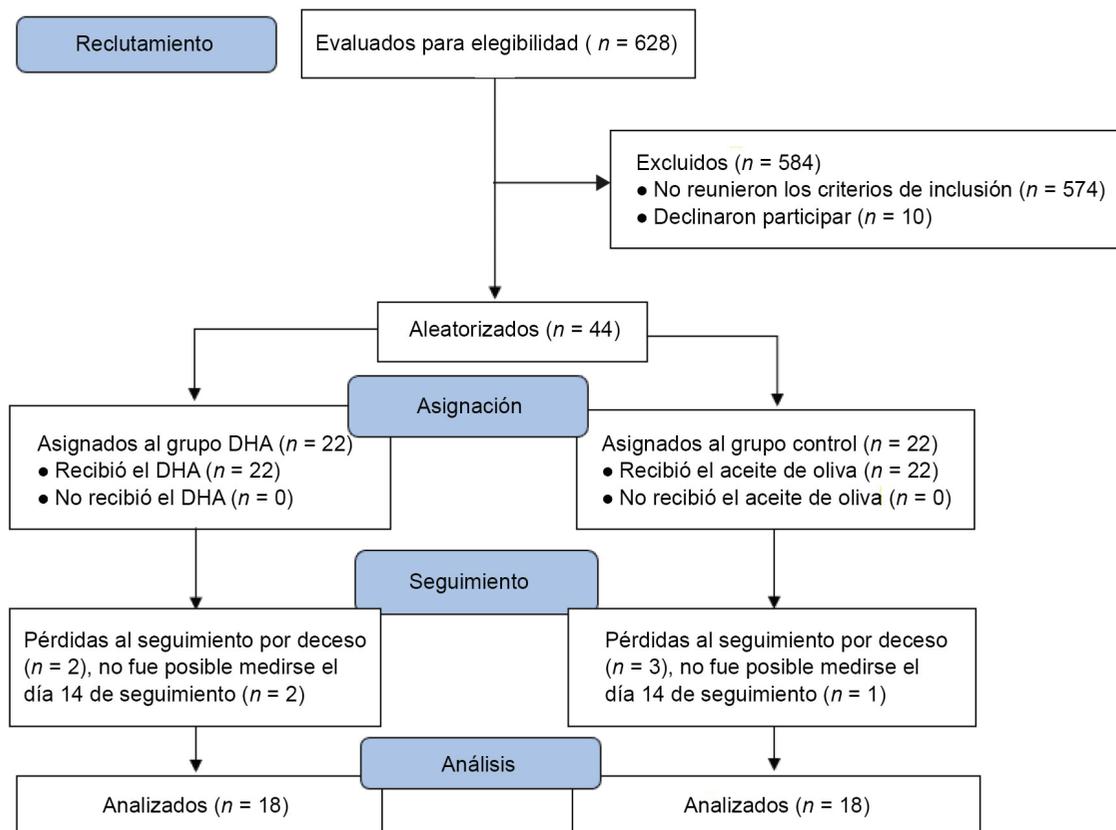
Se revisaron 628 recién nacidos en la UCIN del Hospital de Pediatría durante 18 meses de reclutamiento, de los que 44 cumplieron con los criterios de selección. Se excluyeron del análisis 8 pacientes, 5 fallecieron antes de completar el seguimiento, 2 del grupo DHA y 3 del grupo control. Hubo pacientes en quienes no fue posible medir su antropometría por inestabilidad clínica, 2 del grupo DHA y 1 del grupo control. Al final se analizaron 18 pacientes por grupo que completaron el seguimiento (figura 1).

Entre las características basales no se presentaron diferencias en los recién nacidos al nacimiento, en la edad posnatal o el puntaje de gravedad al ingreso del estudio. La edad gestacional y el APGAR al nacer fueron comparables entre los grupos, así como la proporción de pacientes hombres y el tipo de cirugía realizada. No se encontraron diferencias entre los grupos en la edad posnatal y la gravedad del paciente al diagnóstico de sepsis (cuadro I). Los procedimientos quirúrgicos practicados fueron: corrección de conexión anómala de venas, fístula sistémico-pulmonar, coartectomía, colostomía, esofagostomía, fístula ventrículo-peritoneal, cierre de conducto arterioso, corrección de tetralogía de Fallot, anorrectoplastia, e ileostomía.

Con relación al tipo de alimentación, no hubo diferencia en el porcentaje de niños que recibieron alimentación mixta (con leche materna y con sucedáneo de leche materna), ni en el porcentaje de leche materna que recibieron durante el estudio (cuadro I).

Al comparar el contenido tisular de ácidos grasos en membranas de eritrocitos, en el grupo DHA comparado con el grupo control el ácido docosahexaenoico

Figura 1 Diagrama de flujo CONSORT para ensayos clínicos



(DHA) fue menor (2.49 ± 0.73 frente a 3.06 ± 0.44 , $p = 0.04$; sin diferencias en el ácido araquidónico (AA), (9.24 ± 1.89 frente a 10.63 ± 1.15 , $p = 0.06$); en el ácido eicosapentaenoico 0.36 ± 0.20 frente a 0.49 ± 0.39 , $p = 0.53$ o en la razón AA/DHA (3.89 ± 0.87 frente a 3.55 ± 0.66 , $p = 0.33$), respectivamente. Tampoco hubo diferencias entre grupos en el porcentaje de pacientes y duración de antibióticos, ventilación mecánica, corticosteroides para realizar la extubación, vasopresores/inotrópicos, conteo leucocitario y de plaquetas inicial y final (no se muestran los resultados).

Cambios en antropometría y composición corporal

El peso, la longitud y el perímetro cefálico aumentaron en ambos grupos, pero los incrementos de longitud y perímetro cefálico fueron mayores en el grupo DHA que en el grupo control. Los cambios en el perímetro del brazo también fueron diferentes entre los grupos, pero mientras en el grupo DHA aumentó más del 2%, el grupo control mostró una disminución significativa de casi 4% (figura 2).

En el caso de los pliegues cutáneos, todos los pliegues evaluados aumentaron en el grupo DHA, mientras que en el grupo control no se modificaron o disminuyeron. Los cam-

bios entre los grupos fueron diferentes en el pliegue bicipital ($p = 0.02$) y límite en el suprailíaco ($p = 0.08$) (figura 3).

Con respecto a la composición corporal, se observó que los pacientes en el grupo DHA aumentaron masa grasa y masa libre de grasa, mientras que estas disminuyeron en el grupo control ($p = 0.02$ y $p = 0.045$ para masa libre de grasa y masa grasa, respectivamente) (figura 3). Esta diferencia solo se mantuvo para el porcentaje de cambio de la masa libre de grasa después de ajustar por la edad gestacional al nacer, la gravedad de la sepsis, y el aporte de energía (cuadro II).

Cambios en el estado nutricional

Se evaluó el número de niños que presentaron deterioro en el estado de nutrición. En el grupo DHA, el cambio de normal a bajo no fue significativo para el peso ($p = 0.125$), para la estatura ($p = 1.000$) ni para el perímetro cefálico ($p = 0.625$). En contraste, en el grupo control, el deterioro en el peso, en términos del cambio de peso normal a peso bajo, sí fue significativo ($p = 0.016$). Los cambios no fueron significativos para la longitud ($p = 0.500$) ni para el perímetro cefálico ($p = 0.125$). Las deltas de score Z muestra-

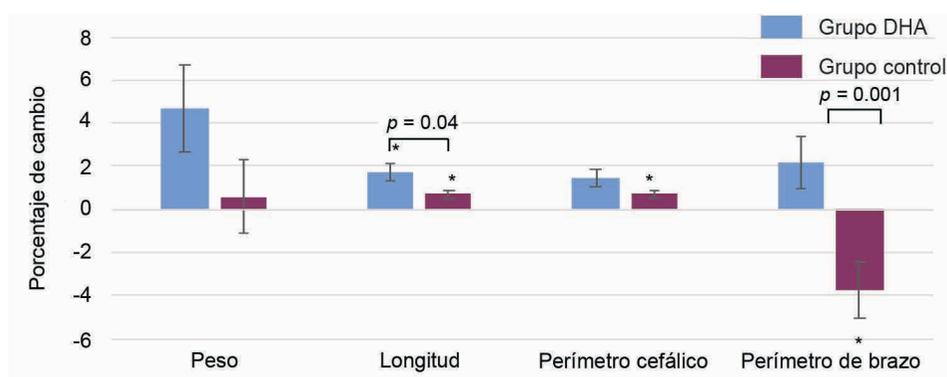
Cuadro I Características de los recién nacidos con sepsis

	Grupo DHA n = 18	Grupo Control n = 18	p
Al nacimiento			
Edad gestacional (semanas)	36.9 ± 0.8	36.7 ± 0.6	0.832
Sexo hombre	10 (56)	9 (50)	1.000
APGAR minuto 5, < 7	5 (28)	5 (28)	1.000
Peso (g)	2 516 ± 174	2 552 ± 129	0.873
Longitud (cm)	47.9 ± 0.8	47.8 ± 0.9	0.892
Perímetro cefálico (cm)	33.6 ± 0.6	33.8 ± 0.6	0.338
Al ingreso del estudio			
Edad posnatal (días)	26.1 ± 3.3	28.2 ± 5.3	0.734
Gravedad (SNAP-II)	16.0 [0, 35]	5.0 [0, 35]	0.365
Niños con alimentación mixta (%)	85.0	89.5	1.000
Leche materna recibida (%)	26	33	0.647

Promedio ± error estándar

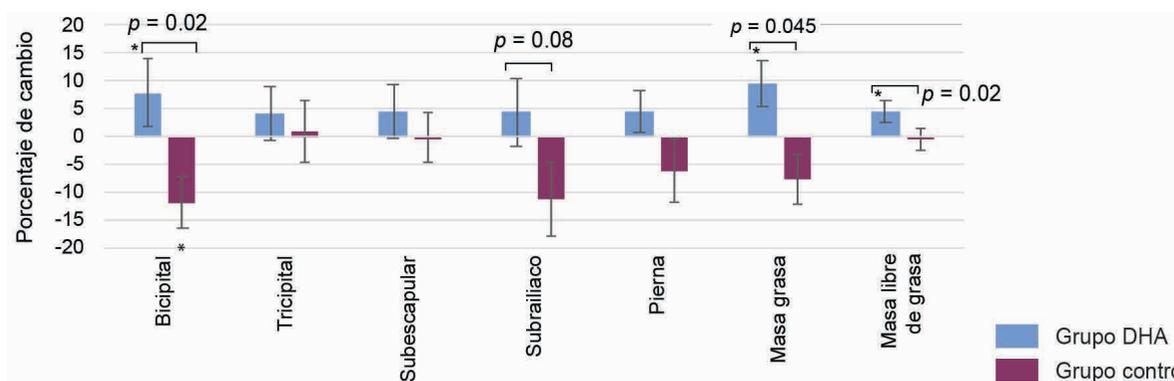
Frecuencia (%); Mediana [mínimo, máximo]

Figura 2 Porcentaje de cambio en antropometría de neonatos con sepsis atendidos en la UCIN entre el basal y el día 14 de seguimiento



Las barras indican la media ± error estándar. El asterisco indica un cambio significativo intragrupo (* $p < 0.05$). La barra horizontal indica una diferencia significativa entre grupos con su valor de p

Figura 3 Porcentaje de cambio en antropometría, masa grasa y masa libre de grasa de neonatos con sepsis atendidos en la UCIN entre el basal y el día 14 de seguimiento



Las barras indican la media ± error estándar. El asterisco indica un cambio significativo intragrupo (* $p < 0.05$). La barra horizontal indica una diferencia significativa entre grupos con su valor de p

Cuadro II Efecto de la administración de DHA sobre el porcentaje de cambio en masa libre de grasa de neonatos con sepsis, ajustado por confusores

Variables independientes	Coefficiente β	Error estándar	p	R2
Grupo DHA ¹	8.236	2.786	0.006	34.9%
Gravedad por escala SNAP-II	-0.160	0.128	0.223	
Aporte de energía, Kcal/kg/día	0.129	0.058	0.034	
Edad gestacional, semanas	-0.459	0.564	0.422	
Modelo			0.017	

¹Comparado con grupo control

ron que el grupo DHA no tuvo deterioro en los indicadores del estado de nutrición, mientras que el grupo control tuvo deterioro significativo en todos los indicadores (cuadro III).

Cuando se realizó el ajuste por las variables confusoras gravedad, el aporte de energía y edad gestacional, no hubo diferencias entre grupos en las deltas del *score Z* de peso/edad (Grupo DHA, $\beta = 0.206 \pm 0.184$, $p = 0.273$). El mayor *score Z* de la longitud/edad y del perímetro cefálico/edad observado en el grupo DHA, comparado con el grupo control, se mantuvo significativo después de ajustar por confusores (cuadro IV).

Discusión

Los resultados de este estudio demostraron que la administración enteral de DHA al inicio y durante la fase aguda de procesos catabólicos como la sepsis, redujo el retraso en el crecimiento, la pérdida de las reservas corporales y, en consecuencia, redujo la desnutrición. Cabe mencionar que los resultados de la composición corporal medida con deuterio se reportaron en otra publicación con resultados similares.⁹ Sin embargo, el presente reporte ofrece evidencia utilizando los indicadores de evaluación de crecimiento y de estado nutricional de uso rutinario en las terapias neonatales, por lo que es posible replicar el presente estudio en otras terapias intensivas.

La alimentación con leche materna es el alimento ideal para el recién nacido, por lo que sería recomendable que la madre consumiera alimentos con alto contenido de DHA o tomara el suplemento. Sin embargo, se sabe que el estrés materno, que en este caso es generado por el estado crítico de su hijo(a), también disminuye la producción de leche,¹⁷ por lo que la suplementación con DHA administrada directamente al recién nacido es una alternativa. Adicionalmente, el uso de la vía enteral para la administración del DHA es una vía más fisiológica que la vía parenteral, por lo que es factible administrarlo por 14 días y con menos complicaciones, en comparación con la vía parenteral. Aunque actualmente se dispone de sucedáneos de leche humana suplementados con DHA, cuyo objetivo es cubrir el requerimiento de los recién nacidos para un buen desarrollo neurológico y visual, estos sucedáneos contienen cantidades relativamente bajas (~ 0.3% de los ácidos grasos totales) por lo que no alcanzan a modular la respuesta inflamatoria aguda. En el periodo de la captación de pacientes para este estudio no se disponía de estos sucedáneos suplementados con DHA.

Aunque se disponen de antibióticos de amplio espectro y se ha avanzado en el soporte vital a órganos, el recién nacido manifiesta una respuesta inflamatoria mal regulada, que se exagera, genera daño a órganos y cambios metabólicos. Inicialmente, cursan con hiperglucemia por resistencia a la insulina, oxidación de la glucosa, ocurre gluconeogénesis a partir de proteínas musculoesqueléticas, aumento de

Cuadro III Efecto de la administración de DHA sobre el deterioro del estado nutricional de neonatos con sepsis

Indicador de estado nutricional	Grupo DHA			Grupo Control		
	Basal	14 días	Delta**	Basal	14 días	Delta**
Peso/edad	Normal (n = 14)	Normal (n = 10)	-0.1 ± 0.2	Normal (n = 15*)	Normal (n = 8)	-0.4 ± 0.1 ^a
	Bajo (n = 4)	Bajo (n = 8)		Bajo (n = 3)	Bajo (n = 10*)	
Longitud/edad	Normal (n = 10)	Normal (n = 11)	-0.0 ± 0.1	Normal (n = 13)	Normal (n = 11)	-0.4 ± 0.1 ^b
	Baja (n = 8)	Baja (n = 7)		Baja (n = 5)	Baja (n = 7)	
Perímetro cefálico/edad	Normal (n = 5)	Normal (n = 3)	0.1 ± 0.2	Normal (n = 10)	Normal (n = 6)	-0.4 ± 0.1 ^c
	Bajo (n = 11)	Bajo (n = 13)		Bajo (n = 8)	Bajo (n = 12)	

*El grupo control tuvo un número de niños significativo, que cambiaron de normal a bajo, $p = 0.016$

**Del *score z* entre el basal y el día 14 de seguimiento

Promedio ± error estándar

Deterioro intragrupo: ^a $p = 0.001$; ^b $p = 0.003$; ^c $p = 0.002$

Cuadro IV Efecto de la administración de DHA sobre deltas en score Z de longitud/edad y de perímetro cefálico/edad de neonatos con sepsis ajustado por confusores

Variables independientes:	Longitud/edad		Perímetro cefálico/edad	
	Coficiente $\beta \pm$ error estándar	p	Coficiente $\beta \pm$ error estándar	p
Grupo DHA ¹	0.316 \pm 0.142	0.036	0.365 \pm 0.174	0.046
Gravedad por escala SNAP-II	0.019 \pm 0.007	0.009	0.007 \pm 0.008	0.369
Aporte de energía, Kcal/kg/día	0.001 \pm 0.003	0.712	-0.002 \pm 0.004	0.649
Edad gestacional, semanas	-0.169 \pm 0.029	< 0.001	-0.236 \pm 0.036	< 0.001
Modelo		< 0.001		< 0.001
R ²		67.3%		69.2%

¹Comparado con grupo control
Regresión lineal general univariada

la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, lipólisis y anorexia, pero posteriormente pueden cursar con hipoglucemia. Lamentablemente, aún no se cuenta con un manejo eficaz de estos cambios metabólicos, lo que conduce a más complicaciones.¹⁸

La sepsis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la etapa neonatal, considerada la etapa más vulnerable para la supervivencia de un niño, ya que en 2022 casi la mitad de los decesos en los menores de 5 años ocurrieron en esta etapa.¹⁹ Es interesante que, a pesar de que el DHA se administró durante 2 semanas, el impacto se observó en indicadores de desnutrición crónica, como la longitud baja para la edad, que aumenta el riesgo de sobrepeso²⁰ y el perímetro cefálico bajo para la edad, que es un indicador del crecimiento cerebral del lactante y del desempeño escolar.¹⁰ El análisis multivariado demostró que la intervención enteral con DHA tuvo un efecto independiente, estadística y clínicamente significativo en los indicadores del estado nutricional.

Se ha mencionado que el DHA podría aumentar la ganancia de peso y la estatura en la vida temprana de los recién nacidos prematuros, y con ello aumentar el riesgo de síndrome metabólico o sobrepeso; sin embargo, en prematuros con menos de 29 semanas no se observó efecto de la suplementación con dosis altas de DHA (~ 1% de los ácidos grasos totales) en el score Z de peso/edad ni en estatura/edad a los 5 años de edad corregida.²¹

Recientemente, Best *et al.* reportaron que no se encontraron diferencias en el crecimiento (peso y longitud), composición corporal (masa magra y masa grasa corporal) y presión sanguínea a la edad de 7 años corregida, en niños que nacieron con menos de 33 semanas de edad gestacional, quienes recibieron un sucedáneo de leche materna suplementado con dosis altas de DHA (~1% de los ácidos grasos totales) o con cantidades estándar de DHA (~ 0.3% de los ácidos grasos totales) desde la primera semana posnatal

hasta llegar a término por edad gestacional corregida.²² El 1% de DHA significa que estaría recibiendo 63 mg de DHA/kg/día, si el neonato recibe 180 ml/kg/día con leche materna que contiene 3.5 g de lípidos/100 ml o 75 mg de DHA/kg/día, si la leche materna contiene 4.2 g de lípidos/100ml. En el presente estudio, la dosis de DHA no se ajustó por el peso corporal, pero estimamos que los neonatos recibieron una mediana de 33.4 mg de DHA/kg/día (mínimo 24.3 mg y máximo 58.9 mg de DHA/kg/día), por lo que fue menor a la dosis que recibieron en los estudios previos.

La defensa efectiva contra organismos patógenos requiere de un sistema inmune que provea de una defensa robusta del hospedero y que asegure la tolerancia a microorganismos inofensivos a alimentos y a otras exposiciones ambientales. Consecuentemente, un desarrollo inmune pobre podría resultar en enfermedad.²³

Al nacer, el sistema inmune debe desarrollar su competencia hacia una respuesta tipo T-helper1 (Th1) involucrada en la inmunidad antibacteriana y antiviral, que se apoya en la transferencia de anticuerpos maternos, factores transferidos por la leche humana, el contacto con la piel materna y la exposición ambiental. Si la combinación de estos factores no fue adecuada, conducirá a una respuesta celular pobre o al desequilibrio inmune, que puede resultar en una elevada susceptibilidad a infecciones o a alergias.²³

Las células del sistema inmune tienen un alto contenido de LCPUFA. Estos LCPUFA tienen diferentes funciones en el sistema inmune y en la respuesta inflamatoria, por lo que la modificación en los LCPUFA de dichas membranas impactará sus funciones. Si estos ácidos grasos se adquieren durante el desarrollo del sistema inmune, podrían favorecer su maduración, con efecto a largo plazo en la competencia del mismo y en la reducción del riesgo de enfermedades causadas por la disfunción del sistema inmune.²³

Los mecanismos por los que el DHA puede modular la

respuesta inflamatoria y la recuperación en el episodio de sepsis se han publicado por nuestro grupo y por otros investigadores. Nuestro grupo demostró que el DHA se incorporó a las membranas celulares de los leucocitos durante su proliferación para la contención de la infección.⁷ En los leucocitos, los LCPUFA se utilizan como sustratos para generación de mediadores de la inflamación. Se conoce que el AA genera eicosanoides protrombóticos, inflamatorios y vasoconstrictores. El DHA desplaza al AA en la membrana, por lo que sus derivados inclinan la balanza hacia una menor inflamación, vasoconstricción, etc.²⁴

En el presente estudio, el contenido de DHA en las membranas de los eritrocitos de los pacientes fue menor en el grupo DHA, por lo que el grupo control tendría más probabilidad de producir mediadores menos proinflamatorios. Otros mecanismos antiinflamatorios del DHA que no dependen de su incorporación a la membrana celular, es que pueden reducir la activación del factor de transcripción nuclear kappa B de cadena ligera (NFκB) en las células B activadas, responsables de producir mediadores de inflamación, y también puede reducir la respuesta inflamatoria al unirse al receptor de membrana GPR120 acoplado a la proteína G que se encuentra en células inmunes, como los macrófagos.⁶

La vía de acción más recientemente reportada es que el DHA también es sustrato de enzimas como P450, ciclooxigenasa-2 y las lipooxigenasas, que generan mediadores pro-resolutores especializados (SPM, *Specialized Pro-resolving Mediator*), resolvinas, protectinas y maresinas, mediante un proceso activo para la resolución de la respuesta inflamatoria aguda, la regulación del fenotipo, la respuesta de las células T y la regeneración de tejidos que protegen al hospedero del daño tisular colateral. Los SPM también estimulan la fagocitosis, la depuración de bacterias y de debris.²⁵

Adicionalmente, nuestro grupo reportó que las células mononucleares circulantes sanguíneas (linfocitos y monocitos circulantes) de neonatos que se sometieron a cirugía cardiovascular y que recibieron 75 mg de DHA/kg/día por vía enteral, tuvieron una respuesta antiinflamatoria temprana, al expresar más interleucina (IL)-10 y antagonista de IL-1 beta que el grupo control a las 24 horas poscirugía, mientras que la IL-1 beta, TNF-alfa e IL-6 no aumentaron significativamente, lo que resultó en una tendencia a menores eventos de sepsis y menor número de fallas orgánicas.²⁶

Entre las fortalezas del estudio se encuentra que el uso del suplemento no requiere de equipo especial o costoso para su ministración, ya que se usa la sonda orogástrica que ya tiene el paciente para su alimentación, y la enfermera puede administrar el DHA antes de la leche. Se utilizaron instrumentos

de evaluación del crecimiento de costo accesible y de uso rutinario en las terapias intensivas. Consideramos el costo del suplemento en los Estados Unidos, el costo del tratamiento con DHA por niño, actualmente es de \$11 USD para un neonato de 1.5 kg a \$22 USD para un neonato de 5 kg. Por otro lado, se realizó una estimación del tamaño de muestra con el perímetro de brazo, que, relacionado a la edad, se utiliza para identificar una malnutrición aguda severa (*Severe Acute Malnutrition*, SAM) y moderada (*Moderate Acute Malnutrition*, MAM). Entre el punto de corte de SAM (< 115 mm) y MAM (115 mm y < 125 mm) para los 6 meses de edad hay una diferencia del 7%.²⁷ Por lo anterior, consideramos que una diferencia del 5% en el perímetro de brazo, entre los grupos de estudio y en un periodo de solo dos semanas, podría tener un impacto en el crecimiento y generar depleción de reservas nutricias.

Aunque nuestro estudio tiene un limitado tamaño de muestra por grupo, las covariables que pueden tener un impacto importante en los desenlaces, como el aporte de energía, el tipo de alimentación y la proporción de leche de la propia madre, fueron similares entre ambos grupos. No obstante, el reducido número de pacientes es una limitante común en estudios de pacientes con alto riesgo de mortalidad.

Conclusiones

El DHA evitó la pérdida de las reservas nutricias estimadas, como la masa libre de grasa, redujo el retraso del crecimiento y la desnutrición de los neonatos con sepsis de adquisición intrahospitalaria. El suplemento con DHA puede ministrarse por una enfermera, usando una vía fisiológica que no requiere de equipo especial. El uso de este nutracéutico puede favorecer una mejor respuesta a la sepsis e implementarse como estrategia profiláctica de la desnutrición en el manejo de neonatos críticamente enfermos con diagnóstico de sepsis.

Agradecimientos

Agradecemos a los padres de los pacientes por su participación, a las enfermeras, médicos residentes y de base del Servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría por su invaluable apoyo en el trabajo de campo. Este proyecto recibió financiamiento del Consejo Nacional para la Ciencia y Tecnología (CONACYT), No. 7275 (M.L.A.).

.....
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

1. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: The past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91:337-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
2. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res*. 2022;91:267-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01918-4>
3. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023;26:129-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000896>
4. Souba WW. Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. *Curr Probl Surg*. 1994;340:448-54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0011-3840\(94\)90047-7](http://dx.doi.org/10.1016/0011-3840(94)90047-7)
5. Terui K, Tazuke Y, Nagata K, et al. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2021;37:205-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-020-04785-y>
6. Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients*. 2021;13:2421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13072421>
7. Lopez-Alarcón M, Bernabe-Garcia M, del Valle O, et al. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1beta response and clinical course of septic neonates. *Nutrition*. 2012;28:384-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.016>
8. López-Alarcón M, Furuya-Meguro MM, García-Zúñiga PA, et al. Efecto del ácido docosahexaenoico sobre la pérdida del apetito en pacientes pediátricos con neumonía. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(1):5-11.
9. Lopez-Alarcon M, Bernabe-Garcia M, Del Prado M, et al. Docosahexaenoic acid administered in the acute phase protects the nutritional status of septic neonates. *Nutrition*. 2006;22:731-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2006.04.002>
10. Tesfa NA, Dessie AM, Anley DT, et al. Anthropometric measurements of singleton live full-term newborns in comparison to who standard at university of gondar comprehensive specialised hospital, Ethiopia. *J Mother Child*. 2023;27:198-208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00043>
11. Yumani DFJ, de Jongh D, Ket JCF, et al. Body composition in preterm infants: A systematic review on measurement methods. *Pediatr Res*. 2023;93:1120-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-022-02262-x>
12. Paul G, Steffan IT, Itoh N, et al. Design for all - design for disabled: How important is anthropometry? *Work*. 2022;73(S1):S57-S65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/WOR-211106>
13. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional assessment in preterm infants: A practical approach in the nicu. *Nutrients*. 2019;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11091999>
14. American Academy of Pediatrics. Preterm infant growth tools. Itasca, IL. American Academy of Pediatrics; 2022. Disponible en: <https://www.aap.org/en/patient-care/newborn-and-infant-nutrition/newborn-and-infant-nutrition-assessment-tools/preterm-infant-growth-tools/>. (Fecha de consulta: 31/07/2024)
15. Marume A, Archary M, Mahomed S. Validation of growth standards and growth references: A review of literature. *J Child Health Care*. 2022;26:498-510. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/13674935211024816>
16. Pal S, Jain A, Garg M, et al. Predicting outcome in neonates with possible clinical sepsis by estimating an early score for neonatal acute physiology-II (SNAP-II). *Journal of Tropical Pediatrics*. 2020;66:377-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmz076>
17. Nagel EM, Howland MA, Pando C, et al. Maternal psychological distress and lactation and breastfeeding outcomes: A narrative review. *Clin Ther*. 2022;44:215-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.11.007>
18. Collins K, Huen SC. Metabolism and nutrition in sepsis: In need of a paradigm shift. *Nephron*. 2023;147:733-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000534074>
19. World Health Organization. Newborn mortality. Geneva, Switzerland: WHO; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality> (Fecha de consulta: 30/07/2024)
20. Rickenbacher M, Gultekin N, Stanga Z, et al. The role of body height as a co-factor of excess weight in switzerland. *Am J Hum Biol*. 2022;34:e23754. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.23754>
21. Gould JF, Makrides M, Gibson RA, et al. Neonatal docosahexaenoic acid in preterm infants and intelligence at 5 years. *N Engl J Med*. 2022;387:1579-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206868>
22. Best KP, Sullivan TR, Gunaratne AW, et al. Effect of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation of preterm infants on growth, body composition, and blood pressure at 7-years corrected age: Follow-up of a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2023;15:335. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020335>
23. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13:247. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010247>
24. Calder PC. Eicosanoids. *Essays in Biochemistry*. 2020;64(3):423-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/EBC20190083>
25. Serhan CN, Back M, Chiurchiu V, et al. Expert consensus report on lipid mediators: Role in resolution of inflammation and muscle preservation. *FASEB J*. 2024;38:e23699. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202400619R>
26. Bernabe-Garcia M, Lopez-Alarcon M, Villegas-Silva R, et al. Beneficial effects of enteral docosahexaenoic acid on the markers of inflammation and clinical outcomes of neonates undergoing cardiovascular surgery: An intervention study. *Ann Nutr Metab*. 2016;69:15-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000447498>
27. Nel S, Pattinson RC, Vannevel V, et al. Integrated growth assessment in the first 1000 d of life: an interdisciplinary conceptual framework. *Public Health Nutr*. 2023;26:1523-1538. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980023000940>

Alva Belen Morales-Villar^{1a}, Jorge Maldonado-Hernández^{1b}, Mildred Corina de la Concha-Duarte^{1c}, Mardia Guadalupe López-Alarcón^{2d}, María de los Ángeles González-Atilano^{1e}, María Elena Rodríguez-Palacios^{1f}, Israel Domínguez-Calderón^{1g}, Laura Rojas-Peña^{1h}

Resumen

Introducción: la deficiencia de vitamina D (VD) y la obesidad infantil son problemas de salud pública en México. Ambas se relacionan con el desarrollo de diversas enfermedades crónicas. Es relevante identificar cuáles son los principales factores de riesgo de la deficiencia de VD en esta población.

Objetivo: describir la ingesta de vitamina D en adolescentes con obesidad y evaluar su asociación con las concentraciones séricas de 25(OH)D.

Material y métodos: se realizó un estudio transversal en 80 adolescentes con obesidad de la Ciudad de México. Se recolectaron datos sociodemográficos, antropométricos, ingesta dietética, hábitos de exposición solar y actividad física. Se colectó una muestra sanguínea en ayuno para determinar las concentraciones séricas de 25(OH)D.

Resultados: el 30 y el 42.2% de los adolescentes tuvieron deficiencia e insuficiencia de VD, respectivamente. La mediana de ingesta de VD fue de 110.4 IU/día y la media del score de exposición solar fue de 13 ± 7.5 . Las concentraciones séricas de 25(OH)D se correlacionaron con la ingesta de VD ($p = 0.010$). No hubo diferencias al comparar las concentraciones de 25(OH)D por sexo, uso de protector solar, estación del año y fototipo ($p > 0.05$).

Conclusiones: la deficiencia de VD en adolescentes con obesidad es elevada, en contraste con su ingesta y el grado de exposición solar que son considerablemente bajos. Se observó una asociación significativa entre la ingesta dietética de VD y las concentraciones de 25(OH)D.

Abstract

Background: Vitamin D (VD) deficiency and childhood obesity are a public health problem in Mexico. Both are related to the development of various chronic diseases. It is important to describe and identify the main risk factors involved in VD deficiency in this population.

Objective: To describe VD intake in obese Mexican adolescents and evaluate its association with serum 25(OH)D concentrations.

Material and methods: A cross-sectional study was performed in 80 obese adolescents from Mexico City. Sociodemographic, anthropometric, dietary intake, sun exposure, and physical activity data were collected. A blood sample was taken to determine serum 25(OH)D concentrations.

Results: VD deficiency and insufficiency occurred in 30% and 42.2% of adolescents. The median VD intake was 110.4 IU/day and the mean sun exposure score was 13 ± 7.5 . Serum 25(OH)D levels were correlated with vitamin D intake ($p = 0.010$). Concentrations of 25(OH)D in serum were similar when compared between sex, sunscreen use, season, and skin type ($p > 0.05$).

Conclusions: VD deficiency in adolescents with obesity is high. In contrast with its dietary intake and degree of sun exposure which are considerably low. A significant association was observed between dietary VD intake and serum 25(OH)D concentrations.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-0243-5051^a, 0000-0002-7592-7025^b, 0009-0008-8737-8220^c, 0000-0001-8017-4390^d, 0009-0004-8872-7737^e, 0009-0008-1005-3575^f, 0000-0002-2384-8552^g, 0009-0006-2346-8476^h

Palabras clave
Vitamina D
Obesidad
Ingesta
Exposición solar
Adolescente

Keywords
Vitamin D
Obesity
Intake
Sun exposure
Adolescent

Fecha de recibido: 22/09/2024

Fecha de aceptado: 28/10/2024

Comunicación con:

Jorge Maldonado Hernández
✉ jormh@yahoo.com.mx
☎ 55 1843 3131

Cómo citar este artículo: Morales-Villar AB, Maldonado-Hernández J, de la Concha-Duarte MC *et al.* Ingesta baja y deficiencia de vitamina D en adolescentes mexicanos con obesidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6484. doi: 10.5281/zenodo.14199827

Introducción

En las últimas décadas, la deficiencia de vitamina D (VD) ha sido objeto de estudio por su estrecha relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares, inmunológicas e, incluso, algunas formas de cáncer.^{1,2}

La deficiencia de VD se define por concentraciones en sangre de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) menores a 20 ng/ml, la insuficiencia cuando los niveles son mayores a 20 y menores a 30 ng/ml, y la suficiencia cuando son superiores a 30 ng/ml.³ En población pediátrica, países como China y Estados Unidos han reportado cifras de deficiencia e insuficiencia de esta vitamina (89 y 73.7%, respectivamente), seguidos de Alemania (45.6%), Canadá (41%) e India (35.7%).⁴ En nuestro país, de acuerdo con el último reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2022, la prevalencia de deficiencia de VD fue de 4.7% y 23.3% en niños preescolares y escolares, respectivamente.⁵

La VD se obtiene a través de la exposición de la piel a la luz solar y de la ingesta dietética. La síntesis endógena de esta vitamina se produce al exponer la piel a la radiación ultravioleta B (UVB, 290-315 nm). El precursor 7-dehidrocolesterol es convertido en previtamina D3 y posteriormente isomerizada a vitamina D3. En el hígado es hidroxilada en el carbono 25 para obtener 25(OH)D, que es el marcador más utilizado para evaluar el estado de nutrición de esta vitamina.^{6,7} Por otro lado, las fuentes dietéticas naturales incluyen el huevo, pescados grasos (como la sardina, el salmón o la caballa), el aceite de hígado de bacalao y los champiñones. También se puede obtener de algunos alimentos que son adicionados como los jugos, cereales de desayuno, leche o margarina.^{7,8}

Por otra parte, la obesidad infantil es uno de los principales problemas de salud pública en México, con una prevalencia del 18.1% en niños escolares y 17.2% en adolescentes.⁹ En población pediátrica se ha demostrado que la obesidad incrementa el riesgo de deficiencia de VD 1.41 veces (IC95%: 1.26-1.59),¹⁰ de manera que una proporción importante de la población mexicana está expuesta a esta condición. Las hipótesis planteadas para explicar la relación entre la obesidad y la deficiencia de VD son: la dilución volumétrica generada por el incremento de peso y superficie corporal que caracteriza a la obesidad, y el secuestro de esta vitamina por el tejido adiposo debido a su cualidad liposoluble, lo que disminuye su biodisponibilidad.^{11,12}

Asimismo, se han descrito diversos factores de riesgo involucrados con las bajas concentraciones de VD, como la localización geográfica, el fototipo de piel, el uso de protector solar, la baja exposición al sol y el consumo deficiente de fuentes naturales de esta vitamina. Las estaciones del

año desempeñan un papel importante en la síntesis endógena de VD, ya que se ha observado que las concentraciones séricas de 25(OH)D son menores durante la temporada de otoño-invierno.^{13,14}

México tiene una alta prevalencia de deficiencia de VD a pesar de que es un país que, debido a su localización geográfica, recibe una alta radiación solar la mayor parte del año.¹⁵ Por otra parte, la mayoría de los alimentos ricos en VD no son asequibles para un sector mayoritario de la población y la legislación mexicana no contempla la adición o fortificación obligatoria en alimentos ultraprocesados.¹⁶ Por lo que este estudio tiene como objetivo principal describir la ingesta de VD y evaluar su asociación con las concentraciones séricas de 25(OH)D. Así como identificar otros factores de riesgo relevantes involucrados en el estado nutricional de esta vitamina en adolescentes con obesidad.

Material y métodos

Este trabajo es un análisis secundario del protocolo de estudio titulado “*Efecto de los polimorfismos del gen VDR sobre el perfil metabólico e inflamatorio de adolescentes con obesidad que recibieron una suplementación con vitamina D*” que se realiza actualmente en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Este estudio cumple con la Declaración de Helsinki (Fortaleza Brasil, 2013) y fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con número de registro R-2023-785-043. Todos los pacientes aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio y se obtuvo su consentimiento informado de parte del padre, madre o tutor y el asentimiento de parte del menor.

Población de estudio

Se incluyeron 80 adolescentes de 10 a 18 años con obesidad que fueran residentes de la Ciudad de México o de la zona metropolitana. Como criterio de elegibilidad se incluyó no haber consumido suplementos alimenticios que tuvieran VD durante los últimos tres meses previos al estudio y/o que no presentaran alguna enfermedad crónica previamente diagnosticada.

Protocolo de estudio

Los pacientes fueron citados en la UIMN a las 8 a. m. en estado de ayuno para la toma de una muestra de sangre por punción venosa. Esta muestra fue centrifugada a 3500 rpm y se almacenó el suero a -70 °C. Se recopilaron los datos

sociodemográficos, clínicos, de exposición solar, hábitos alimenticios y se les preguntó sobre el uso de protector solar de manera cotidiana y reciente. La actividad física se determinó con el cuestionario APALQ (por sus siglas en inglés, *Assessment of Physical Activity Levels Questionnaire*) y se clasificaron como: *sedentarios* (5-10 puntos), *moderadamente activos* (11-16 puntos) y *muy activos* (≥ 17 puntos).¹⁷

Medidas antropométricas y porcentaje de grasa

La medición de la circunferencia de cintura (cm) se realizó colocando una cinta milimétrica de uso clínico en el punto más estrecho de la cintura, entre el borde costal lateral inferior y la parte superior de la cresta ilíaca. La circunferencia de cadera (cm) se midió colocando la cinta en la parte más prominente de los glúteos, perpendicular al eje longitudinal del tronco. Se determinó la talla (cm) con un estadímetro de pared (SECA mod. 222) con una precisión de 1 mm. El peso (kg) y el porcentaje de grasa (%) se determinaron mediante bioimpedancia eléctrica con un equipo *Inbody 230* (Biospace Co., Corea). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso entre la talla al cuadrado. Se definió la presencia de obesidad cuando el IMC fue mayor al percentil 95, de acuerdo con las tablas de crecimiento de 5 a 19 años de la Organización Mundial de la Salud.

Ingesta de vitamina D

La ingesta de VD se determinó mediante un recordatorio de 24 horas de pasos múltiples de un día previo a la visita del paciente a la UIMN. La ingesta energética (kcal/día) y de macronutrientes: lípidos, proteínas e hidratos de carbono (g/día), así como azúcares simples y vitamina D (UI/día), se analizaron con el programa informático *The Food Processor* (ESHA Research, Inc., Salem OR, versión 11.6.522). La base de datos de este *software* fue actualizada con 100 alimentos disponibles en México consumidos por los participantes del estudio, de los cuales algunos declararon el contenido de VD en su etiqueta de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010.¹⁸ La ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina D es de 600 UI/día.⁶

Exposición solar

Para determinar el grado de exposición solar se utilizó el cuestionario *Sun Exposure Score Questionnaire* previamente validado por Hanwell HEC *et al.*¹⁹ Este cuestionario recopila información sobre los patrones o hábitos de exposición solar durante los últimos siete días y contempla

el tiempo que una persona se expone al sol (< 5 min = 0 puntos, 5 - 30 min = 1 punto y > 30 min = 2 puntos) y la extensión de piel expuesta (manos y cara = 1 punto; manos, cara y brazos = 2 puntos; manos, cara y piernas = 3 puntos, y todo el cuerpo en traje de baño = 4 puntos). La puntuación o *score* de exposición solar semanal se obtiene de la suma de la puntuación diaria que se calcula al multiplicar la puntuación del tiempo de exposición (de 0 a 2) por el valor correspondiente al área de piel expuesta (de 1 a 4). De este modo, la puntuación total mínima semanal es de 0 y la máxima de 56 puntos.

Fototipo de la piel

La clasificación del fototipo se realizó de acuerdo con la escala de Fitzpatrick que estratifica el tono de la piel en seis tipos (fototipos I, II, III, IV, V y VI). Las concentraciones de melanina determinan la tonalidad de la piel. De esta manera, a mayor concentración de melanina la tonalidad de piel es más oscura, lo que corresponde a un fototipo mayor.²⁰

Concentraciones séricas de vitamina D

Las concentraciones de VD (ng/mL) se determinaron por cromatografía de líquidos de ultra alta resolución (UPLC) acoplado a espectrometría de masas (MS/MS) con un equipo Waters Xevo TQD Acquity UPLC H-Class (Waters; Milford, USA). Se utilizó una sonda APCI (*Atmospheric Pressure Electrospray Ionisation*) y una columna cromatográfica de 50 x 2.1 mm modelo Kinetex® 1.7 μ m XB-C18 100 A LC (Phenomenex, California, EUA). Los pacientes fueron clasificados con deficiencia (< 20 ng/mL), insuficiencia (≥ 20 ng/mL y < 30 ng/mL) y concentraciones suficientes (≥ 30 ng/mL) de acuerdo con los puntos de corte establecidos por la Sociedad de Endocrinología.³

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el *software* estadístico SPSS V25 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). Se consideró un nivel de confianza del 95% y un α de 0.05. Los datos cualitativos se presentaron en porcentaje. Se analizó la distribución de los datos cuantitativos mediante la prueba Kolmogórov-Smirnov, coeficiente de asimetría y de curtosis. Los datos con distribución normal se reportaron con media \pm desviación estándar y, en caso contrario, con mediana (percentiles 25-75). Se comparó la ingesta dietética de VD entre los grupos estratificados por estado nutricional de VD con una prueba de Kruskal-Wallis (tres grupos) y para determinar las diferencias entre dos grupos independientes se utilizó la prueba de *U* de Mann-Whitney. Posteriormente,

se compararon las concentraciones séricas de VD con una prueba *t* de Student para muestras independientes (dos grupos) y una prueba ANOVA de un factor (más de dos grupos). Para comparar el puntaje de exposición solar entre grupos de actividad física, los participantes se clasificaron en dos grupos (*sedentario* o *activo*) y se realizó una prueba de *t* de Student para muestras independientes. Finalmente, se analizó la asociación entre la exposición solar y el porcentaje de grasa, y entre las concentraciones séricas de VD e ingesta dietética y exposición solar con una prueba de correlación de Pearson o Spearman, de acuerdo con la distribución de los datos.

Resultados

Se incluyeron 80 adolescentes con obesidad. Del total de participantes, 42 eran hombres (52.5%) y 38 mujeres (47.5%). En el cuadro I se muestran las características generales de la muestra de estudio. Se reclutaron 50 participantes durante la primavera-verano (62.5%) y 30 durante el otoño-invierno (37.5%) (momento de la toma de muestra de sangre). En cuanto al fototipo de piel, 5 participantes tuvieron fototipo I (6.3%), 6 fototipo II (7.5%), 23 fototipo III (28.7%), 32 fototipo IV (40%) y 2 fototipo V (2.5%).

La media del puntaje de exposición solar fue de 13 ± 7.53 puntos. En cuanto a la actividad física, el 70% de los adolescentes eran sedentarios ($n = 56$), solo 2 sujetos (2.5%) se colocaron en la categoría de *muy activo* y el 27.5% realizaban ejercicio moderado ($n = 22$). Posteriormente, se clasificaron en dos grupos (*sedentario*: 5-10 puntos, o *activo*: ≥ 11 puntos) y se comparó el puntaje de exposición solar. Se observó que los sujetos que realizaban actividad física tuvieron un puntaje mayor en comparación con el grupo sedentario (15.9 ± 7.5 frente a 11.8 ± 7.3 , $p = 0.031$). Adicionalmente, la exposición solar se correlacionó de manera

inversa con el porcentaje de grasa ($r = -0.229$, $p = 0.041$). Por otro lado, las concentraciones séricas de vitamina D fueron de 24.3 ± 8.4 ng/ml. El 28.1% de los adolescentes tuvo concentraciones séricas suficientes de VD (≥ 30 ng/ml), el 42.2% tuvo insuficiencia ($\geq 20 - < 30$ ng/ml) y el 30% deficiencia (< 20 ng/ml).

Se observó una mediana de ingesta de VD de 110.4 UI/día (41-212.4). Solo 2 sujetos (2.5%) tuvieron una ingesta adecuada de esta vitamina (≥ 600 UI/día). En el cuadro II se muestran las características de la ingesta dietética energética y de macronutrientes.

Se comparó la ingesta de VD entre los grupos de acuerdo con el estado de nutrición de esta vitamina. Los sujetos en el grupo deficiente consumieron menos VD en comparación con los sujetos en el grupo de suficiencia (77.60 UI/día [34.5-112] frente a 150.8 UI/día [74.6-205], $p = 0.045$). La ingesta de VD en el grupo de insuficiencia fue similar a la del grupo de suficiencia (110.4 UI/día [38.8-270.2], $p > 0.05$) (figura 1).

Cuadro II Características de la ingesta dietética de los sujetos de estudio

Nutrimiento	Mediana (Percentiles 25-75)
Ingesta energética (Kcal/día)	1869 (1516.8 - 2237.2)
Proteínas (g/día)	81.1 (65 - 107)
Lípidos (g/día)	75.7 (60.5 - 103.4)
Hidratos de carbono (g/día)	197.5 (152.9 - 262.6)
Azúcares simples (g/día)	78.2 (50.5 - 127.7)
Vitamina D (UI/día)	110.4 (41 - 212.4)

Datos presentados como mediana (percentil 25-75)

Kcal: kilocalorías; UI= unidades internacionales

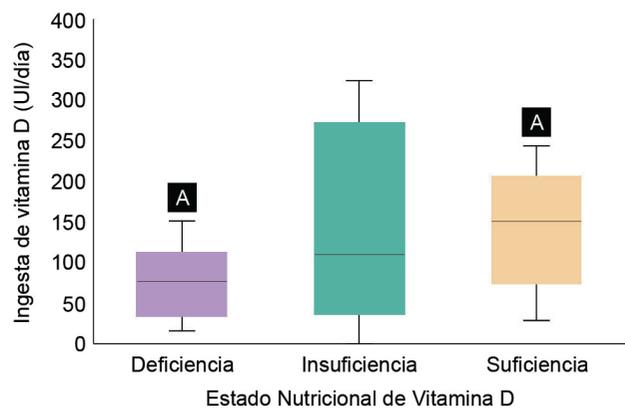
Cuadro I Características generales de la población de estudio

Parámetro	Resultado
Edad (años)	13.4 ± 2.4
Peso (kg)	76.8 (66.4 - 87.8)
Talla (cm)	158.7 (151.6 - 164.3)
IMC (kg/m ²)	30.4 (27.5 - 32.6)
Circunferencia cintura (cm)	91.7 (85.6 - 103.6)
Circunferencia cadera (cm)	106.4 (100.5 - 113.1)
Porcentaje de grasa (%)	43.5 ± 5.5
25(OH)D (ng/dl)	24.3 ± 8.4
Exposición solar (score)	13 ± 7.5

Datos presentados como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75) según la distribución de datos

IMC: índice de masa corporal; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D

Figura 1 Comparaciones de las medianas de ingesta de VD estratificado por estado nutricional de VD



Kruskall-Wallis al comparar entre los tres grupos ($p = 0.181$) y *U* de Mann-Whitney al comparar entre dos grupos independientes. Letras iguales denotan significancia estadística $p < 0.05$

Las concentraciones séricas de VD fueron iguales entre mujeres y hombres. Tampoco hubo diferencias entre los sujetos reclutados durante las estaciones primavera-verano frente a otoño-invierno, ni por uso de protector solar o por fototipo de piel (figura 2).

Finalmente, las concentraciones séricas de VD correlacionaron con la ingesta dietética de esta vitamina ($\rho = 0.32$, $p = 0.010$), pero no con la exposición solar ($r = 0.14$; $p = 0.263$) (figura 3).

Discusión

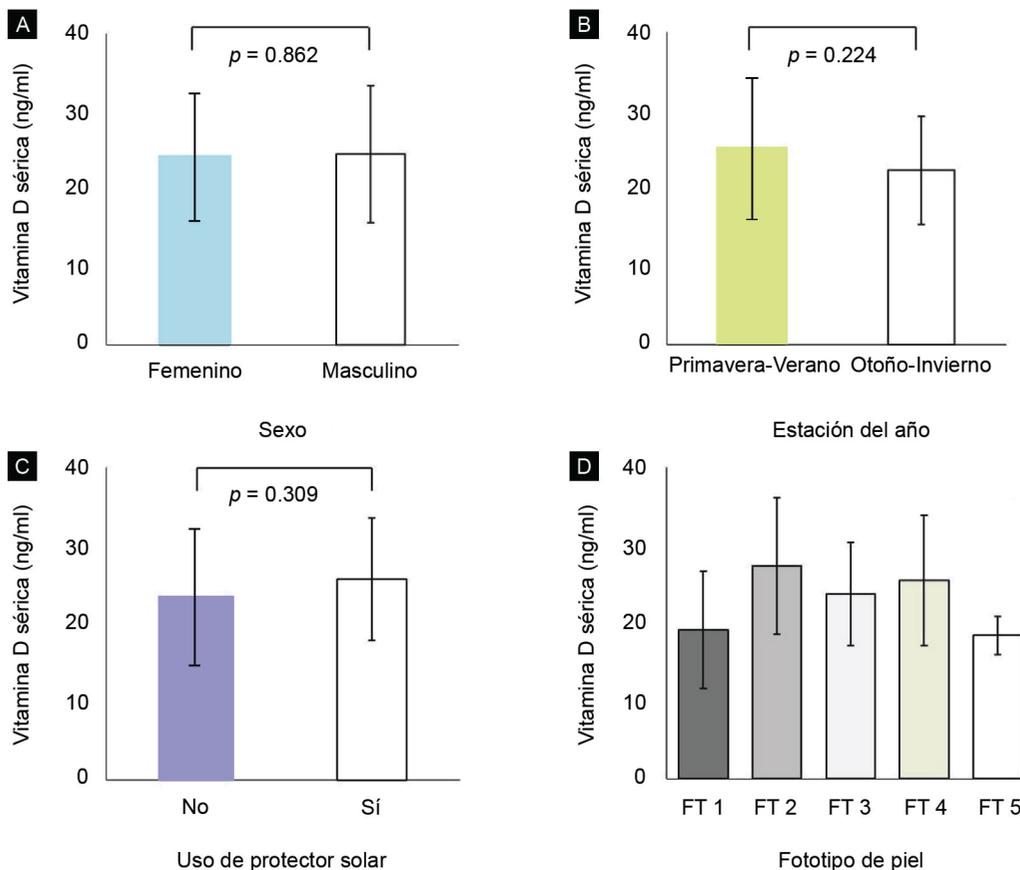
En el presente estudio se determinó el estado de nutrición de VD y se identificaron los factores asociados a su deficiencia en un grupo de adolescentes con obesidad. Se observó que cerca de tres cuartas partes de los adolescentes tuvieron deficiencia o insuficiencia de VD (72.2%).

Este resultado es consistente con estudios previos.^{21,22} Asimismo, observamos que las concentraciones de 25(OH)D se asociaron significativamente con la ingesta dietaria, pero no con el grado de exposición solar ($p = 0.263$).

De manera interesante, la ingesta dietaria fue considerablemente baja, apenas el 18% de la IDR.⁵ Estos resultados concuerdan con estudios previos en población pediátrica. Pedroza Tobías *et al.* reportaron en la ENSANUT 2012, una ingesta deficiente de VD en el 77% de los hombres y el 93% de las mujeres adolescentes.²³ En nuestro estudio, el 97% de los adolescentes tuvo una ingesta menor a la recomendada y no se observaron diferencias entre mujeres y hombres.

Por otra parte, Flores *et al.* también observaron en niños de edad preescolar y escolar consumos bajos de este nutriente (168.5 UI/día y 123 UI/día, respectivamente). Estos autores identificaron, además, que las principales fuentes de VD consumidas por este grupo etario fueron la leche, los

Figura 2 Comparaciones de las concentraciones séricas de vitamina D entre sexo, estación del año, uso de protector solar y fototipo de piel



t de Student = Figura A. Comparación entre sexo femenino y masculino. Figura B. Comparación entre los sujetos que fueron reclutados durante las épocas del año primavera-verano y los que fueron reclutados durante el otoño-invierno. Figura C. Comparación entre los sujetos que reportaron usar protector solar y los que no lo usaban
ANOVA con Post hoc de Bonferroni = Figura D. Comparación entre los grupos de fototipo de piel ($p = 0.775$)
Significancia estadística $p < 0.05$

Figura 3 Asociaciones entre las concentraciones séricas de VD, ingesta de VD y exposición solar

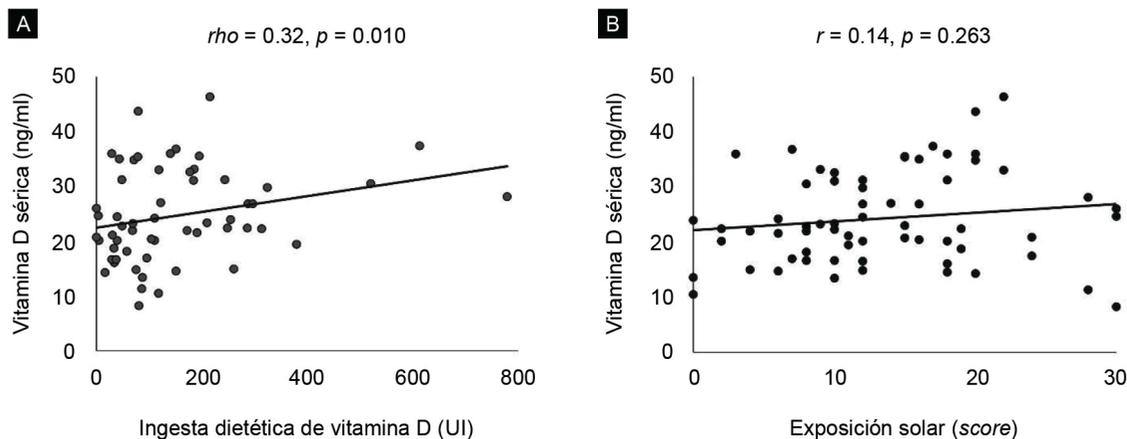


Figura A. Correlación de Spearman. Figura B. Correlación de Pearson
Significancia estadística $p < 0.05$

derivados lácteos y el huevo, que aportaron el 78.3% de la ingesta total.²⁴

Por otra parte, los sujetos de nuestro estudio reportaron una baja exposición solar con un *score* promedio de 13 ± 7.5 , de 56 puntos posibles. Un resultado similar observamos en un estudio previo que realizamos en adultos jóvenes de la Ciudad de México que tuvieron un puntaje de 16.¹⁹

Por su posición geográfica, la Ciudad de México recibe una alta radiación solar la mayor parte del año. De acuerdo con el informe de calidad del aire de la Ciudad de México, durante el 2018 hubo 40 días con alta radiación (índice ultravioleta, [IUV]: 6-7), 125 días con radiación muy alta (IUV: 8-10) y 197 días con radiación extremadamente alta (IUV: 11+).¹⁹ La OMS sugiere a la población no exponerse directamente al sol cuando el IUV sea mayor a 3, por considerarlo perjudicial para la salud de la piel.¹³ No obstante, se han descrito otros factores atribuibles a la baja exposición solar en niños y adolescentes con obesidad, como la poca actividad física al aire libre o por pasar demasiado tiempo en actividades sedentarias (ver televisión y el uso de computadoras).^{10,25} De manera concordante con esta información, observamos que una mayor adiposidad se asoció con menor exposición solar ($r = -0.229$, $p = 0.041$) y que los sujetos sedentarios se expusieron menos al sol en comparación con aquellos que realizaban ejercicio moderado ($p = 0.031$).

No se observaron diferencias en las concentraciones séricas de 25(OH)D al comparar por sexo, uso de protector solar, tonalidad de piel (fototipo), ni estación del año. Si bien existe evidencia de que estos determinantes están relacionados con la deficiencia de VD,^{13,14} nuestros resultados podrían explicarse por un tamaño de muestra limitado en compara-

ción con otros estudios. Además, los participantes de nuestro estudio tuvieron una baja exposición al sol, por lo que estos factores podrían depender directamente del tiempo que pasan al aire libre exponiéndose a la radiación solar. Con respecto al fototipo de piel, se sabe que la melanina es un protector natural al absorber los fotones provenientes de la radiación solar. De esta manera, la piel más oscura necesita mayor tiempo de exposición solar para sintetizar suficiente VD en comparación con la piel clara.²⁰

Reconocemos que el presente estudio tiene algunas debilidades, como un tamaño de muestra relativamente pequeño. Asimismo, el uso de algún método más robusto para determinar la ingesta de VD y el grado de exposición solar, podría arrojar coeficientes de asociación de mayor magnitud al correlacionarse con las concentraciones séricas de VD. No obstante, nuestros resultados son consistentes con datos publicados en otras regiones del mundo y, hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en adolescentes mexicanos que hace énfasis en su baja ingesta dietaria y el estado de nutrición de VD.

Conclusiones

Nuestro estudio confirma que la frecuencia de deficiencia de VD en población pediátrica es elevada. Por otra parte, la ingesta de VD y el grado de exposición solar fueron considerablemente bajos. La ingesta de VD se correlacionó con las concentraciones séricas, pero no con el *score* de exposición solar. Es urgente implementar estrategias enfocadas a promover el consumo de alimentos ricos en VD, y considerar si es pertinente plantear una política pública que haga obligatoria la adición de VD en alimentos de consumo masivo.

Agradecimientos

Este trabajo contó con el apoyo financiero de la Fundación IMSS A.C. a través de la *Convocatoria del Instituto Mexicano del Seguro Social para el ejercicio 2023 sobre Temas Prioritarios de Salud, Población Vulnerable y Temas Emergentes*, con número de registro: R-2023-785-043.

Referencias

1. Zakharova I, Kilimov L, Kuryaninova V, et al. Vitamin D insufficiency in Overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol*. 2019;10:103 doi: 10.3389/fendo.2019.00103
2. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.9: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
4. Taylor SN. Vitamin D in toddlers, preschool children, and adolescents. *Ann Nutr Meta*. 2020;76(2):30-40. doi: 10.1159/000505635.
5. De la Cruz-Gongóra V, García-Guerra A, Shamah-Levy T, et al. Estado de nutrimentos en niños, niñas y mujeres mexicanas: análisis de la Ensanut Continua 2022. *Salud Publica Mex*. 2023;65(supl I):S231-S237. doi: 10.21149/14781
6. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology*. 2019;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007
7. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(8): 517-54. doi: 10.1080/10408363.2022.2070595
8. Dominguez LJ, Farrugia M, Veronese N, et al. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021;11(4):255. doi: 10.3390/metabo11040255
9. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022*. *Salud Publica Mex*. 2023;65(supl I):S218-S224. doi: 10.21149/14762
10. Fiamenghi VI, De Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2020;97(3):273-279. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.006 0021-7557
11. Vranic L, Mikolasevic I, Milic S. Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity?. *Medicina*. 2019;55(9):541. doi: 10.3390/medicina55090541
12. Bennour I, Haroun N, Sicard F, et al. Vitamin D and obesity/adiposity - A brief overview of recent studies. *Nutrients*. 2022;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049
13. Rodríguez-Sangrador M, Beltrán-de Miguel B, Cuadrado-Vives C, et al. Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: estudio de los cinco países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp*. 2010;25(5):755-762.
14. Dimakopoulos I, Magriplis E, Misopoulou, et al. Association of serum vitamin D status with dietary intake and sun exposure in adults. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019;34:23-31.
15. Ipiña A, López-Padilla G, Retama A, et al. Ultraviolet radiation environment of a tropical megacity in transition: Mexico City 2000-2019. *Environ Sci Technol*. 2021;55(16):10946-10956. doi: 10.1021/acs.est.0c08515
16. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-086-ssa1-1994, Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4890075&fecha=26/06/1996#sc.tab=0. [Consultado 30 Ago 2024].
17. Jurado-Castro JM, Llorente-Cantarero FJ, Gil-Campos M. Evaluación de la actividad física en niños. *Acta Pediatr Esp*. 2019; 77(5-6):94-99.
18. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-051- SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados- Información comercial y sanitaria. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4010/seeco11_C/seeco11_C.htm. [Consultado 30 Ago 2024].
19. Morales-Villar AB, Maldonado-Hernández J, Álvarez-Licona NE, et al. Determinants of vitamin D status in healthy young adults from Mexico City. *Arch Med Res*. 2024;55(3):102968. doi: 10.1016/j.arcmed.2024.102968
20. Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Benefits and risk of sun exposure to maintain adequate vitamin D levels. *Cureus*. 2023;15(5):e38578. doi: 10.7759/cureus.38578
21. Clarck P, Montiel-Ojeda D, Chico-Barba LG, et al. Vitamin D concentration and its association with parathyroid hormone in children and adolescents. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(4):265-272. doi: 10.24875/BMHIM.20000243
22. Denova-Gutiérrez E, Muñoz-Aguirre P, López D, et al. Low serum vitamin D concentrations are associated with insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Nutrients*. 2019;11(9):2109. doi: 10.3390/nu11092109
23. Pedroza-Tobías A, Hernández-Barrera L, López-Olmedo N, et al. Usual vitamin intakes by Mexican population. *J Nutr*. 2016; 146(9):1866S-1873S. doi: 10.3945/jn.115.219162
24. Flores ME, Rivera-Pasquel M, Valdez-Sánchez A, et al. Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: an update from the Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex*. 2021;63:382-393. doi: 10.21149/12156
25. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA, Shulhai OM. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin d deficiency in overweight and obese adolescent in Ukraine. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(1):57-63. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.08

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.

Hipovitaminosis D y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en niños con leucemia

Hypovitaminosis D and biochemical parameters of bone metabolism in children with leukemia

Lourdes Barbosa-Cortés^{1a}, Salvador Atilano-Miguel^{1b}, Víctor Manuel Cortés-Beltrán^{1c}, Sharon Berenice Morales-Montes^{1d}, Jorge Alfonso Martín-Trejo^{2e}, Jorge Maldonado-Hernández^{1f}, Juan Manuel Domínguez-Salgado^{1g}

Resumen

Introducción: la 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud ósea. El tratamiento del paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda (LLA), tiene un efecto negativo sobre el metabolismo óseo.

Objetivo: describir la frecuencia de hipovitaminosis D y los cambios en las concentraciones séricas de 25(OH)D, marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo entre el diagnóstico y la remisión.

Material y métodos: estudio de cohorte, longitudinal, prospectivo, en pacientes pediátricos (4-17 años) con diagnóstico de LLA *de novo* de células B y sin tratamiento previo. Se tomó una muestra de sangre periférica para determinar las concentraciones de 25(OH)D, hormona paratiroidea (PTH), fósforo y calcio iónico.

Resultados: se incluyeron 40 pacientes, se presentaron 7 pérdidas durante el seguimiento, por lo que sólo se analizaron 33. El 91% de los niños presentaron hipovitaminosis D. Observamos un incremento de las concentraciones del calcio iónico con respecto a los niveles basales (1.1 mmol/L frente a 1.2 mmol/L, $p = 0.002$). El análisis de los Δ de las concentraciones séricas de PTH y 25(OH)D mostró una relación inversa ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$).

Conclusiones: estos hallazgos confirman una alta frecuencia de hipovitaminosis D. Niveles bajos de 25(OH)D pueden comprometer la absorción de calcio y generar un aumento compensatorio de PTH.

Abstract

Introduction: 25(OH)D is key for maintaining bone health. Treatment of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has a negative effect on bone metabolism.

Objective: To describe the frequency of hypovitaminosis D, changes in serum 25(OH)D concentrations, and the biochemical and hormonal markers of bone metabolism between diagnosis and referral in children with ALL.

Material and methods: Prospective, longitudinal, cohort study in pediatric patients (4-17 years) with newly diagnosed B-cell ALL, and without treatment. Patients were summoned under fasting conditions, and a peripheral blood sample was taken to determine 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), phosphorus, and ionic calcium concentrations.

Results: Of the 40 patients recruited, 7 were lost to follow-up, so only 33 were analyzed. 91% of the children had hypovitaminosis D. We observed a significant increase in ionic calcium concentrations from baseline levels (1.1 mmol/L vs. 1.2 mmol/L, $p = 0.002$). Analysis of the Δ of serum PTH and 25(OH)D concentrations showed an inverse relationship ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$).

Conclusions: These findings confirm a high frequency of hypovitaminosis D. Low 25(OH)D levels may compromise calcium absorption and generate a compensatory increase in PTH.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Hematología Pediátrica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2448-7434^a, 0009-0008-9484-3477^b, 0009-0007-7318-580X^c, 0009-0007-4648-066X^d, 0000-0002-1323-1575^e, 0000-0002-7592-7025^f, 0000-0003-0240-6461^g

Palabras clave

Deficiencia de Vitamina D
Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras
Niño
Hormona Paratiroidea
Fósforo

Keywords

Vitamin D Deficiency
Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
Child
Parathyroid Hormone
Phosphorus

Fecha de recibido: 19/09/2024

Fecha de aceptado: 28/10/2024

Comunicación con:

Lourdes Barbosa Cortés

✉ lulubc@gmail.com

☎ 55 5627 6900, extensión 22484

Cómo citar este artículo: Barbosa-Cortés L, Atilano-Miguel S, Cortés-Beltrán VM *et al.* Hipovitaminosis D y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en niños con leucemia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6482. doi: 10.5281/zenodo.14199833

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) tiene una tasa de supervivencia a 5 años superior al 80%; en consecuencia, los efectos secundarios a corto y largo plazo de la enfermedad y su tratamiento han cobrado importancia.¹ Factores como la citotoxicidad de la quimioterapia,² la exposición a dosis prolongadas de glucocorticoides (GC),^{3,4,5} la malnutrición, la deficiencia de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) y una masa muscular disminuida pueden contribuir al desarrollo de alteraciones óseas,⁶ como densidad mineral ósea baja (DMO) y fracturas.^{6,7,8}

La 25(OH)D desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud del esqueleto, especialmente durante la infancia y la adolescencia. En los niños, el déficit de vitamina D se asocia con raquitismo y un pico de masa ósea subóptimo, disminuyendo la absorción de calcio y fósforo, lo que provoca un aumento compensatorio agudo de la hormona paratiroidea (PTH), que origina resorción ósea para liberar calcio. La deficiencia de 25(OH)D persistente genera una resorción ósea excesiva, disminución de la DMO y defectos de mineralización ósea.⁹

En niños con LLA se ha reportado una prevalencia de DMO baja entre el 21 y 24% a los 16 y 24 años después de finalizar la terapia, la cual se ha asociado con numerosas comorbilidades, incluidas fracturas óseas, dolor y marcha anormal.

La presencia de fracturas y la DMO disminuida pueden atribuirse en parte a la deficiencia de 25(OH)D.^{10,11}

Actualmente, la 25(OH)D y la PTH son reconocidas por su papel en el mantenimiento de la homeostasis del calcio-fósforo en la regulación del metabolismo óseo. La 25(OH)D se obtiene principalmente por la exposición a la radiación ultravioleta y, en menor medida, a través de fuentes dietéticas y suplementarias. La PTH, hormona peptídica secretada por las glándulas paratiroides, en respuesta a las bajas concentraciones circulantes de calcio y fósforo, estimula la reabsorción de calcio en el riñón, la resorción de calcio del hueso y aumenta la producción renal de 1,25(OH)2D.¹²

En los pacientes con LLA el principal factor de riesgo para la deficiencia de 25(OH)D es la administración prolongada y dosis altas de glucocorticoides y citotóxicos como el metotrexate (MTX); además de la exposición inadecuada al sol (tiempos prolongados de postración) que puede agravarse aún más por una mala nutrición, hepatotoxicidad y/o nefrotoxicidad asociada al tratamiento. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue describir la frecuencia de hipovitaminosis D y los cambios en las concentraciones séricas de 25(OH)D y marcadores bioquímicos y hormona-

les del metabolismo óseo entre el diagnóstico y la remisión de niños con LLA.

Material y métodos

Población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte, longitudinal, prospectivo, en pacientes pediátricos (4-17 años) con diagnóstico de LLA *de novo* de células B (establecido de acuerdo con el aspirado de médula ósea, inmunofenotipificación e inmunohistoquímica), sin distinción de sexo y sin tratamiento previo con quimioterapia (glucocorticoides), enfermedad renal/hepática, o síndrome de Down, provenientes del servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de la Ciudad de México, México.

Cálculo del tamaño de muestra

Para determinar el incremento en el porcentaje de pacientes con deficiencia de vitamina D, se utilizó el estudio de Maddheshiya *et al.*,¹³ el cual reporta un incremento en el porcentaje de pacientes con deficiencia/insuficiencia de vitamina D al finalizar la quimioterapia (62% frente a 89.4%, $p < 0.001$), con un $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, y considerando el 20% de pérdidas durante el seguimiento, el tamaño de muestra final calculado fue de 40 pacientes. El tipo de muestreo fue no probabilístico.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki sobre Investigación Clínica en Seres Humanos, la Ley General de Salud en México y fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética (R-2021-3603-063), de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la Ciudad de México, México. Los padres o tutores legales y niños mayores de 8 años que aceptaron participar dieron su consentimiento y asentimiento informado por escrito.

Antropometría y composición corporal

Al diagnóstico se realizó la historia clínica del paciente y registro de las mediciones antropométricas. El peso y composición corporal se obtuvieron utilizando un equipo *InBody 230* (InBody USA, Cerritos, CA, EUA) con capacidad de 250 kg y una sensibilidad de 0.1 g, previamente calibrado, con el niño de pie sobre la plataforma, sin calzado, ni objetos metálicos y con la menor ropa posible utilizando una bata desechable. La estatura se midió con un estadímetro de pared

con precisión de 0.1 cm (SECA 222, SECA Corp, Oakland Center, Columbia, MD, EUA.). El paciente fue colocado de pie sobre una superficie plana, sin zapatos y sin accesorios en la cabeza que pudieran interferir con la medición. Se posicionó en el plano horizontal de Frankfurt (línea entre el punto más bajo de la órbita del ojo y el trago), con los brazos colocados libremente al lado del tronco con las palmas de las manos hacía el muslo. Los talones juntos tocando la pared con las puntas separadas en un ángulo de 60°; los glúteos, la espalda y la parte posterior del cráneo en contacto con la pared. Se le solicitó al niño que inhalara profundamente y mantuviera una postura recta sin alterar el equilibrio del peso en ambas piernas. La parte móvil del estadímetro se situó en la parte superior del cráneo, presionando con fuerza suficiente el cabello del sujeto. Se calcularon los percentiles del índice de masa corporal (IMC) para la edad y el sexo, según las curvas normativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se consideró obesidad cuando el IMC se ubicó en el percentil ≥ 95 , sobrepeso en los percentiles 85 a 94 y bajo peso en el percentil < 5 . Todas las mediciones fueron realizadas por un nutricionista de acuerdo con las técnicas estándar y se repitieron al final de la remisión.¹⁴

Métodos analíticos

Posterior al consentimiento informado y con ayuno de al menos 8 horas se tomó una muestra de sangre periférica que se colectó en un tubo VACUTAINER™ para la determinación de 25(OH)D, PTH, calcio y fósforo, al momento del diagnóstico y en la remisión. La muestra de sangre se centrifugó a 3500 rpm durante 10 minutos. El suero se separó en alícuotas y se almacenó a -80 °C para la determinación de los diferentes analitos.

Medición de 25(OH)D

El análisis de 25(OH)D se llevó a cabo por el método de cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas (UPLC-MS-MS), equipo ACQUITY UPLC Clase H con un detector de fotodiodos (PDA) y espectrómetro de masas (ACQUITY QDA) con modo de ionización ESI (ionización por Electrospray).¹⁵ Las concentraciones de 25(OH)D se clasificaron según la Sociedad de Endocrinología de la siguiente manera: deficiencia de vitamina D < 20 ng/mL, insuficiencia de vitamina D como ≥ 20 -29.9 ng/mL y la suficiencia ≥ 30 ng/mL.¹⁶

Determinación de PTH

Las concentraciones de PTH fueron analizadas mediante MILLIPLEX® Human Bone Magnetic Bead Panel 96-Well

Plate Assay (Cat No HBNMAG-51K). El procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos de ensayo proporcionados por el fabricante. Se utilizó para su lectura un equipo Luminex 200 y el *software* Milliplex Analyst para el análisis de los datos.

Determinaciones de calcio iónico y fósforo

Las concentraciones de fósforo (Ref. 1001156) fueron medidas mediante espectrofotometría utilizando el equipo SPINREACT 120 (Santa Coloma, España), técnica analítica que se utiliza para medir la cantidad de luz absorbida o transmitida por la muestra en función de la longitud de onda. Hipofosfatemia se consideró < 4 mg/dL (1.29 nmol/L), valores normales 4.0-7.0 mg/dL (1.29-2.26 mmol/L) e hiperfosfatemia > 7.0 mg/dL (> 2.26 mmol/L). El calcio ionizado fue obtenido del expediente clínico. Las técnicas de control de calidad que se emplearon en el laboratorio se realizaron con base en lo establecido para cada una de las mediciones mencionadas anteriormente y en cada corrida se incluyeron controles.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar o como mediana y rangos intercuantiles de acuerdo con su distribución. El tipo de distribución de las variables se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM® SPSS® Versión 21.0 (SPSS Inc., Armonk, Nueva York, EUA). Se obtuvieron frecuencias y porcentajes de las variables categóricas con la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para analizar los cambios en las concentraciones de 25(OH)D, calcio iónico, fósforo y PTH del metabolismo óseo a lo largo del tiempo (diagnóstico y al final de la remisión), se utilizó una prueba *t* de Student para muestras relacionadas o prueba de rangos de Wilcoxon y *U* de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos. Se realizó la correlación de Spearman para determinar la asociación entre los niveles de 25(OH)D y los niveles de PTH. La precisión de las estimaciones se basó en un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Durante el periodo comprendido de diciembre 2021 a octubre 2023, de los 71 pacientes elegibles con LLA *de novo* de células B, 31 pacientes fueron excluidos (22 no reunieron los criterios de inclusión, 1 paciente fue trasladado a otro centro hospitalario, 2 no fueron considerados por la gravedad del padecimiento al momento del diagnóstico y

en el caso de 6 pacientes el representante legal no autorizó su participación en el estudio). Los 40 pacientes reclutados al momento del diagnóstico concluyeron la ventana esteroidea, sin embargo, durante el seguimiento, 5 de ellos fallecieron por complicaciones propias del tratamiento y 2 más abandonaron el estudio (figura 1).

Características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA

Las características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA se presentan en el cuadro I. Al momento del diagnóstico, de acuerdo con el valor de la mediana, la edad fue de 9.2 años. Del total de los pacientes analizados, el 39% eran mujeres. El 64% se clasificó dentro del grupo de alto riesgo. De acuerdo con las tablas de la OMS, el 15% de los niños se clasificó con sobrepeso/obesidad y 21% con desnutrición.

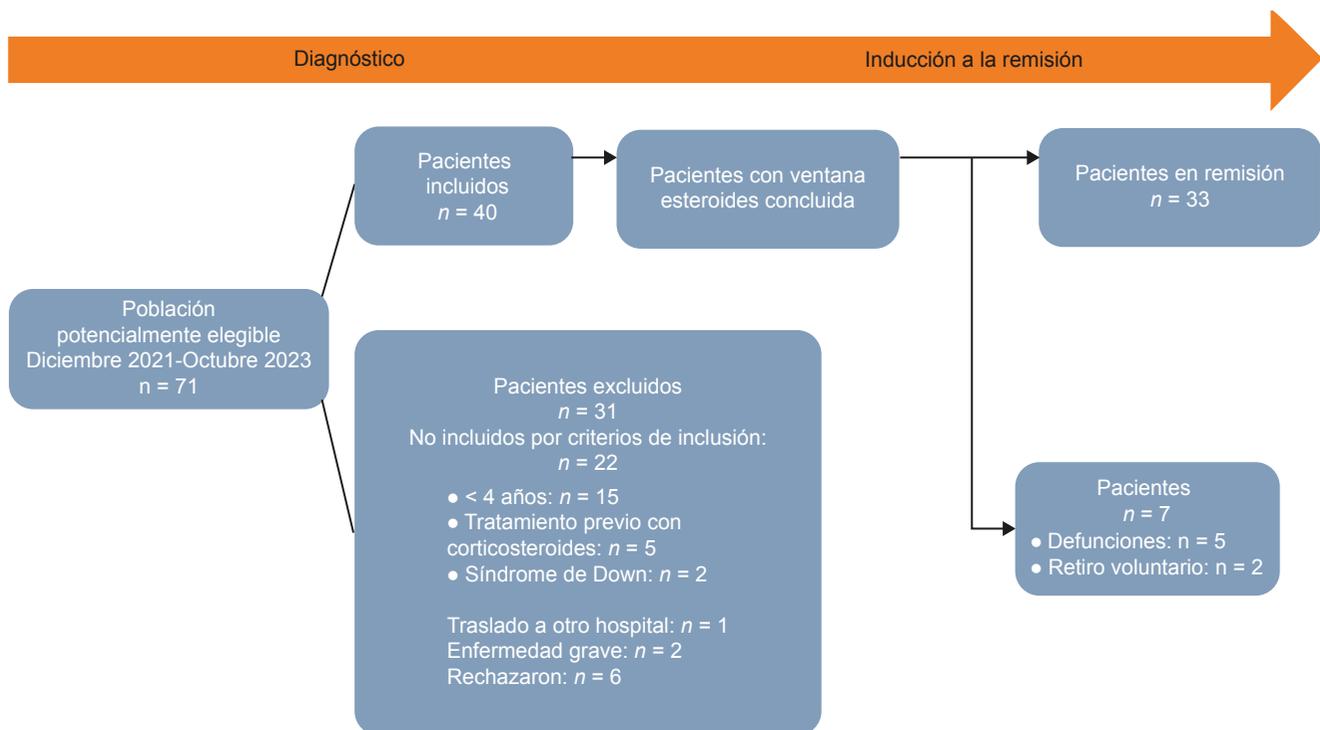
En relación con las concentraciones de 25(OH)D, el 91% de los niños presentó hipovitaminosis, de los cuales 10 (30%) pacientes presentaron insuficiencia y 20 (61%) deficiencia y de estos, seis deficiencia severa (≤ 10 ng/mL); solo 3 (9%) niños de la muestra total analizada presentaron concentraciones adecuadas de vitamina D (≥ 30 ng/mL) al diagnóstico. En cuanto a los indicadores clínicos el 39%, 94%, 73% y 91% de los niños presentó leucopenia, anemia, neutropenia y trombocitopenia, respectivamente.

Cuadro I Características de los pacientes con LLA al diagnóstico

Variable	Total (n = 33)
Demográficos	
Sexo mujer, n (%)	13 (39)
Edad (años)	9.2 (6.1-15.0)
Antropométricos y composición corporal	
Peso (Kg)	33.4 (20.3-51.7)
Talla (m)	1.4 \pm 0.3
IMC (percentil)	54.8 (17.0-87.5)
Parámetros clínicos	
Clasificación	
Alto riesgo, n (%)	21 (64)
Riesgo intermedio-habitual, n (%)	12 (36)
Leucocitos (miles/ μ L)	7.8 (1.8-80.3)
Hemoglobina (g/dL)	9.2 \pm 2.2
Plaquetas (miles/ μ L)	39.0 (23.0-86.0)
Neutrófilos (miles/ μ L)	0.6 (0.2-1.7)
Infiltración, n (%)	3 (9.1)
Vitamina D (ng/mL)	17.4 (13.5-22.8)
Suficiencia, n (%)	3 (9)
Insuficiencia, n (%)	10 (30)
Deficiencia, n (%)	20 (61)

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, mediana (percentil 25-75) y número (porcentaje)
 Clasificación de la vitamina D: suficiencia (≥ 30 ng/mL), insuficiencia (≥ 21 -29 ng/mL), deficiencia (< 20 ng/mL)
 IMC: índice de masa corporal

Figura 1 Diagrama de flujo de la captación y seguimiento de los pacientes con LLA entre el diagnóstico y la remisión

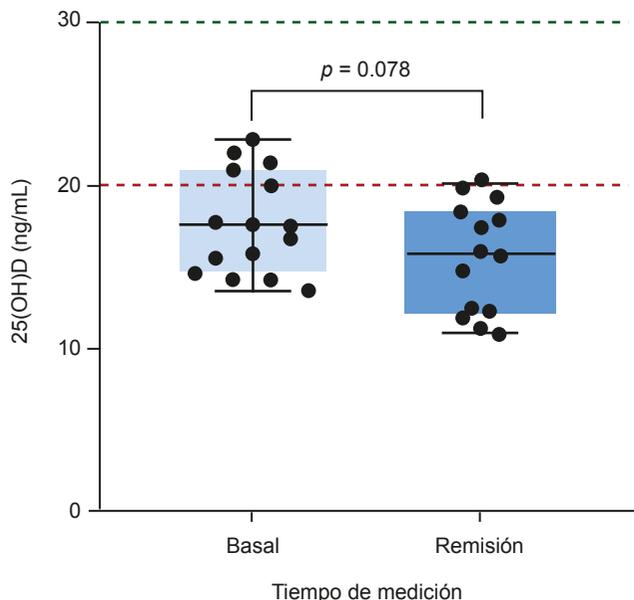


Cambios en las concentraciones de 25(OH)D, marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo

Las figuras 2 y 3 muestran los cambios en las concentraciones de 25(OH)D y de los marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo en la población de estudio. Los niveles séricos de 25(OH)D presentaron una tendencia a disminuir en la remisión en comparación con la medición basal (17.4 ng/mL (13.5-22.8) frente a 15.8 ng/mL (10.8-20.2), $p = 0.078$). En relación con las concentraciones de PTH (23.6 pg/mL (11.8-39.9) frente a 37.3 pg/mL (24.8-47.9), $p = 0.135$) y fósforo (4.7 ± 0.9 frente a 4.8 ± 1.2 mg/dL, $p = 0.753$), no presentaron cambios entre el diagnóstico y la remisión. En contraste, se observó un incremento significativo de las concentraciones del calcio iónico con respecto a los niveles basales (1.1 ± 0.1 mmol/L frente a 1.2 ± 0.07 mmol/L, $p = 0.002$).

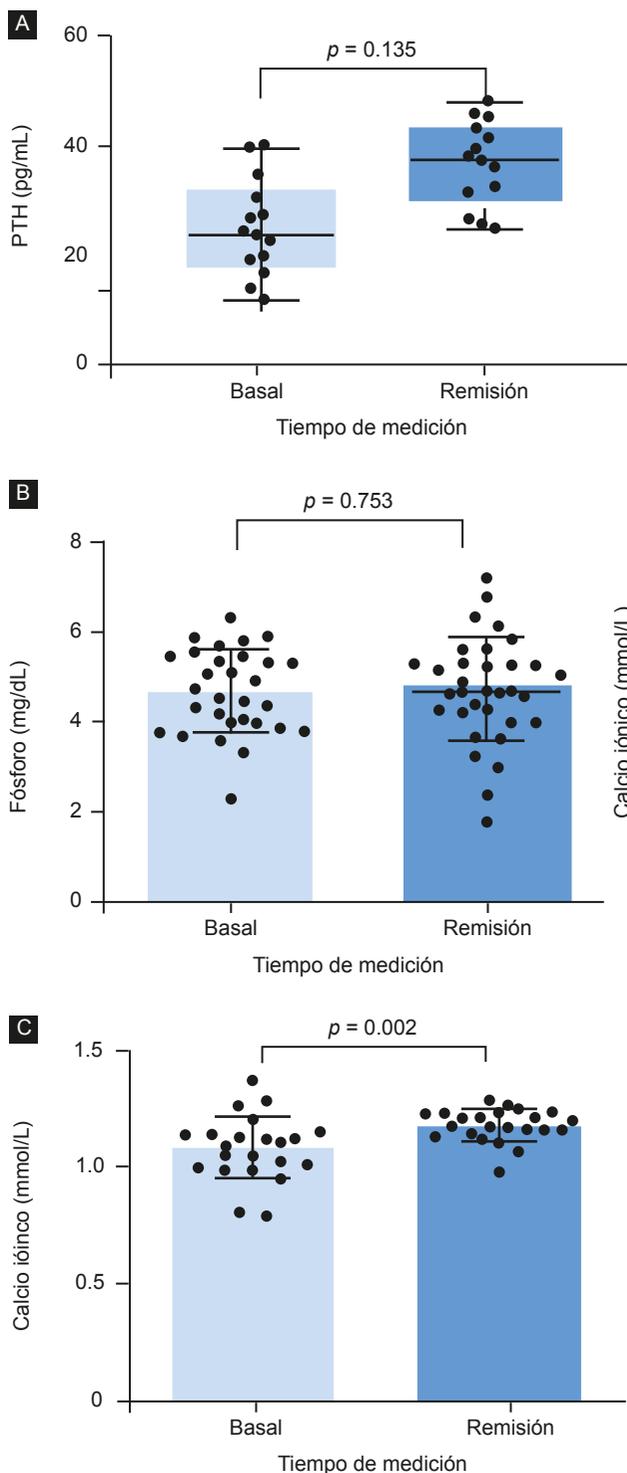
El análisis de las concentraciones de los marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo entre el grupo de insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D mostró que los pacientes del grupo de deficiencia no presentaron cambios en los niveles de PTH al comparar las dos mediciones (26.0 pg/mL frente a 39.5 pg/mL, $p = 0.904$), mientras que en el grupo de insuficiencia se observó un incremento sig-

Figura 2 Cambios en las concentraciones de 25(OH)D entre el diagnóstico (basal) y la remisión en pacientes con LLA



La línea verde punteada hace referencia a la suficiencia 25(OH)D (≥ 30 ng/mL) y la línea roja punteada hace referencia a la deficiencia 25(OH)D (< 20 ng/mL)
Análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon

Figura 3 Cambios en las concentraciones de PTH, fósforo y calcio iónico entre el diagnóstico (basal) y la remisión en pacientes con LLA



La figura A representa los cambios en PTH; la figura B representa los cambios en el fósforo; la figura C representa los cambios en el calcio iónico. Tamaño de la muestra analizada para calcio iónico ($n = 20$)

Figura A: análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon; figura B y C: análisis estadístico realizado con prueba t de Student para dos muestras relacionadas
PTH: hormona paratiroidea

nificativo de las concentraciones de PTH al concluir la remisión (17.6 pg/mL frente a 31.3 pg/mL, $p = 0.037$). En cuanto a las concentraciones de calcio iónico el grupo de insuficiencia presentó una tendencia a incrementar los niveles (1.1 ± 0.1 mmol/L frente a 1.2 ± 0.1 mmol/L, $p = 0.052$) al comparar la remisión con la medición basal; sin embargo, el grupo de deficiencia de 25(OH)D presentó un incremento significativo a la remisión (1.1 ± 0.2 mmol/L frente a 1.2 ± 0.1 mmol/L, $p = 0.025$). Las concentraciones de fósforo no mostraron cambios por estado de nutrición de la vitamina D [grupo de deficiencia de vitamina D (4.9 ± 0.9 mg/dL frente a 4.9 ± 1.0 mg/dL, $p = 0.798$), grupo de insuficiencia de vitamina D (4.4 ± 0.9 mg/dL frente a 4.7 ± 1.4 mg/dL, $p = 0.214$)] (figura 4). El análisis de las concentraciones de 25(OH)D y calcio iónico de acuerdo con el riesgo de recaída (riesgo estándar-intermedio frente a alto riesgo) mostró diferencias entre los grupos al inicio y en la remisión (basal riesgo habitual-intermedio frente a basal riesgo alto, $p = 0.036$; remisión riesgo habitual-intermedio frente a remisión riesgo alto, $p = 0.033$). Al comparar las concentraciones de Ca iónico entre los grupos de riesgo observamos que el grupo de riesgo estándar-intermedio presentó mayores concentraciones de Ca iónico al concluir la remisión comparado con el grupo de alto riesgo ($p = 0.006$). En cuanto las concentraciones de PTH, el grupo de alto riesgo mostró una tendencia a presentar mayores niveles de PTH en la remisión comparado con el grupo de riesgo estándar-intermedio ($p = 0.058$). Las concentraciones de fósforo no presentaron diferencias entre los grupos ($p = 0.118$) (datos no mostrados).

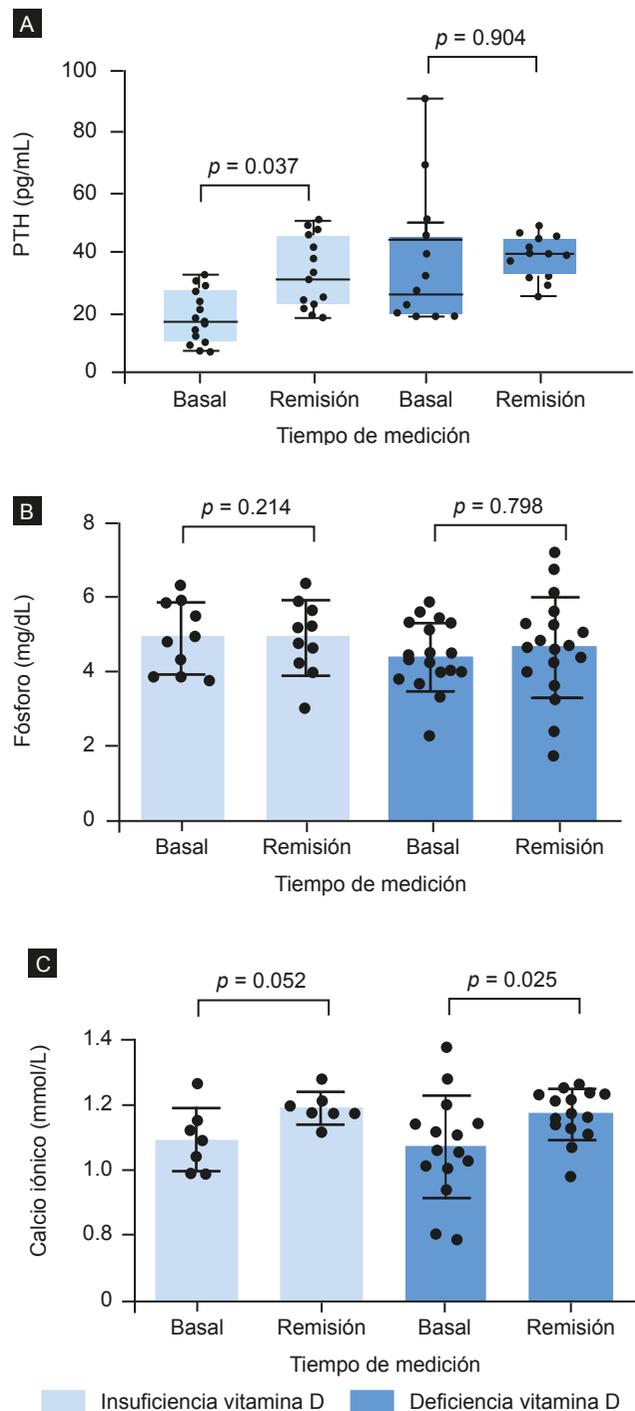
Al realizar el análisis al interior de los grupos, las concentraciones de PTH y fósforo no presentaron cambios durante el seguimiento. Sin embargo, las concentraciones de Ca iónico mostraron un incremento al finalizar la etapa de remisión tanto el grupo de riesgo estándar-intermedio (1.1 ± 0.2 mmol/mL frente a 1.2 ± 0.05 mmol/mL, $p = 0.028$) y alto riesgo (1.1 ± 0.1 mmol/mL frente a 1.2 ± 0.1 mmol/mL, $p = 0.039$) (figura 5).

El análisis de los Δ de las concentraciones séricas de PTH y 25(OH)D mostró una relación inversa ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$) (figura 6). Los valores de Δ de 25(OH)D no se relacionaron con los cambios en las concentraciones de fósforo y calcio iónico ($\rho = 0.158$, $p = 0.389$ y $\rho = 0.038$, $p = 0.865$, respectivamente) (datos no mostrados).

Discusión

En este estudio, de acuerdo con los niveles séricos de 25(OH)D, confirmamos una alta frecuencia de hipovitaminosis de vitamina D en el diagnóstico (91%) y en la remisión (94%). Notablemente, este porcentaje de hipovitaminosis fue mayor a lo informado en México por la Encuesta Nacio-

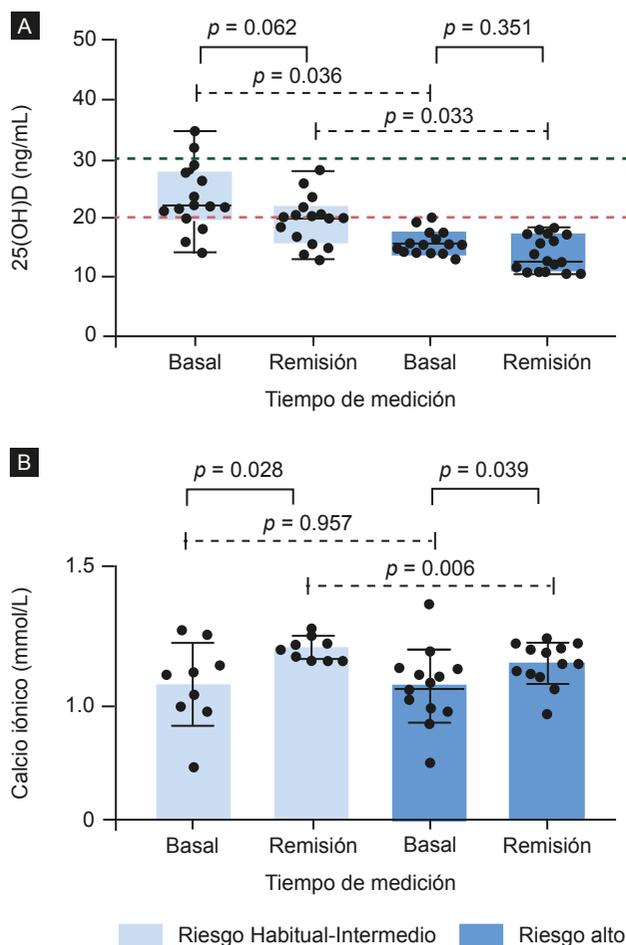
Figura 4 Cambios en las concentraciones séricas de PTH, fósforo y calcio iónico entre el diagnóstico (basal) y el tiempo de remisión en pacientes con LLA por estado de nutrición de vitamina D



La figura A representa los cambios en la PTH; la figura B representa los cambios en el fósforo; la figura C representa los cambios en el Ca iónico. Tamaño de la muestra analizada para calcio iónico ($n = 20$)

Figura A: análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon; figuras B y C: análisis estadístico realizado con prueba t de Student para dos muestras relacionadas
PTH: hormona paratiroidea

Figura 5 Cambios en las concentraciones séricas de 25(OH)D y calcio iónico entre el diagnóstico (basal) y el tiempo de remisión en pacientes con LLA por grupos de riesgo de recaída

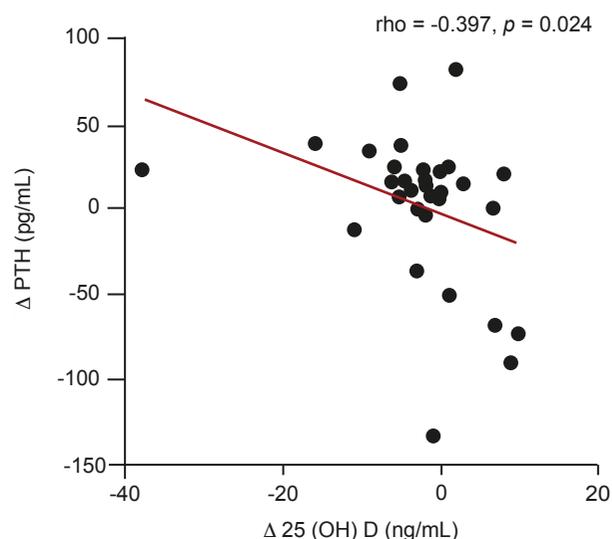


La figura A representa los cambios de 25(OH)D; la figura B representa los cambios en Ca iónico. Tamaño de la muestra analizada para calcio iónico ($n = 20$)

Figura A: análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon y U de Mann-Whitney; figura B: análisis estadístico realizado con prueba t de Student para dos muestras relacionadas y muestras independientes
PTH: hormona paratiroidea

nal de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT) en población pediátrica abierta (73 y 75% en preescolares y escolares, respectivamente).¹⁷ Estos resultados son consistentes con los reportados previamente en diferentes estudios en pacientes con LLA durante la fase temprana de tratamiento.^{13,18,19} En contraste, con los estudios que han informado la disminución de los niveles de 25(OH)D durante el tratamiento de niños con LLA, en este estudio solo observamos una tendencia en la reducción de las concentraciones de 25(OH)D entre el diagnóstico y la remisión ($p = 0.078$). Esto puede explicarse por el tamaño de la muestra y la inclusión de pacientes con edades comprendidas entre ≥ 4 y ≤ 18

Figura 6 Asociación entre los Δ de las concentraciones séricas de PTH y vitamina D de los pacientes con LLA



La figura representa la correlación entre los cambios (Δ) de las concentraciones séricas de PTH y vitamina D
PTH: hormona paratiroidea

años en comparación con estudios anteriores que incluyeron pacientes en edad preescolar.¹⁸ Nuestros resultados mostraron una relación inversa entre los valores Δ de las concentraciones de PTH y 25(OH)D ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$). Estos resultados demuestran un efecto de la disminución de las concentraciones séricas de vitamina D en la remisión sobre las concentraciones séricas de PTH, a pesar de que solo observamos una tendencia en la disminución de las concentraciones de 25(OH)D ($p = 0.078$). Esto puede asociarse con morbilidades óseas, como fracturas patológicas, osteonecrosis y anomalías esqueléticas a largo plazo, que posiblemente sean el resultado de la alteración del metabolismo mineral y de la reducción del contenido mineral óseo. La vitamina D es una hormona clave en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo, desempeñando un papel importante en el mantenimiento de la salud ósea, principalmente en la infancia y la adolescencia.²⁰

En los pacientes con LLA se ha reportado una relación entre la deficiencia de vitamina D y la mala respuesta al tratamiento.²⁰ En el análisis de la muestra total, no se observaron modificaciones en las concentraciones de PTH y fósforo, entre la medición basal y remisión. Esto concuerda con reportes previos donde no observaron cambios en estos marcadores del metabolismo óseo.^{21,22,23} Sin embargo, nosotros reportamos un incremento en las concentraciones de Ca iónico entre el diagnóstico y la remisión, probablemente por una mayor resorción del tejido óseo originada por un incremento en la actividad de los osteoclastos.²⁴

Los niveles bajos de 25(OH)D disminuyen la absorción de calcio y fosfato, generando un aumento compensatorio agudo de PTH, favoreciendo la resorción ósea para liberar calcio. La deficiencia de vitamina D persistente induce una resorción ósea excesiva y disminución de la DMO. Sin embargo, hasta ahora sigue existiendo cierta controversia en torno a los niveles séricos óptimos y deficientes de 25(OH)D, debido principalmente a la gran variación de las concentraciones reportadas en los estudios.^{25,26,27} En general, los niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 12 ng/mL (30 nmol/L) se asocian a deficiencia severa y niveles entre 12 y 20 ng/mL (30-50 nmol/L) ya se consideran inadecuados para la resistencia ósea en niños.^{11,27}

En los niños con cáncer existen múltiples factores de riesgo relacionados con la enfermedad y el tratamiento para el desarrollo de una DMO baja, como la radiación craneal y los glucocorticoides. Los factores de riesgo no modificables del paciente (edad, raza, sexo y factores relacionados al tratamiento) afectan negativamente las tasas de remisión y curación. La administración de suplementos de vitamina D podría proponerse como una intervención segura y económica en esta población. van Atteveld *et al.*, en una revisión sistemática sobre los efectos de la suplementación de niños con cáncer, reportan hallazgos inconsistentes con respecto a la asociación entre los niveles más bajos de 25(OH)D y las puntuaciones Z de DMO.²⁷

Este trabajo presenta algunas limitaciones. La principal se relaciona con la falta de un grupo control, el tamaño de la muestra y que no se realizó la evaluación de la DMO. En relación con el limitado tamaño de muestra, durante el seguimiento se presentaron siete pérdidas (17.5%), cinco de estos pacientes fallecieron por complicaciones propias del tratamiento (choque séptico, arritmia cardiaca no especificada, hemorragia intracerebral, sepsis y colon neutropénico), mientras que dos pacientes abandonaron el estudio.

Asimismo, presenta fortalezas como el seguimiento de una cohorte de niños desde el momento del diagnóstico hasta la remisión, evaluando sus cambios en las concentraciones de 25(OH)D, PTH, fósforo, además de la cuantificación del calcio iónico, mineral que tiene un papel fundamental en el metabolismo óseo. Por otro lado, los cambios en las concentraciones de 25(OH)D fueron evaluados mediante cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas, método considerado actualmente como el estándar de oro.

Conclusiones

Estos hallazgos confirman una alta frecuencia de hipovitaminosis D en la fase temprana del tratamiento de los pacientes con LLA. Este problema merece investigación adicional puesto que los niveles bajos de 25(OH)D pueden comprometer la adecuada absorción de calcio y fosfato, generando un aumento compensatorio agudo de PTH, favoreciendo la resorción ósea para liberar calcio.

Es necesario priorizar la vigilancia del estado de nutrición de vitamina D en el paciente pediátrico con LLA desde el momento del diagnóstico y durante el tratamiento, además de implementar estrategias de suplementación que corrijan eficazmente esta deficiencia a fin de disminuir el riesgo de desarrollo de comorbilidades óseas en los sobrevivientes de LLA. Futuras investigaciones deberán centrarse en incluir un tamaño de muestra mayor y realizar estudios de intervención para la prevención de lesiones ósea en esta población.

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

1. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/index.htm
2. Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;91(2):137-151. doi: 10.1159/000494809
3. Cummings EA, Ma J, Fernandez C V, et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(9):3408-17. doi: 10.1210/JC.2015-2176
4. Van Der Sluis IM, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, et al. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatrics*. 2002;141(2):204-10. doi: 10.1053/j.peds.2002.01.017
5. Halton J, Gaboury I, Grant R, et al. Advanced Vertebral Fracture among Newly Diagnosed Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Canadian STeroid-associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Research Program. *J Bone Miner Res*. 2009;24(7):1326-34. doi: 10.1359/jbmr.090202
6. Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447
7. Winkel ML, Pieters R, Hop WCJ, et al. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone*. 2014; 59:223-8. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.017

8. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020;126(1):202-210. doi: 10.1002/cncr.32512
9. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low-and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1430(1):44-79. doi: 10.1111/nyas.13968
10. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporosis International*. 2012; 23(12):2735-48. doi: 10.1007/s00198-012-2030-x
11. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
12. Leung EKY. Parathyroid hormone. In: *Advances in Clinical Chemistry*. 2021; 101:41-93. doi: 10.1016/bs.acc.2020.06.005
13. Maddheshiya S, Singh SK, Kumar I, et al. Bone Mineral Metabolism during Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(5):172-175. doi: 10.1097/MPH.0000000000001908
14. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497
15. van den Ouweland JMW, Beijers AM, Demacker PNM, et al. Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010;878(15-16):1163-8. doi: 10.1016/j.jchromb.2010.03.035
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
17. Flores M, Rivera M, Valdez A, et al. Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: an update from the Ensanut 2018-19. 2021;63:382-393. doi: 10.21149/12156
18. Naz A. Vitamin D levels in patients of acute leukemia before and after remission-induction therapy. *Pak J Med Sci*. 2012;29(1):10-4. doi: 10.12669/pjms.291.2764
19. Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutr Cancer*. 2020;72(8):1321-1325. doi: 10.1080/01635581.2019.1679196
20. Demirsoy U, Sarper N, Aylan Gelen S, et al. The Association of Oral Vitamin D and Calcium Supplementation with Bone Mineral Density in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(4):287-292. doi: 10.1097/MPH.0000000000000797
21. Solmaz I, Ozdemir MA, Unal E, et al. Effect of vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective cohort study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2021;34(4):441-447. doi: 10.1515/jpem-2020-0637
22. Athanassiadou F, Tragiannidis A, Rousso I, et al. Evaluation of bone metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy treatment. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(4):285-9. doi: 10.1080/08880010590935176
23. Meleleo D, Picciarelli V. Effect of calcium ions on human calcitonin. Possible implications for bone resorption by osteoclasts. *BioMetals*. 2016;29(1):61-79. doi: 10.1007/s10534-015-9896-y
24. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *Journal of Nutrition*. 2008;138(8):1482-90. DOI: 10.1093/jn/138.8.1482
25. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What Dietetics Practitioners Need to Know. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(4):524-7. DOI: 10.1016/j.jada.2011.01.004
26. van Atteveld JE, Pluijm SMF, Ness KK, et al. Prediction of low and very low bone mineral density among adult survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(25):2217-2225. DOI: 10.1200/JCO.18.01917
27. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. 2001;15(5):728-34. DOI: 10.1038/sj.leu.2402078

Las células epiteliales mamarias de mujeres sintetizan ácidos grasos omega-3 y 6

Women's mammary epithelial cells synthesize omega-3 and 6 fatty acids

Imelda Cecilia Zarzoza-Mendoza^{1a}, Elizabeth Sosa-Castillo^{1b}, Mariela Bernabe-García^{1c}, Cristian Emmanuel Luna-Guzmán^{1d}, Maricela Morales-Marzana^{1e}, Jorge Maldonado-Hernández^{1f}, Maricela Rodríguez-Cruz^{1g}

Resumen

Introducción: la regulación metabólica para la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) omega-3 y omega-6 de la leche humana (LH) es poco conocida, esto debido a las limitaciones en la obtención de tejido mamario.

Objetivo: determinar si las células epiteliales del tejido mamario humano (CETMH) expresan enzimas que sintetizan AGPCL y analizar los cambios de esa expresión en los diferentes tipos de leche y su correlación con el porcentaje de AGPCL.

Material y métodos: en el calostro, leche de transición y leche madura de 6 mujeres, se analizó la composición de ácidos grasos mediante cromatografía de gases y la expresión del ARNm de las desaturasas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y la elongasa *Elovl-5* mediante qPCR.

Resultados: las CETMH expresan el ARNm de $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* para la síntesis de AGPCL, dicha expresión aumenta 2.4, 2.7 y 2.9 veces, respectivamente, en la leche madura con respecto al calostro. El porcentaje de ácido linoleico y alfa-linolénico es igual en los tres tipos de leche, mientras que el porcentaje del ácido araquidónico y el del ácido docosahexaenoico disminuyeron 8% y 14%, respectivamente, en la leche madura respecto al calostro. La expresión de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ correlacionó con el porcentaje de ácido araquidónico, y la expresión de $\Delta 6D$ y *Elovl-5* correlacionó con el porcentaje de ácido docosahexaenoico (ADH).

Conclusiones: las CETMH expresan las enzimas que sintetizan AGPCL y su expresión aumenta en la leche madura, para cubrir la demanda del recién nacido. Esto demuestra el papel de la glándula mamaria en la síntesis de AGPCL omega-3, como el ácido eicosapentaenoico y ADH indispensables para el desarrollo neuronal y de la retina del recién nacido.

Abstract

Background: The metabolic regulation for the synthesis of human milk (HM) long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) $\omega 3$ and $\omega 6$ is poorly known; it is due to the limitations in obtaining breast tissue.

Objective: To determine whether the epithelial cells of human breast tissue (ECHBT) express the enzymes that synthesize LC-PUFAs, and to analyze the expression changes in the different types of HM and its correlation with the percentage of LC-PUFAs.

Material and methods: In colostrum, transition and mature HM of 6 women, the fatty acid composition was analyzed by gas chromatography and the mRNA expression of the desaturases $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ and elongase *Elovl-5* in the ECHBT was analyzed by qPCR.

Results: tissue express the mRNA of $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ and *Elovl-5* for the synthesis of LC-PUFAs, this expression increases in mature milk with respect to colostrum. The percentage of linoleic and alpha-linolenic acid is the similar in the three types of milk, while that of arachidonic acid and docosahexaenoic acid decreased (8% and 14% respectively) in mature milk compared to colostrum. The mRNA of $\Delta 5D$ and $\Delta 6D$ correlated with the percentage of arachidonic acid, that of $\Delta 6D$ and *Elovl-5* correlated with the percentage of docosahexaenoic acid (DHA).

Conclusions: The ECHBT express the enzymes that synthesize LC-PUFAs and their expression increases in mature milk, to meet the demand of the newborn. This demonstrates the role of the mammary gland in the synthesis of LC-PUFAs $\omega 3$, such as eicosapentaenoic acid and DHA, essential for neuronal and retinal development of the newborn.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0008-4564-5044^a, 0000-0002-4904-988X^b, 0000-0001-9970-2077^c, 0009-0001-1333-8970^d, 0009-0000-3310-3565^e, 0000-0002-7592-7025^f, 0000-0001-8496-4023^g

Palabras clave

Leche Humana
Ácido Graso Desaturasas
Elongasas de Ácidos Grasos
Ácidos Grasos Omega-3
Expresión de Genes

Keywords

Milk, Human
Fatty Acid Desaturases
Fatty Acid Elongases
Fatty Acids, Omega-3
Gene Expression

Fecha de recibido: 01/07/2024

Fecha de aceptado: 30/08/2024

Comunicación con:

Maricela Rodríguez Cruz

 maricela.rodriguez.cruz@gmail.com

 55 5627 6944

Cómo citar este artículo: Zarzoza-Mendoza IC, Sosa-Castillo E, Bernabe-García M *et al.* Las células epiteliales mamarias de mujeres sintetizan ácidos grasos omega-3 y 6. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;63 Supl 1:e6310. doi: 10.5281/zenodo.14199863

Introducción

Los lípidos de la leche humana (LH), son una fuente crucial de energía para los lactantes, ya que aportan entre el 45-55% de la ingesta total,¹ cumpliendo con distintas funciones celulares, tanto estructurales como metabólicas.² Los triacilgliceroles representan, aproximadamente, el 90% del total de lípidos de la LH; están formados por una molécula de glicerol esterificada con tres moléculas de ácidos grasos y están presentes como glóbulos de grasa en la leche (GGL), producidos por las células alveolares de la glándula mamaria.³

Los ácidos grasos pueden ser saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (AGPI). Los AGPI se clasifican en tres principales familias: omega-9, omega-6 y omega-3.⁴ Los AGPI, ácido linoleico (AL) y ácido alfa linoléico (α -AL) son esenciales ya que los humanos no pueden sintetizarlos y son precursores de AGPI de cadena larga (AGPCL), como el ácido araquidónico (AA), el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH).⁴

Los AGPCL tienen un papel fundamental en el desarrollo del lactante, pues promueven la morfogénesis cerebral al aportar fluidez a las membranas de las células que conforman las células del sistema nervioso central. También están involucrados en la respuesta inflamatoria, lo cual brinda protección inmunológica al lactante, además, participan en la formación de la retina, que está compuesta por células fotorreceptoras que contienen concentraciones elevadas de ADH que participa en la transmisión de las señales nerviosas en respuesta a los estímulos luminosos que recibe el lactante.⁵

Los triacilgliceroles de la LH provienen de la dieta materna o de la movilización desde las reservas corporales maternas; también pueden ser sintetizados *de novo* tanto en el hígado como en la glándula mamaria.⁴

Nuestras investigaciones han demostrado que, en la glándula mamaria, la síntesis de AGPCL está mediada por las enzimas desaturasas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$, que introducen dobles enlaces, y por las elongasas 2 y 5 (*Elovl-2* y *Elovl-5*), las cuales se han identificado en tejido mamario de ratas. La expresión de estas enzimas se regula por varios factores, como los lípidos de la dieta; a mayor concentración de lípidos de la dieta disminuye la expresión de la $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$. También se encontró que, durante el embarazo y la lactancia, la expresión génica de $\Delta 6D$, $\Delta 5D$ y *Elovl-5* aumenta significativamente.^{6,7}

A pesar de la evidencia existente se conoce poco sobre los mecanismos de regulación de la síntesis de los AGPCL en la glándula mamaria humana, debido a las limitaciones

para la obtención de tejido mamario. Se ha demostrado la factibilidad de obtener ARNm total de células epiteliales o lactocitos presentes en los GGL.⁸ Esto permite explorar los mecanismos que se desencadenan en la glándula mamaria durante la lactancia para sintetizar los componentes de la leche materna y hacer frente a las demandas del lactante.⁹ El objetivo de este estudio fue determinar si las células epiteliales del tejido mamario humano (CETMH) expresan las enzimas que sintetizan AGPCL y analizar los cambios de dicha expresión en los diferentes tipos de leche y su correlación con el porcentaje de AGPCL.

Material y métodos

El diseño del estudio fue observacional, analítico, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron 6 mujeres entre 18 y 35 años, lactantes, primigestas, que tuvieron un embarazo normo evolutivo a término, con producto único > 2.5 kg, atendidas en la Unidad de Medicina Familiar No.1 del IMSS, que no consumieron suplementos con AGPI y/o AGPCL durante el embarazo y que otorgaron su consentimiento informado por escrito. El proyecto fue registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con número R-2009-3603-25.

Obtención de muestras

Se obtuvieron 42 muestras de leche de 6 mujeres, es decir 7 muestras por cada participante. Las muestras de LH se recolectaron en recipientes estériles (15 mL) mediante una bomba eléctrica de grado hospitalario (Lactina®, Medela®, Suiza) en los días 3 a 6 posparto (calostro),^{10,11,12,13} en el día 14 (leche de transición)^{10,11} y entre los días 21 a 28 (leche madura)^{10,11,13} del mes 1. Posteriormente se tomó otra muestra en los meses 2, 3 y 4 posparto.

Separación de los glóbulos de grasa y extracción de ARN

Se separó la grasa de 13 mL de leche y se realizó la extracción de ARN siguiendo el protocolo de Maningat y colaboradores.⁹ El ARN obtenido se cuantificó a una longitud de onda de 260 nm y 280 nm en el espectrómetro Nanodrop (ND-1000 UV visible Thermo Scientific®). Posteriormente, para evaluar la integridad del ARNm total, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1%, teñido con bromuro de etidio (10 mg/dL). Se mezcló 1 μ g/ μ L de ARN con 2 μ L de buffer TBE 1X y 2 μ L de solución de arrastre (azul de bromofenol-xilencianol y glicerol al 40%); se llevó a cabo a 90 voltios durante 60 minutos. Finalmente, el gel se observó en un transiluminador con luz ultravioleta a 260 nm.

Síntesis de cDNA y PCR punto final

La síntesis de cDNA se realizó utilizando la transcriptasa reversa MMLV, a partir de 2 µg de ARN, siguiendo la metodología descrita previamente.¹⁴ La expresión del ARNm de los genes de estudio se realizó mediante qPCR en tiempo real; se utilizaron *β-actina* y *ARP* como genes de referencia. El cDNA sintetizado se amplificó mediante la enzima DNA polimerasa del *kit* LightCycler Fast Start DNA MasterPLUS SYBR Green I (Roche, Indianápolis, IN) utilizando *primers* para los genes *Δ6D*, *Δ5D*, *Elovl5*, alfa lactoalbúmina (α-LA) y caseína 3 (CAS-3), estos dos últimos utilizados como control, debido a que son genes específicos del tejido mamario. La reacción se llevó a cabo en el equipo LightCycler 2.0 (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany).

La amplificación se realizó en un volumen total de 20 µL conteniendo 2 µL de cDNA, 40 pmol de cada *primer* y 4 µL de MasterPLUS SYBR Green, que contiene la enzima polimerasa *Fast Start*, amortiguador para PCR, SYBR Green y MgCl₂ 3.5 mM en capilares de borosilicato de 20 µL. Para el análisis de la expresión se determinó el ciclo donde inicia el aumento de la fluorescencia, denominado punto de corte (Cp de *crossing point*) o ciclo de umbral (Ct de *cycle threshold*). Se identificó el Ct del gen de referencia para normalizar, y se calculó el valor de $\Delta\Delta Ct$ en unidades relativas, el resultado se reportó como $2^{-\Delta\Delta Ct}$, para lo cual se usó el software del instrumento LightCycler (Roche, Mannheim, Germany).

Análisis de composición de ácidos grasos de la leche materna

Las muestras de leche se incubaron a 37 °C durante 15-20 minutos y se homogeneizaron, se agregó 1 mL de leche a un tubo cónico de vidrio de 50 mL y se realizó la extracción de lípidos siguiendo el método modificado de Folch y colaboradores. Posteriormente, se llevó a cabo la metilación ácido-básica de los ácidos grasos.¹⁵

Se utilizó 1 µL para la cuantificación individual de los ácidos grasos mediante cromatografía de gases con detector de ionización de flama. La separación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos se realizó en una columna BPX 70 (SGE, Germany) de 100 m de longitud. La identificación de los ácidos grasos se realizó comparando con los tiempos de retención de estándares de ácidos grasos comerciales.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS ver. 25 (SPSS, In., Chicago, IL, USA). Las caracte-

rísticas demográficas se describen como media ± desviación estándar. La expresión del RNAm de los genes de estudio se expresa como unidades relativas y el contenido de ácidos grasos se describe como porcentaje del total de ácidos grasos identificados en las muestras de leche. Los resultados se muestran con medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar la distribución de los datos se realizó una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, los datos tuvieron una distribución normal. Debido a que las unidades relativas de expresión de las desaturadas y elongadas mostraron una distribución normal, se compararon a lo largo del tiempo mediante una prueba ANOVA para mediciones repetidas y se aplicó la posprueba de Dunnett. Además, se aplicó la prueba de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre la expresión de las desaturadas y la elongada *Elovl-5* con la composición de AGPCL. Se consideraron como variables independientes a las desaturadas y elongadas y como variables dependientes a los AGPCL; un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Las características antropométricas y demográficas de la población de estudio se muestran en el **cuadro I**. Los suplementos consumidos por las mujeres que participaron en el estudio fueron ácido fólico y hierro.

Al cuantificar la expresión de los transcritos de *Δ5D*, *Δ6D* y *Elovl-5*, se observó que la expresión de la desaturada *Δ5D* incrementó gradualmente durante los primeros cuatro meses de lactancia. En la semana 4, la expresión del transcrito fue 1.9 veces mayor en comparación con el calostro; mientras que en el mes 2 y 3 incrementó 2.3 veces en la leche madura comparada con la del calostro. El punto máximo de expresión de la *Δ5D*, fue en el mes 4, siendo 2.8 veces mayor con respecto al calostro (**figura 1A**). La expresión de la desaturada *Δ6D* incrementó significativamente hasta el mes 2, la máxima expresión del transcrito fue en el mes 3, siendo 2.7 veces mayor con respecto al calostro (**figura 1B**). La expresión de la elongada *Elovl-5* fue signifi-

Cuadro I Características demográficas y antropométricas de la población de estudio

Variable	Promedio ± DE
Edad (años)	28.4 ± 4.8
Talla (m)	1.52 ± 0.1
Peso pregestacional (kg)	58.8 ± 9.2
Peso al mes 4 posparto (kg)	54.6 ± 12.2
Semanas de gestación	39.8 ± 0.3

Los datos de la tabla se muestran como promedio ± DE

cativa hasta el mes 3 de lactancia, alcanzando la máxima expresión, 2.9 veces mayor que la observada en el calostro (figura 1C).

Por otra parte, el porcentaje de los AGPCL AL y α -ALN, que son precursores de los AGPCL, no cambió en el transcurso de la lactancia. Por lo contrario, la proporción de AA disminuyó un 3% en la leche de transición y 8% en la leche madura con respecto al calostro, y la proporción de ADH disminuyó 6% en la leche de transición y 14% en la leche madura en comparación con el calostro. La proporción de AEP se mantuvo constante durante los primeros cuatro meses de lactancia (figura 2).

Al analizar las correlaciones entre las unidades relativas de expresión de los transcritos que codifican para las enzimas que sintetizan los AGPCL con el porcentaje de estos en la LH, se encontró que el porcentaje de AEP correlacionó con la expresión de la *Elovl-5* ($r = -0.890, p < 0.05$) y de la $\Delta 6D$ ($r = 0.928, p < 0.05$) en el mes 2 y 3, respectivamente. Igual-

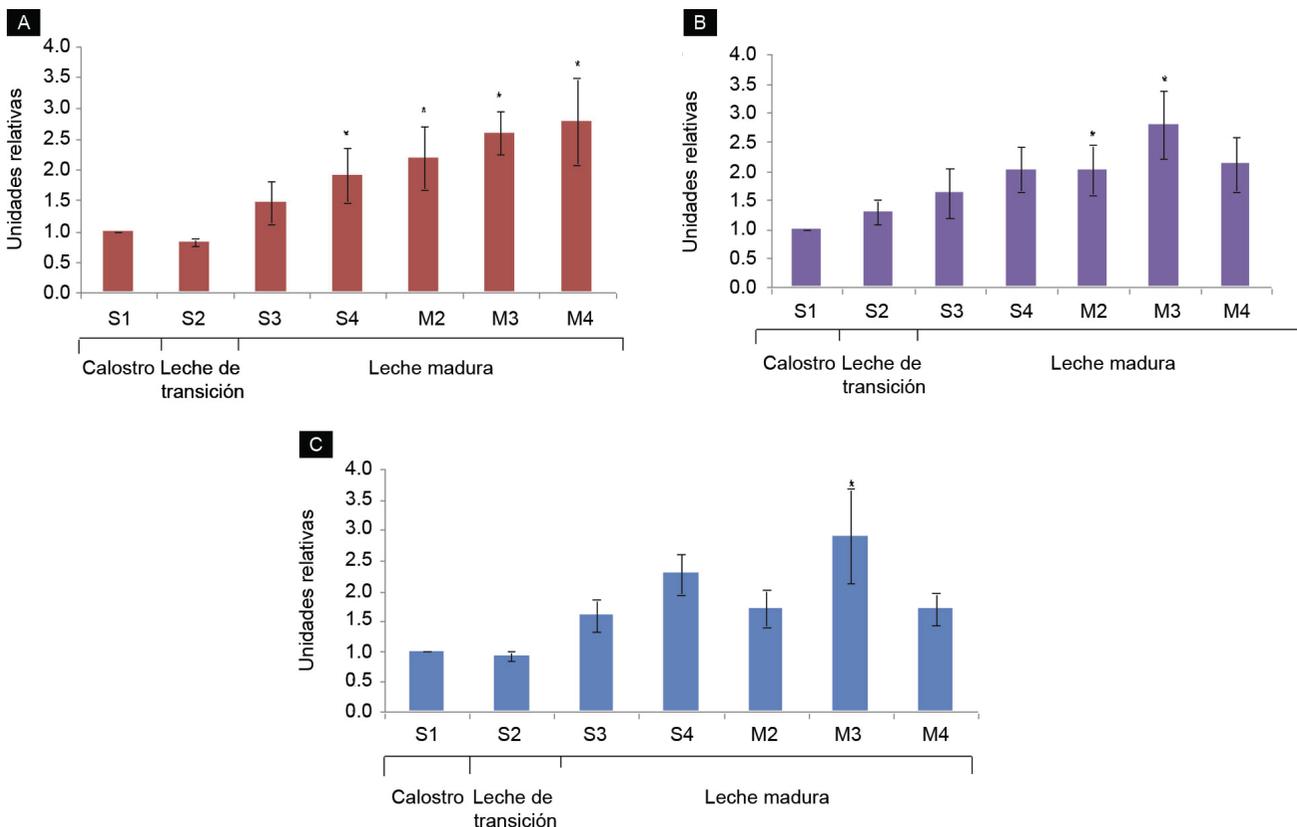
mente, la cantidad de DHA correlacionó con la expresión de la $\Delta 6D$ ($r = -1.000, p < 0.05$) y *Elovl-5* ($r = -0.983, p < 0.05$). Además, el porcentaje del AA correlacionó con la expresión de la $\Delta 5D$ ($r = 0.869, p < 0.05$) y de la $\Delta 6D$ ($r = 0.933, p < 0.05$) en la semana 2 y 4 correspondientemente.

Finalmente, al analizar la expresión de los genes α -LA y CAS-3 se observó que a partir de la semana 2 la expresión del ARNm de la α -LA incrementó significativamente y su máxima expresión fue 4.7 veces mayor en la leche madura (semana 3) en comparación con el calostro. También, la expresión del ARNm de la CAS-3 aumentó significativamente a partir de la semana 2, presentando en este periodo su máxima expresión, la cual fue 4.2 veces mayor con respecto al calostro (figura 3).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que

Figura 1 Expresión del ARNm de la $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* en calostro, leche de transición y leche madura humana

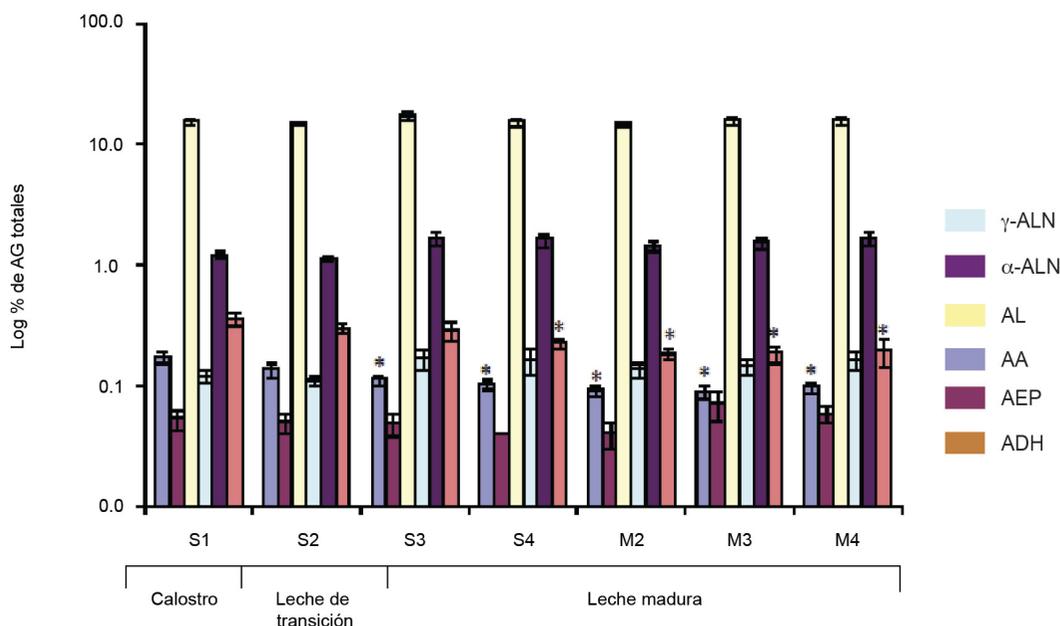


La figura representa los niveles de expresión del ARNm de la A) $\Delta 5D$, B) $\Delta 6D$ y C) *Elovl-5* en el calostro, leche de transición y leche madura. Los datos se muestran como media (\pm DE). Se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas, con posprueba de Dunnett

* $p < 0.05$

S: semanas; M: mes

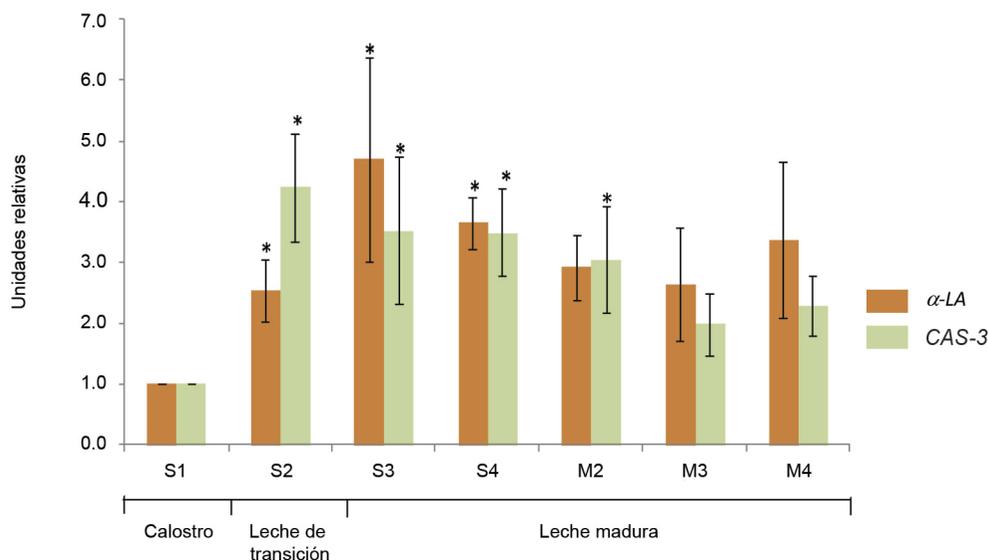
Figura 2 Composición de AGPI y AGPCL en calostro, leche de transición y leche madura humana



La figura representa la composición de AGPI y AGPCL en el calostro, leche de transición y leche madura. Los datos se muestran como media (\pm DE) del porcentaje total de los ácidos grasos. Se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas, con posprueba de Dunnet $*p < 0.05$

S: semanas; M: mes; AL: ácido linoleico; AA: ácido araquidónico; α-ALN: ácido alfa-linolénico; γ-ALN: ácido gamma-linolénico; AEP: ácido eicosapentaenoico; ADH: ácido docosahexaenoico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGPCL: AGPI de cadena larga

Figura 3 Expresión del ARNm de la α-LA y CAS-3 en los GGL de calostro, leche de transición y leche madura humana



La figura representa los niveles de expresión del RNAm de α-LA y CAS-3 en los glóbulos de grasa del calostro, leche de transición y leche madura. Los datos se muestran como media (\pm DE). Se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas, con posprueba de Dunnet $*p < 0.05$

S: semanas; M: mes; GGL: glóbulos de grasa en la leche; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGPCL: AGPI de cadena larga; α-LA: alfa lactoalbúmina; CAS-3: caseína 3

las CETMH expresan el ARNm de las enzimas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5*. Estudios previos realizados tanto en modelos murinos como humanos reportaron que el hígado es el órgano principal de síntesis y actividad enzimática de las desaturasas y elongasas.¹⁶ El gen que codifica para la $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ se expresa en tejidos extrahepáticos de humanos y ratas. La cantidad del ARNm para ambas desaturasas, tanto en el pulmón como en el corazón, es comparable al que se presenta en el hígado. Con respecto a las elongasas, se reportó que los transcritos de estas enzimas también se expresan en el hígado, pulmón, cerebro, tejido adiposo café, riñón, piel y corazón de ratas.¹⁶

La identificación del transcrito de las desaturasas y elongasas en tejidos extrahepáticos sugiere que además del hígado, probablemente, otros órganos tienen la capacidad de sintetizar AGPCL. Entre estos órganos está la glándula mamaria, tal y como lo demostró por primera vez nuestro grupo de investigación en el 2006. En ese estudio se reportó la presencia de las enzimas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ en tejido mamario de un modelo murino y se observó que la dieta regula la expresión de ambas enzimas.⁶ Posteriormente, en otro trabajo de nuestro grupo, se encontró que la expresión de las desaturasas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ en el tejido mamario de ratas incrementó durante la última etapa del embarazo y durante la lactancia; mientras que la transcripción de la elongasa *Elovl-5* aumentó únicamente durante la lactancia, en consecuencia, se encontró un mayor contenido de AGPCL en el tejido mamario de las ratas lactantes.⁷

En el presente estudio, observamos que el perfil de expresión de las enzimas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* varía dependiendo de la etapa de lactancia, alcanzando la máxima expresión a partir del primer mes de lactancia, lo cual corresponde con lo que se reportó previamente.^{6,7} A partir de estos hallazgos, podemos hipotetizar que el aumento en la expresión de las desaturasas y la elongasa *Elovl-5* durante la secreción de leche madura podría ser un mecanismo de adaptación del organismo materno para aumentar la síntesis de AGPCL y secretarlos en la leche para cubrir las demandas requeridas para el desarrollo del lactante.

Se ha descrito que durante la lactancia aumenta la lipogénesis debido a la demanda alta de lípidos durante este periodo, desde el 2% en el calostro hasta el 4% en la leche madura.^{17,18} En este estudio no encontramos cambios en el porcentaje del AL y α -ALN, a pesar de que ambos ácidos grasos son precursores de los AGPCL, los cuales son esenciales para las distintas funciones, como la síntesis de prostaglandinas, hormonas del crecimiento y la biosíntesis de los componentes de la membrana.^{4,5} El AL y α -ALN se obtienen directamente de la dieta materna, pero si las mujeres consumen una dieta deficiente en AGPI durante la lactancia, las reservas corporales de la madre son movili-

zadas para utilizarse como fuente de AGPI y AGPCL. Esto está sustentado por los resultados de un estudio previo de nuestro grupo de trabajo, en el cual se encontró que cuando existe una dieta deficiente de AGPI o AGPCL ocurren adaptaciones maternas que incluyen una mayor síntesis endógena de AA, una elevada absorción de LA en la glándula mamaria y una síntesis mayor de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Lo anterior sugiere que la glándula mamaria y el hígado participan juntos en la síntesis de AA para secretarlos en la leche cuando este ácido graso no se proporciona en la dieta.¹⁹ Por lo tanto, la cantidad constante de AL y α -ALN de la leche materna que observamos en este estudio podría sugerir que durante la lactancia ocurren distintas adaptaciones metabólicas, tanto para movilizar los AA desde las reservas corporales maternas como para favorecer su incorporación en el tejido mamario.

Por otra parte, observamos que el porcentaje de los AGPCL AA y ADH disminuyó conforme transcurrió la lactancia y que la expresión de los transcritos de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ correlaciona con el porcentaje de AA y AEP. Estos resultados sugieren que, conforme transcurre la lactancia, los AGPCL regulan la expresión de las desaturasas y elongasas a través de un mecanismo de retroalimentación, en el cual una baja concentración de AGPCL podría activar las enzimas que los sintetizan, este mecanismo es modulado por el gen de transcripción maestro, *Sterol Regulatory Element-Binding-Protein (SREBP-1c)* lo cual ya se demostró en el modelo murino.^{6,20} Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar si este mecanismo también se lleva a cabo en el humano.

Finalmente, para confirmar que el ARN que se extrajo proviene de células epiteliales mamarias, se analizaron los transcritos que codifican las proteínas α -LA y CAS-3, lo que permitió demostrar que el ARN total que se purificó proviene de dichas células. En un estudio previo se reportó que el ARNm de α -LA y CAS-3 representan el 45% del ARN total de la leche madura.²¹ Se sabe que la α -LA es una de las proteínas de la LH que se encuentra en mayor porcentaje (20-25% del total de proteínas) y tanto la α -LA como la CAS-3 únicamente son sintetizadas por los lactocitos.²²

Nuestros resultados muestran que conforme transcurre la lactancia aumenta la expresión de la α -LA; esta proteína tiene un papel importante en la síntesis de lactosa, ya que forma parte del complejo enzimático de la lactosa sintetasa, facilitando así la producción y secreción de leche durante la lactancia, etapa en la cual incrementan los requerimientos del recién nacido. Se ha reportado que la α -LA facilita la absorción intestinal de minerales y aminoácidos esenciales para el crecimiento infantil y participa en el establecimiento de la microbiota intestinal.²³

De manera similar, la expresión de CAS-3 aumentó conforme transcurría la lactancia; estudios previos han reportado la importancia de la CAS-3 también conocida como caseína kappa en diversos procesos fisiológicos. Ward *et al.* reportaron que en el intestino la proteína CAS-3 ingerida se divide en dos péptidos, uno insoluble (caseína kappa) y un glicopéptido hidrofílico soluble (caseinomacropéptido), el cual aumenta la eficiencia del proceso de digestión, previene al neonato de hipersensibilidad a las proteínas que ingiere, y participa en la inhibición de patógenos gástricos y en el establecimiento de la microbiota intestinal.²⁴

Conclusión: En este estudio se identificaron los transcritos de las enzimas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* que participan en la síntesis de los AGPCL en las CTEMH de la leche humana. Se encontró que durante la secreción de leche madura aumenta la expresión de estas enzimas, con la finalidad de cubrir la demanda de AGPCL para el recién nacido. A partir de estos resultados se puede comprobar que la glándula mamaria tiene un papel fundamental en la síntesis de los AGPCL como el AA, AEP y ADH para hacer frente a las demandas del lactante.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de este trabajo es que se realizó en un número pequeño de mujeres. Otra limitante fue que no se evaluó el impacto de la dieta materna sobre la concentración de los AGPI y AGPCL en la LH.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal médico del Servicio de Medicina Familiar No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, por apoyar en la inclusión de las participantes para esta investigación. Así como a las mujeres que participaron en este estudio.

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

- McManaman JL, Martin-Carli JF, Monks J. Human milk lipids: an overview. *Human Milk*. 2021;91:102. doi: 10.1016/B978-0-12-815350-5.00004-8
- Ojo-Okunola A, Cacciatore S, Nicol MP, et al. The determinants of the human milk metabolome and its role in infant health. *Metabolites*. 2020;10(2):77. doi: 10.3390/metabo10020077
- Thum C, Wall C, Day L, et al. Changes in human milk fat globule composition throughout lactation: A review. *Front Nutr*. 2022;9. doi: 10.3389/fnut.2022.835856
- Bobiński R, Bobińska J. Fatty acids of human milk—a review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022;92(3-4):280-291. doi: 10.1024/0300-9831/a000651
- Giuffrida F, Fleith M, Goyer A, et al. Human milk fatty acid composition and its association with maternal blood and adipose tissue fatty acid content in a cohort of women from Europe. *Eur J Nutr*. 2022;61:2167-2182. doi: 10.1007/s00394-021-02788-6
- Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, Palacios-González B, et al. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of Delta5 and Delta6 desaturases, SREBP-1, PPARalpha, and PGC-1. *J Lipid Res*. 2006;47(3):553-560. doi: 10.1194/jlr.M500407-JLR200
- Rodríguez-Cruz M, Sánchez R, Sánchez A., et al. Participation of mammary gland in long-chain polyunsaturated fatty acid synthesis during pregnancy and lactation in rats. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2011;1811(4):284-293. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.01.007
- Muthusamy D. Milk fat globular membrane: composition, structure, isolation, technological significance and health benefits. Current issues and advances in the dairy industry. *IntechOpen*; 2023. doi: 10.5772/intechopen.106926
- Maningat PD, Sen P, Sunehag AL, et al. Regulation of gene expression in human mammary epithelium: effect of breast pumping. *J Endocrinol*. 2007;195(3):503-511. doi: 10.1677/JOE-07-0394
- Shah R, Sabir S, Alhawaj AF. *Physiology, breast milk*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Zhang Y, Zhang X, Mi L, et al. Comparative proteomic analysis of proteins in breast milk during different lactation periods. *Nutrients*. 2022;14(17):3648. doi: 10.3390/nu14173648
- Wu F, Zhi X, Xu R, et al. Exploration of microRNA profiles in human colostrum. *Ann Transl Med*. 2020;8(18):1170-1170. doi: 10.21037/atm-20-5709
- Munblit D, Treneva M, Peroni D, et al. Colostrum and mature human milk of women from London, Moscow, and Verona: Determinants of immune composition. *Nutrients*. 2016;8(11):695. doi: 10.3390/nu8110695
- Badillo-Suárez PA, Rodríguez-Cruz M, Villa-Morales J, et al. Influence of maternal body fat on levels of insulin, insulin-like growth factor-1, and obestatin. *J Hum Lact*. 2022;38(4):619-632. doi: 10.1177/08903344221112946
- Rodríguez-Cruz M, Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortes 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):2087-2097. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.017
- Lucas MO, Miyazaki M, Bond LM, et al. Fatty acid desaturation and elongation in mammals. *Biochem Lip, Lipoproteins and Membranes*. 2021;201:12. doi: 10.1016/B978-0-12-824048-9.00014-6
- Sadovnikova, A., Wysolmerski, J. J., & Hovey, R. C. The onset and maintenance of human lactation and its endocrine regulation. In *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*.

2020. pp. 189-20. Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-814823-5.00014-3
18. Contreras GA, Strieder-Barboza C, De Koster J. Symposium review: modulating adipose tissue lipolysis and remodeling to improve immune function during the transition period and early lactation of dairy cows. *J Dairy Sci.* 2018;101(3):2737-2752. doi: 10.3168/jds.2017-13340
 19. Rodríguez-Cruz M, Sánchez R, Bernabe-García M, et al. Effect of dietary levels of corn oil on maternal arachidonic acid synthesis and fatty acid composition in lactating rats. *Nutrition.* 2009;25(2):209-15. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.022
 20. Li Y, Zhao J, Dong Y, et al. Sp1 is involved in vertebrate LC-PUFA biosynthesis by upregulating the expression of liver desaturase and elongase genes. *International J Mol Sciences.* 2019; 20(20):5066. doi: 10.3390/ijms20205066
 21. Farhadian M, Rafat SA, Panahi B, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies modules and functionally enriched pathways in the lactation process. *Scientific Reports.* 2021;11(1):2367. doi: 10.1038/s41598-021-81888-z
 22. Zhang J, Zhao A, Lai S, et al. Longitudinal changes in the concentration of major human milk proteins in the first six months of lactation and their effects on infant growth. *Nutrients.* 2021;13(5):1476. doi: 10.3390/nu13051476
 23. Xi M, Liang D, Yan Y, et al. Functional proteins in breast milk and their correlation with the development of the infant gut microbiota: a study of mother-infant pairs. *Front Microbiol.* 2023; 14:1239501. doi:10.3389/fmicb.2023.1239501
 24. Manguy J, Shields DC. Implications of kappa-casein evolutionary diversity for the self-assembly and aggregation of casein micelles. *Royal Society Open Science.* 2019;6(10):190939. doi: 10.1098/rsos.190939

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Aportación original
Vol. 63
Supl. 1

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Sharon Berenice Morales-Montes^{1a}, Salvador Atilano-Miguel^{1b}, María de Lourdes Barbosa-Cortés^{1c}

Resumen

El interés en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 ha aumentado en los últimos años. Diversos estudios sugieren que la suplementación con estos ácidos grasos disminuye el riesgo metabólico, los niveles plasmáticos de triglicéridos y atenúan la pérdida de la masa magra, modulando la respuesta inflamatoria. En adultos con cáncer, los resultados de diferentes estudios que han evaluado los efectos de la administración de estos ácidos grasos sugieren que pueden ser utilizados como adyuvantes durante el tratamiento actuando como agonistas de receptores, modulando diferentes vías moleculares, reduciendo la respuesta inflamatoria, aumentando la eficacia de la quimioterapia y, en consecuencia, mejorando la supervivencia global de los pacientes con cáncer. El papel de la nutrición en el tratamiento onco-hematológico no se ha comprendido lo suficiente, pese a que el estado nutricional es un factor pronóstico modificable. Actualmente, la evidencia que demuestra el efecto de la suplementación con estos ácidos grasos en pacientes pediátricos con leucemia es limitada y reporta beneficios relacionados con la preservación de la masa magra, control de dislipidemias, factores de riesgo cardiovascular y hepatotoxicidad por metotrexato durante la terapia. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es destacar los resultados de los estudios de intervención con estos ácidos grasos realizados en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda publicados hasta el momento.

Abstract

Interest in omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids has increased in recent years. Several studies suggest that supplementation with these fatty acids decreases metabolic risk, plasma triglyceride levels and attenuates the loss of lean body mass, modulating the inflammatory response. In adults with cancer, the results of different studies that have evaluated the effects of the administration of these fatty acids suggest that they can be used as adjuvants during treatment acting as receptor agonists, modulating different molecular pathways, reducing the inflammatory response, increasing the efficacy of chemotherapy and consequently improving the overall survival of cancer patients. The role of nutrition in onco-hematological treatment has not been sufficiently understood, although nutritional status is a modifiable prognostic factor. Currently, the evidence demonstrating the effect of supplementation with these fatty acids in pediatric patients with leukemia is limited. It reports benefits related to the preservation of lean body mass, control of dyslipidemias, cardiovascular risk factors, and methotrexate hepatotoxicity during therapy. Therefore, this review highlights the results of intervention studies with these fatty acids performed in the pediatric population with acute lymphoblastic leukemia published so far.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad México, México

ORCID: 0009-0007-4648-066X^a, 0009-0008-9484-3477^b, 0000-0003-2448-7434^c

Palabras clave

Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras
Ácidos Grasos Omega-3
Suplementos Dietéticos
Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca
Masa Magra

Keywords

Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
Fatty Acids, Omega-3
Dietary Supplements
Heart Disease Risk Factors
Lean Body Mass

Fecha de recibido: 08/08/2024

Fecha de aceptado: 12/09/2024

Comunicación con:

María de Lourdes Barbosa Cortés
✉ bcmariade@hotmail.com
☎ 55 5627 6944, extensión 22484

.....
Cómo citar este artículo: Morales-Montes SB, Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortés ML. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6372. doi: 10.5281/zenodo.14199883



Licencia CC 4.0

Copyright:© 2025 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer pediátrico más frecuente en menores de 14 años.¹ En las últimas tres décadas se ha alcanzado una tasa de supervivencia del 90%,² sin embargo, esto se ha relacionado con un mayor desarrollo de comorbilidades asociadas al tratamiento, principalmente: alteraciones en la composición corporal, dislipidemias, hipertensión y resistencia a la insulina, factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad a lo largo de la vida de los sobrevivientes de LLA infantil.^{3,4}

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (AGPI- ω 3) son considerados inmunonutrientes, los cuales han sido empleados en la terapia nutricional de los pacientes con cáncer debido a su amplio efecto biológico.⁵ Se les atribuyen importantes propiedades antiinflamatorias, una acción directa en la inhibición de la carcinogénesis y expansión tumoral, así como una reducción del riesgo de complicaciones secundarias derivadas del tratamiento oncológico.⁶ En los pacientes pediátricos con LLA la suplementación con AGPI- ω 3, específicamente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), han mostrado tener efectos positivos en la toxicidad derivada del tratamiento, lo que representa una forma no farmacológica potencial para atenuar los efectos adversos que presentan estos pacientes. El objetivo de esta revisión es destacar los resultados de los estudios de intervención con AGPI- ω 3 realizados en población pediátrica con LLA publicados hasta el momento.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed* y *Elsevier*. Se incluyeron ensayos clínicos y diseños cuasiexperimentales en inglés publicados en los últimos 15 años en los que se realizó una suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes pediátricos con LLA. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *leucemia, leucemia linfoblástica aguda, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, suplementación, nutraceuticos, ensayo clínico, cardiotoxicidad por doxorubicina, hepatotoxicidad por metotrexate, dislipidemias, riesgo cardiovascular, composición corporal e inflamación*.

Resultados

Características generales de los AGPI- ω 3

Los AGPI- ω 3 son cadenas hidrocarbonadas que presentan una doble insaturación en la tercera posición al final

del extremo metilo, los cuales incluyen al ácido α -linolénico (ALA;18:3), ácido estearidónico (SDA;18:4), EPA (20:5), ácido docosapentaenoico (DPA; 22:5) y el DHA (22:6).^{7,8} La fuente primaria del ALA son las plantas, nueces y semillas de linaza y chía.⁷ El EPA y DHA proceden, principalmente, del hígado de pescados grasos, siendo el salmón la principal fuente de AGPI- ω 3 y de la producción de suplementos en la industria alimentaria.^{7,9} El 98% de los suplementos de AGPI- ω 3 de origen vegetal y animal se encuentran en forma de triacilgliceroles, seguidos de fosfolípidos, diacilgliceroles y ésteres de colesterol.⁹ En el organismo se encuentran disponibles como EPA y DHA y en menor cantidad como DPA.⁸ Su metabolismo se lleva a cabo por la acción de diferentes elongasas (2 y 5), desaturasas (Δ 6 y Δ 5) y β -oxidación, el cual ocurre principalmente en el hígado y depende de factores dietéticos, genéticos, deficiencias nutricionales, el sexo y polimorfismos presentes en estas enzimas. Estos ácidos grasos se producen y acumulan en sitios específicos en función a la necesidad selectiva de los tejidos.^{9,10} Sin embargo, el tipo de ácido graso dependerá de la disponibilidad en la dieta, los procesos metabólicos, el tipo específico de célula o tejido y la naturaleza de los fosfolípidos presentes. Los AGPI- ω 3 forman parte importante de los fosfolípidos de la membrana, una mayor ingesta de EPA y DHA a través de una suplementación puede aumentar su incorporación en ella.¹⁰ Los AGPI- ω 3 y ω 6 son esenciales para la síntesis de eicosanoides, (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y ácido hidroxieicosatetraenoico), mediadores importantes de los procesos pro/antiinflamatorios que intervienen en diversas acciones fisiológicas, como la agregación plaquetaria, vasoconstricción, respuesta inmune, crecimiento y proliferación celular.^{6,7,10} También han sido reconocidos como precursores de la síntesis de mediadores lipídicos especializados, como las resolvinas producidas a partir de EPA (serie E) y DHA (serie D) y las protectinas o neuroprotectinas así como maresinas producidas a partir de DHA.¹⁰

Suplementación de AGPI- ω 3 en pacientes pediátricos con LLA

Los ácidos grasos desempeñan un papel directo en la señalización celular, influyen en la expresión génica y funcionan como sustrato para la biosíntesis de mediadores lipídicos biológicamente activos. Por lo tanto, las modificaciones del entorno lipídico pueden generar alteraciones de las respuestas metabólicas en la función celular y tisular, permitiendo que estas puedan ser utilizadas con un enfoque terapéutico.¹⁰

Estudios previos han reportado efectos benéficos de la suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes con diabetes, cáncer, enfermedades neurológicas y visuales, depresión, Alzheimer y en el binomio madre-hijo.⁷ Sin embargo, pocos

autores han evaluado el efecto de estos en pacientes pediátricos con LLA durante el tratamiento (figura 1).

Malnutrición y composición corporal

La incidencia de malnutrición, desnutrición y obesidad entre los pacientes pediátricos con cáncer es elevada y se ha asociado a un mayor riesgo de morbimortalidad, tasa de recaída temprana y presencia de efectos adversos durante el tratamiento.⁶

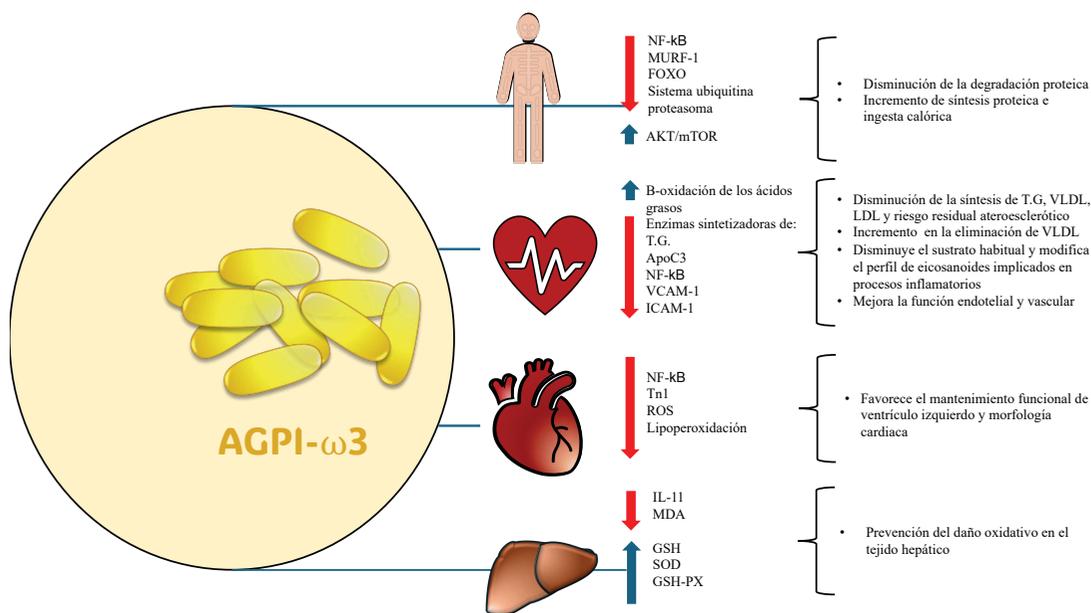
La obesidad en estos pacientes es el resultado de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, generando resistencia a la insulina, aumento de los niveles de glucosa circulante, ácidos grasos libres y aminoácidos.¹¹ Por otra parte, los glucocorticoides utilizados en el tratamiento de estos pacientes estimulan el apetito, ocasionando preferencia por alimentos de alto contenido calórico. También se ha descrito que en presencia de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 hay incremento de la grasa corporal, debido a la hipertrofia y la diferenciación de las células del estroma adiposo y de los preadipocitos a adipocitos maduros.¹² Adicionalmente, el deterioro de la masa muscular puede ser causado por malnutrición, infecciones, reducción de la actividad física y tratamiento con glucocorticoides,¹³ debido al incremento en la degradación de proteína y disminución en

la síntesis, por lo cual son considerados agentes inductores de atrofia muscular.¹⁴

Estudios *in vitro* e *in vivo* han descrito el efecto de EPA y DHA en la disminución de la degradación de la proteína muscular por diferentes mecanismos, como la atenuación de la producción de citocinas proinflamatorias dependientes de la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB), la inhibición de factores de transcripción asociados a la degradación proteica como la proteína muscular RING-finger-1 (MURF-1), FOXO y el sistema ubiquitina-proteasoma, así como el incremento de la síntesis proteica a través de la vía AKT/mTOR. Otra importante vía de acción es a través de la producción de resolvinas, protectinas y maresinas, las cuales disminuyen la producción de mediadores inflamatorios, favoreciendo la conservación de la masa muscular y disminución de la degradación proteica.¹⁵

En este sentido, Bayram *et al.* evaluaron el efecto clínico de un suplemento oral con alto contenido proteico y energético a base de EPA en 52 pacientes, 29 con LLA en la etapa de intensificación y 23 pacientes con tumores sólidos. Se asignaron 33 pacientes en el grupo de intervención (7.7 ± 2.7 años) y 19 pacientes en el grupo control (7.1 ± 3.5 años). El grupo de intervención recibió un suplemento alimenticio de la marca Abbott Pro Sure, el cual, por lata de 240 ml, aportaba 300 kcal, 16 g de proteína y 1.09 g de

Figura 1 Efectos de la suplementación con AGPI-ω3 en pacientes pediátricos con LLA



NF-κB: factor nuclear kappa B; MURF-1: proteína muscular RING-finger-1; T.G.: triglicéridos; ApoC3: apolipoproteína C-III; VCAM-I: molécula de adhesión celular vascular 1; ICAM-I: molécula de adhesión intercelular 1; Tn1: troponina 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; IL-11: interleucina 11; MDA: malondialdehído; GSH: glutatión; SOD: enzima superóxido dismutasa; GSH-PX: glutatión peroxidasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad

EPA (600 kcal, 32 g proteína, 2.18 g EPA/día) el cual debían consumir 2 veces al día durante 3 meses. A los 6 meses de suplementación en el grupo de intervención se observó un menor porcentaje de pacientes con pérdida de peso en comparación con el grupo control (6.7% frente a 50%, $p = 0.03$). El grupo de pacientes con LLA suplementados ($n = 18$) mostró menor pérdida de peso (5.6% frente a 54.5%, $p = 0.006$) y una menor disminución del IMC (11.1% frente a 54.5%, $p = 0.018$) comparado con el grupo control.¹⁶ En un estudio piloto de nuestro grupo de investigación, el objetivo fue evaluar el efecto de la suplementación con AGPI- ω 3 sobre los cambios en la composición corporal en niños con LLA durante 3 meses, quienes fueron evaluados en el momento del diagnóstico, durante la remisión y 3 meses después del diagnóstico. El grupo de intervención ($n = 19$) recibió cápsulas de AGPI- ω 3 que contenían 225 mg de DHA, 45 mg de EPA y 20 mg de otros AGPI- ω 3 con una dosis de 0.100 g/kg/día durante 3 meses, mientras que el grupo placebo ($n = 22$) recibió 500 mg de aceite de girasol. Ambos grupos recibieron un suplemento, *Frebini Plus* (Fressenius®Kabi), que cubría el 15% de su requerimiento energético total. La masa magra corporal disminuyó significativamente en ambos grupos, sin embargo, esta pérdida fue mayor en el grupo placebo que en el grupo AGPI- ω 3 tanto en la remisión ($p = 0.044$) como a los 3 meses de suplementación ($p = 0.039$). La masa muscular en la remisión se correlacionó directamente con el aumento en eritrocitos de DHA ($r = 0.487$, $p = 0.034$) y EPA ($r = 0.499$, $p = 0.030$) en el grupo AGPI- ω 3.¹³

Por otra parte, la anorexia afecta del 40 al 60% de los pacientes recién diagnosticados de cáncer. La ingesta calórica oral insuficiente compromete el estado nutricional del paciente, lo que indirectamente puede disminuir la tolerancia a la quimioterapia y la supervivencia.¹⁷ Uno de los mecanismos mediante el cual actúan los AGPI- ω 3 en el cerebro es la supresión de las citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la anorexia en estos pacientes.¹⁸ Abu Zaid *et al.* investigaron el efecto de la suplementación de aceite de pescado en 51 pacientes pediátricos (4 a 12 años) con leucemia en el incremento del apetito, ingesta calórica y peso corporal, 26 pacientes fueron asignados en el grupo de intervención y 25 en el grupo control. Ambos grupos recibieron una malteada de leche entera para incrementar la ingesta calórica y el grupo de intervención fue suplementado con cápsulas de aceite de pescado, cada cápsula contenía 1200 mg de AGPI- ω 3 (360 mg de EPA y 240 mg de DHA) durante 60 días. Los autores reportan un incremento significativo en el área muscular del brazo (0.13 cm frente a -0.09 cm, $p < 0.001$) y una tendencia a incrementar el consumo de energía y proteína en el grupo tratado, respecto al grupo control.¹⁹

Dislipidemia

Un alto porcentaje de los pacientes con LLA presentan dislipidemia, causada por la lipólisis del tejido adiposo periférico y visceral, menor oxidación de los ácidos grasos libres, aumento en la producción hepática de triglicéridos y mayor secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas alteraciones son frecuentes en el tratamiento con L-asparaginasa, ya que incrementa la síntesis endógena de VLDL y disminuye la actividad enzimática de la lipoproteína lipasa, lo que produce una disminución de la degradación de triglicéridos resultando en hipertrigliceridemia.²⁰

Por otra parte, los glucocorticoides estimulan la producción de lípidos *de novo* en los hepatocitos a través de una mayor expresión de la sintasa de ácidos grasos. El incremento del almacenamiento hepático, así como de la secreción de VLDL, generan un aumento de los triglicéridos en circulación.²¹

La suplementación con AGPI- ω 3 permite disminuir la hipertrigliceridemia por diferentes mecanismos, por ejemplo, mediante la reducción de la expresión de colesterol, ácidos grasos y enzimas sintetizadoras de triglicéridos, aumentando la β -oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la síntesis de triglicéridos y VLDL, también inhiben enzimas implicadas en la síntesis hepática de triglicéridos y conducen a una mayor eliminación de lipoproteínas VLDL y quilomicrones.²²

Salvador *et al.* evaluaron el efecto de un tratamiento combinado con AGPI- ω 3 y acipimox en comparación con la terapia estándar de fibratos comúnmente utilizada para disminuir la dislipidemia. En estos pacientes con LLA, la hipertrigliceridemia se presentó aproximadamente entre la segunda y tercera semana después de iniciada la quimioterapia de inducción. Los investigadores clasificaron a su población en tres grupos de acuerdo con el grado de hipertrigliceridemia que presentaban: a) *moderada* (> 500 - 1000 mg/dL), b) *severa* (1000 - 2500 mg/dL) y c) *muy severa* (> 2500 mg/dL). Para este estudio seleccionaron únicamente a los pacientes que presentaban niveles de triglicéridos > 500 mg/dL. Los autores incluyeron 41 pacientes con hipertrigliceridemia (> 1 - < 18 años), a los cuales se les recomendó seguir una dieta baja en grasa, el 78% de la población de estudio redujo sus niveles de triglicéridos y colesterol en cuestión de días a semanas. Nueve pacientes no respondieron a la intervención dietética, los cuales recibieron un tratamiento adicional combinado de 1000 mg de AGPI- ω 3 (Omacor 1 cápsula/día con una dosis máxima de 3 cápsulas/día en un paciente) y 250 mg de acipimox (Olbetam 2 cápsulas/día como dosis máxima). Con este tratamiento, los niveles de triglicéridos y colesterol descendieron a valores normales en pocos días en 8 pacientes.²⁰

Por otra parte, Laumann *et al.* realizaron un estudio piloto en el que determinaron la posibilidad de una suplementación con aceite de pescado en pacientes pediátricos con LLA durante la quimioterapia de intensificación y su efecto sobre los niveles de triglicéridos y colesterol. En el grupo de intervención ($n = 7$) incluyeron a niños con diagnóstico de LLA, de 1 a 17.9 años que presentaran dislipidemia, los cuales fueron comparados con un grupo de controles históricos ($n = 22$). La suplementación se inició al terminar la quimioterapia de inducción a la remisión, en base a su peso corporal recibieron de 10 a 20 ml de aceite de pescado que contenía 2.4-4.8 g de EPA+DHA el cual consumieron durante, aproximadamente, 3 meses. El grupo que recibió la intervención presentó concentraciones menores de triglicéridos en el día 106 ($p = 0.025$) y concentraciones menores de triglicéridos y colesterol en el día 113 ($p = 0.016$, $p = 0.027$), en comparación con los controles históricos.²³

Riesgo cardiovascular e inflamación

La presencia de dislipidemias confiere un mayor riesgo cardiovascular y de aterosclerosis debido a las partículas remanentes ricas en colesterol y altamente aterogénicas, que por su gran tamaño no penetran eficazmente la capa endotelial en comparación con otras lipoproteínas, por lo que, dentro de la placa, favorecen la aterosclerosis y aumentan el contenido de colesterol.²⁴ Diversos estudios han reportado que la suplementación con AGPI- $\omega 3$ ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de las lipoproteínas y los factores inflamatorios, oxidativos, trombóticos, vasculares y arritmogénicos implicados en enfermedades cardiovasculares;²⁵ ya que disminuye las concentraciones de la proteína apolipoproteína C-III (ApoC3) que se encuentra asociada a los remanentes, disminuyendo el riesgo residual aterosclerótico, la hipertrigliceridemia, el colesterol LDL y VLDL.^{8,24} Otros estudios han demostrado que el EPA y DHA disminuyen la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e incrementan las concentraciones de citocinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10).¹⁰

Barbosa *et al.* realizaron un análisis secundario de un ensayo clínico controlado aleatorizado, en el que buscaban evaluar el efecto de una suplementación con AGPI- $\omega 3$ sobre los factores de riesgo cardio-metabólico en niños con LLA durante el tratamiento, con el objetivo de reducir las concentraciones de citocinas proinflamatorias, triglicéridos e incrementar el colesterol HDL en estos pacientes. Se analizaron 14 pacientes en el grupo de intervención que recibieron la suplementación con AGPI- $\omega 3$ (0.100 g/kg/día) y 20 del grupo placebo que recibieron aceite de girasol (500 mg/día), durante 3 meses. El grupo que recibió la intervención con AGPI- $\omega 3$ presentó concentraciones menores de coleste-

rol ($p = 0.009$), VLDL ($p = 0.039$), triglicéridos ($p = 0.043$), índice aterogénico ($p = 0.042$) e IL-6 ($p = 0.025$) después de los 3 meses de suplementación comparado con el grupo placebo.³

Cardiotoxicidad

Las antraciclinas son agentes quimioterapéuticos eficaces para el tratamiento del cáncer. Su uso clínico se ha asociado con el desarrollo de cardiotoxicidad, la cual puede ser generada por la formación de radicales libres derivados del incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el daño oxidativo dependiente de hierro.²⁶ También se ha demostrado un efecto protector de la suplementación con AGPI- $\omega 3$ contra la cardiotoxicidad generada por antraciclinas, debido a sus propiedades antiapoptóticas, antioxidantes y antiinflamatorias.²⁷ Los AGPI- $\omega 3$ reducen significativamente los niveles plasmáticos de la cardio troponina I (TnI), ROS y lipoperoxidación, favoreciendo el mantenimiento y función del ventrículo izquierdo y de la estructura cardíaca.²⁸

El Amrousy *et al.* evaluaron el posible efecto protector de los AGPI- $\omega 3$ sobre la cardiotoxicidad temprana inducida por doxorubicina en pacientes con LLA ($n = 60$, 8.7 ± 1.9 años). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo de intervención ($n = 30$, 9 ± 2 años) recibió una suplementación con AGPI- $\omega 3$ (1000 mg/día) durante 6 meses, mientras que el otro grupo ($n = 30$, 8.5 ± 1.9 años) únicamente recibió el tratamiento onco-hematológico estándar. El grupo suplementado no presentó cambios en los marcadores cardíacos, como la isoenzima MB de la creatinina (CK-MB), péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y TnI ($p < 0.001$) y en la velocidad sistólica máxima del anillo mitral del ventrículo izquierdo (LV S), mientras que el grupo control presentó un incremento en este parámetro ($p < 0.02$). En relación con los marcadores de estrés oxidativo, el glutatión (GSH) y la superóxido dismutasa (SOD) aumentaron significativamente, mientras que el nivel de malondialdehído (MDA) disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento con AGPI- $\omega 3$ ($p < 0.05$) en comparación con el grupo control.²⁹

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad es una complicación frecuente de la administración de metotrexate (MTX) a largo plazo, debido a que puede provocar la acumulación de poliglutamatos de MTX y una disminución de los niveles de folato.^{30,31,32} El aumento de la generación de ROS y nitrógeno favorecen el desarrollo y la progresión de la hepatotoxicidad.³¹ Se ha reportado el efecto protector de la suplementación con

AGPI- ω 3 en el modelo animal con hepatotoxicidad inducida por daunorrubicina. Estos estudios han descrito una disminución de MDA e IL-11, citocina que contribuye a la lipotoxicidad hepática e incremento de ROS³³ en los marcadores antioxidantes (GSH, SOD) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px).²⁶

Elbarbary *et al.* investigaron el papel de AGPI- ω 3 como terapia adyuvante en niños y adolescentes con LLA ($n = 70$) durante la fase de mantenimiento y su efecto sobre la hepatotoxicidad inducida por MTX. Los pacientes fueron divididos en grupo A ($n = 35$) el cual recibió 3 cápsulas de AGPI- ω 3 (Super omega®, Safe Pharma), además de 20 mg/m² de MTX. Las cápsulas de AGPI- ω 3 contenían 1000 mg de aceite de pescado que aportaban 180 mg de EPA y 120 mg de DHA. Los pacientes del grupo B ($n = 35$) recibieron placebo (aceite de girasol) y 20 mg/m² de MTX, ambos grupos fueron seguidos durante 6 meses. Los pacientes del grupo A no presentaron diferencias significativas en cuanto a los niveles pre y postratamiento de bilirrubina total y directa, alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). Los marcadores de estrés oxidativo (GSH, SOD y GSH-PX) evaluados no mostraron diferencias después de 6 meses de tratamiento en comparación con los niveles basales. Además, presentaron niveles bajos de enzimas hepáticas y MDA y niveles más altos de capacidad total antioxidante en comparación con el grupo placebo ($p < 0.001$).³¹

Discusión

La suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes pediátricos con LLA ha demostrado ser un adyuvante potencial en el tratamiento onco-hematológico para la prevención y atenuación de diversos efectos adversos. En esta población se ha descrito un alto porcentaje (22-88%) de pacientes con malnutrición, incluyendo obesidad y desnutrición.^{13,19} Abu Zaid, Bayram, Barbosa *et al.* reportaron una menor pérdida de peso corporal, IMC y masa magra en el grupo suplementado con AGPI- ω 3, aunque hubo diferencias entre dosis, tiempo de suplementación y el método de análisis de la composición corporal. Es probable que estos resultados se deban, en parte, a la disminución en la degradación de proteína muscular por la acción antiinflamatoria e interacción con factores de transcripción de AGPI- ω 3 (cuadro I).

La hipertrigliceridemia es el principal factor de riesgo cardiovascular en estos pacientes. La suplementación con AGPI- ω 3 favorece la disminución de las concentraciones de triglicéridos.²² En este sentido, Salvador *et al.* reportaron que las concentraciones de colesterol y triglicéridos descendieron a valores normales en pacientes que recibieron la suplementación combinada de AGPI- ω 3 y acipimox, sin

embargo, los autores no especifican el tiempo de suplementación ni los periodos de evaluación, y tuvieron un número limitado de pacientes suplementados. Por otra parte, Lauermann *et al.* reportaron el mismo efecto en la disminución de triglicéridos y colesterol al realizar una suplementación con aceite de pescado. Independientemente del número de pacientes evaluados en los estudios, Barbosa *et al.* reportaron el mismo efecto positivo en la reducción de las concentraciones de triglicéridos, además de un menor índice aterogénico y concentraciones menores de IL-6 en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo. Estos resultados sugieren que la suplementación con AGPI- ω 3 en estos pacientes puede prevenir, retrasar y/o mitigar el desarrollo de dislipidemias y condiciones cardio metabólicas (cuadro I). Con respecto a la cardiotoxicidad y hepatotoxicidad generada por el tratamiento, el estudio realizado por El Amrousy *et al.* demostró que la suplementación con AGPI- ω 3 favoreció el incremento de factores antioxidantes (GSH y SOD), así como el mantenimiento estructural del ventrículo izquierdo. Por otra parte, Elbarbary *et al.* evaluaron el efecto de los AGPI- ω 3 sobre la hepatotoxicidad inducida por MTX, reportando un funcionamiento normal del hígado y mayor capacidad antioxidante comparado con el grupo placebo (cuadro I).

El uso de AGPI- ω 3 ha planteado pocas inquietudes en cuanto a efectos secundarios y se ha demostrado que no son tóxicos, se toleran bien y no presentan efectos secundarios significativos en ninguno de los ensayos revisados.⁶ Barbosa *et al.* reportaron la presencia de náuseas, vómito, constipación, dolor abdominal y diarrea, sin diferencia en la frecuencia de estos síntomas entre el grupo placebo y el de intervención. Actualmente, se recomienda no administrar una dosis mayor a 3 g/d de AGPI- ω 3 para evitar desencadenar una acción inflamatoria, estrés oxidativo y riesgo de hemorragia.⁶

Conclusiones

Estos resultados sugieren que la suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes con LLA es segura y puede ser utilizada como adyuvante potencial durante el tratamiento, atenuando los efectos adversos relacionados con la quimioterapia. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para ampliar el conocimiento de su efecto y mecanismos descritos a largo plazo.

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.

Cuadro I Ensayos clínicos que han evaluado el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en niños con leucemia

Autores	Dosis	Resultados
Bayram <i>et al.</i> , 2009 ¹⁶	ProSure Abbott 240 ml EPA 2.18 g/3 meses	Menor pérdida de peso ($p = 0.006$) y mayor tasa de remisión ($p = 0.036$)
Abu Zaid <i>et al.</i> , 2012 ¹⁹	720 mg EPA + 480 mg DHA/8 semanas	Aumento en la CMB ($p < 0.001$) y tendencia a incrementar la ingesta calórica y proteica ($p < 0.05$)
Elbarbary <i>et al.</i> , 2015 ³¹	180 mg EPA + 120 mg DHA/6 meses	Niveles bajos de MDA, bilirrubina total, directa y enzimas hepáticas ($p < 0.001$) y concentraciones mayores de antioxidantes ($p < 0.001$)
Salvador <i>et al.</i> , 2018 ²⁰	1000 mg AGPI- ω 3 + 250 mg acipimox	Disminución en las concentraciones de triglicéridos y colesterol
Laumann <i>et al.</i> , 2020 ²³	10-20 ml aceite de pescado, 2.4-4.8 g EPA + DHA/~3 meses	Disminución en las concentraciones de triglicéridos y de colesterol total
El Amrousy <i>et al.</i> , 2021 ²⁹	1000 mg AGPI- ω 3/6 meses	Concentraciones menores de marcadores cardiacos ($p < 0.001$) a los 6 meses
Barbosa <i>et al.</i> , 2023 ³	0.100g/kg/día AGPI- ω 3/3 meses	Concentraciones menores de colesterol ($p = 0.009$), VLDL ($p = 0.039$), triglicéridos ($p = 0.043$), IL-6 ($p = 0.025$) y IAP ($p = 0.043$)
Barbosa <i>et al.</i> , 2023 ¹³	225 mg DHA + 45 mg EPA + 20 mg de otros AGPI- ω 3/3 meses	Menor pérdida de masa magra a la remisión ($p = 0.044$) y a los 3 meses de la suplementación ($p = 0.039$)

CMB: circunferencia media de brazo; IMC: índice de masa corporal; MDA: malondialdehído; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; IL-6: interleucina 6; IAP: índice aterogénico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AGPI- ω 3: ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Referencias

- Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-2539.
- Barbosa-Cortes L, Atilano-Miguel S, Martin-Trejo JA, et al. Effect of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiometabolic factors in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1120364.
- Mogensen PR, Grell K, Schmiegelow K, et al. Dyslipidemia at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231209.
- Freitas RDS, Campos MM. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients.* 2019;11(5): 945.
- Podpeskar A, Crazzolara R, Kropshofer G, et al. Omega-3 fatty acids and their role in pediatric cancer. *Nutrients.* 2021;13 (6):1800.
- Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology.* 2018;9:345-381.
- Watanabe Y, Tatsuno I. Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2020;27 (3):183-198.
- Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sciences.* 2018;203:255-267.
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochemical Society Transactions.* 2017;45(5):1105-1115.
- Orgel E, Sea JL, Mittelman SD. Mechanisms by which obesity impacts survival from acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(54):152-156.
- Alan IS, Alan B. Side Effects of Glucocorticoids. In: *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors.* 2018;(6):93-113.
- Barbosa-Cortés L, Martínez-Vieyra X, Mejía-Aranguré JM, et al. Pilot study on the effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on body composition in children with acute lymphoblastic leukemia: randomized clinical trial. *Clinical Nutrition.* 2023;42(9):1759-1769.
- Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380 (1-2):79-88.
- Gorjao R, dos Santos CMM, Serdan TDA, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology and Therapeutics.* 2019;196:117-134.
- Bayram I, Erbey F, Celik N, et al. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(5):571-4.
- Sandhya L, Devi-Sreenivasan N, Goenka L, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(14): 2617-2627.
- Goncalves CG, Ramos EJB, Suzuki S, et al. Omega-3 fatty acids and anorexia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2005;8(4):403-7.
- Zaid ZA, Shahar S, Jamal ARA, et al. Fish oil supplementation is beneficial on caloric intake, appetite and mid upper arm muscle circumference in children with leukaemia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):502-10.

20. Salvador C, Entenmann A, Salvador R, et al. Combination therapy of omega-3 fatty acids and acipimox for children with hypertriglyceridemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1260-1266.
21. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2011;60(11):1500-10.
22. Backes J, Anzalone D, Hilleman D, et al. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids in Health and Disease.* 2016;15(1):118.
23. Laumann RD, Iversen T, Mogensen PR, et al. Effect of Fish Oil Supplementation on Hyperlipidemia during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—A Pilot Study. *Nutr Cancer.* 2021;73(9):1816-1820.
24. Sherratt SCR, Libby P, Budoff MJ, et al. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues. *Current Atherosclerosis Reports.* 2023;25(1):1-17.
25. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020;324(22):2268-2280.
26. Wu B Bin, Leung KT, Poon ENY. Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23 (3):1912.
27. Uygun R, Aktas C, Tulubas F, et al. Cardioprotective effects of fish omega-3 fatty acids on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(4):435-45.
28. Xue H, Ren W, Denking M, et al. Nutrition Modulation of Cardiotoxicity and Anticancer Efficacy Related to Doxorubicin Chemotherapy by Glutamine and ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016;40(1):52-66.
29. El Amrousy D, El-Afify D, Khedr R, et al. Omega 3 fatty acids can reduce early doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(7):e29496.
30. Hagag A, AbdElaal A, Elfaragy M, et al. Therapeutic Value of Black Seed Oil in Methotrexate Hepatotoxicity in Egyptian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Infect Disord Drug Targets.* 2015;15(1):64-71.
31. Elbarbary NS, Ismail EAR, Farahat RK, et al. ω -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition.* 2016;32(1):41-7.
32. Abdelaziz RM, Abdelazem AZ, Hashem KS, et al. Protective effects of hesperidin against MTX-induced hepatotoxicity in male albino rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393(8):1405-1417.
33. Liu Y, Lin J, Chen Y, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit IL-11/STAT3 signaling in hepatocytes during acetaminophen hepatotoxicity. *Int J Mol Med.* 2021;48(4):190.

Jorge Maldonado-Hernández^{1a}, Nancy Anahí Pérez-Ramírez^{1b}, María de los Ángeles González-Atilano^{1c},
Alva Belen Morales-Villar^{1d}, María de Lourdes Barbosa-Cortés^{1e}

Resumen

En el marco de la celebración del 40 aniversario de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN), hemos preparado el presente manuscrito que tiene como objetivo principal difundir información actualizada sobre vitamina D. Dado que la deficiencia de esta vitamina es un problema nutricional en México y en el mundo, que genera afectaciones en la salud de la población, consideramos pertinente fijar una postura de carácter preventivo que sea de utilidad para el profesional de la salud y la sociedad en general. El IMSS, como la institución de mayor renombre y presencia para la atención a la salud y la protección social de los mexicanos, refrenda su compromiso de comunicar los hallazgos que realizan sus investigadores y académicos en beneficio de sus derechohabientes. Por ello, hemos elaborado una revisión actualizada sobre los temas de mayor relevancia que ha realizado la comunidad científica en torno al estudio de la vitamina D y planteamos algunas pautas específicas con relación a su ingesta dietética, el tema de la exposición solar con énfasis en la salud de la piel, información actualizada sobre el uso de protector solar y un apartado sobre suplementación con vitamina D3. Finalmente, sugerimos algunas recomendaciones puntuales que podrían ser de utilidad para beneficiar el estado de nutrición de esta vitamina que es tan importante en las diferentes etapas de la vida y que tiene numerosas funciones biológicas en el organismo.

Abstract

As part of the celebration of the 40th anniversary of the Medical Research Unit in Nutrition (UIMN), we have prepared this manuscript with the main objective to disseminate updated information of vitamin D topic. Given that vitamin D deficiency is a nutritional issue in Mexico and worldwide, we consider it relevant to establish a preventive stance that may be useful for health professionals and society in general. The Mexican Institute of Social Security (IMSS), as the most renowned institution for health care and social protection of Mexicans, reaffirms its commitment to communicate the findings made by its researchers and academics for the benefit of its members. In this document, we provide an updated review of the most significant topics addressed by the scientific community regarding the study of vitamin D, and we propose specific recommendations related to dietary intake, the issue of sun exposure with an emphasis on skin health, updated information on the use of sunscreen, and a section on vitamin D3 supplementation. Finally, we suggest some key recommendations that could help improve the nutritional status of this vitamin, which is utterly important at different stages of life and has numerous biological functions in the body.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-7592-7025^a, 0009-0004-3188-538X^b, 0009-0004-8872-7737^c, 0000-0003-0243-5051^d,
0000-0003-2448-7434^e

Palabras clave
Vitamina D
Deficiencia de Vitamina D
Luz Solar
Factor de Riesgo

Keywords
Vitamin D
Vitamin D Deficiency
Sunlight
Risk Factors

Fecha de recibido: 26/09/2024

Fecha de aceptado: 01/11/2024

Comunicación con:

Jorge Maldonado Hernández
✉ jormh@yahoo.com.mx
☎ 55 5627 6944

Cómo citar este artículo: Maldonado-Hernández J, Pérez-Ramírez NA, González-Atilano MA *et al.* Deficiencia de vitamina D: posicionamiento de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6507. doi: 10.5281/zenodo.14199893

Actualmente, la deficiencia de vitamina D en México y en el mundo es considerada un problema de salud pública. La presencia de un receptor específico que responde a la forma activa de la vitamina D en más de 36 órganos y tejidos del cuerpo humano, ha puesto de manifiesto su importancia en numerosas funciones y actividades biológicas en las que participa.¹ Las fuentes principales de vitamina D son la síntesis endógena producida por la exposición de la piel a la luz solar y la ingesta dietética.

A primera vista, la capacidad que tiene el organismo humano para sintetizar vitamina D mediante la exposición de la piel al sol, podría dar la idea que esta problemática es relativamente fácil de resolver. No obstante, la evidencia científica demuestra que no es así. Las poblaciones actuales se caracterizan por tener menor actividad física al aire libre y un alto consumo de alimentos ultraprocesados con un bajo contenido de este nutrimento.² Adicionalmente, la localización geográfica en donde habitan las personas es un aspecto relevante relacionado con el estado de nutrición de esta vitamina. Las regiones cercanas al ecuador reciben una abundante radiación solar la mayor parte del año; en contraste con algunos países cercanos a los polos, que reciben poca radiación solar durante varios meses. Otros factores que interfieren con la radiación solar son la nubosidad y la contaminación atmosférica, las estaciones del año, la hora del día, el tipo de piel y el uso de ropa y productos para el cuidado de la piel.³

La pandemia de obesidad que vivimos actualmente también ha contribuido al escenario de deficiencia de vitamina D que prevalece. El incremento de tejido adiposo corporal que caracteriza a la obesidad favorece la captura y el almacenamiento de la vitamina D por su naturaleza liposoluble. Además, la obesidad se relaciona con el sedentarismo y la menor actividad física al aire libre, lo que se traduce en una pobre exposición al sol.

En el presente documento, elaboramos una revisión actualizada sobre los temas de mayor relevancia en el estudio de la vitamina D y planteamos algunas pautas específicas con relación a su ingesta dietética, el tema de la exposición solar con énfasis en la salud de la piel, información actualizada sobre el uso de protector solar y un apartado sobre suplementación con vitamina D3.

Definición y metabolismo de la vitamina D

El nombre genérico *vitamina D* abarca a un grupo de esteroides liposolubles con estructuras químicas y funciones biológicas similares. Existen dos formas esenciales de esta vitamina: vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalciferol). La vitamina D2 está presente en los alimentos de

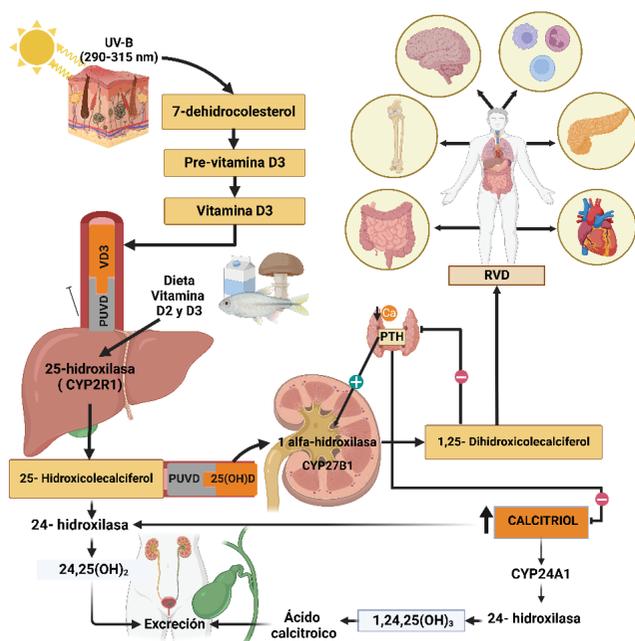
origen vegetal y su potencia biológica es menor a un tercio de la vitamina D3, la cual se encuentra en algunos alimentos de origen animal y también puede ser sintetizada en la epidermis por la acción de los rayos solares. La vitamina D3 es la forma principal en el ser humano y se estima que entre el 80 y 90% de sus requerimientos son cubiertos mediante la síntesis endógena en la piel, en condiciones ideales.⁴ Cuando la fracción B de los rayos ultravioleta (UVB, longitud de onda de 290 a 315 nm) entra en contacto con el precursor esteroide 7-dehidrocolesterol, ubicado en los queratinocitos de la epidermis, forma previtamina D3. Debido a su inestabilidad este compuesto se isomeriza rápidamente para formar vitamina D3. Por otra parte, la vitamina D2 y D3 que ingerimos en los alimentos se une a los quilomicrones después del proceso de digestión, los cuales ingresan a través del sistema linfático al torrente sanguíneo. La vitamina D obtenida por ambas vías requiere de dos hidroxilaciones previas para poder llevar a cabo su función biológica.^{5,6}

La proteína de unión a la vitamina D la transporta al hígado a través del torrente sanguíneo. En este órgano ocurre la primera hidroxilación a través de diversas enzimas con función de citocromo P-450. Particularmente, la forma CYP2R1 transforma la vitamina D en 25-hidroxivitamina D (calcifediol) por acción de la 25-hidroxilasa. Este compuesto que se genera en el hígado es el indicador utilizado actualmente para evaluar el estado de nutrición de vitamina D. La 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) se transporta mediante su proteína de unión del hígado a las células del túbulo proximal en el riñón, donde la enzima mitocondrial 1 alfa-hidroxilasa (CYP27B1) realiza la segunda hidroxilación, lo que da como resultado la forma activa de la vitamina D: 1,25-dihidroxivitamina-D (1,25(OH)2D) o calcitriol (figura 1).^{5,6}

Deficiencia de vitamina D y factores de riesgo

Para determinar el estado de nutrición de la vitamina D es necesario cuantificar las concentraciones de 25(OH)D en suero o plasma sanguíneo. Si bien existen algunas controversias en torno a los puntos de corte para determinar el estado de nutrición de esta vitamina, los criterios más utilizados y aceptados son los de la Sociedad de Endocrinología, que considera *deficiencia* cuando hay niveles ≤ 20 ng/ml, *insuficiencia* cuando los niveles son > 20 y < 30 ng/ml y *suficiencia* cuando son ≥ 30 ng/ml. Algunos autores utilizan el término *deficiencia severa* cuando hay valores menores a 12 ng/ml y algunas sociedades internacionales de salud ósea consideran un valor ≥ 30 ng/ml como un punto de corte adecuado para preservar una salud óptima en el hueso.⁷ Para transformar las unidades de vitamina D a nmol/l se requiere multiplicar el valor expresado en ng/ml por 2.5.

Figura 1 Metabolismo de la vitamina D



Cuando la fracción B de los rayos ultravioleta inciden en la piel, el 7-dehidrocolesterol se convierte en previtamina D3 y posteriormente en vitamina D3. En el hígado la vitamina D es transformada a 25-hidroxitamina D y posteriormente a su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina-D o calcitriol. El metabolismo de la vitamina D está finamente regulado en el riñón. La concentración de 1,25(OH)2D está determinada por las necesidades de calcio renal y la actividad de la parathormona (PTH). Asimismo, la 25-hidroxitamina D puede ser hidroxilada en la posición 24 para dar lugar a la forma inactiva 24,25(OH)2D que es soluble en agua y que puede ser excretada por la orina, ante un aumento importante de calcitriol.^{5,6}

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública a nivel mundial. En los países desarrollados se estima que la prevalencia de deficiencia severa (< 12 ng/ml) es de 5.9% en Estados Unidos, 7.4% en Canadá y 13% en Europa; mientras que las cifras de deficiencia (\leq 20 ng/ml) fueron de 24%, 37% y 40%, respectivamente. En países en vías de desarrollo, como Pakistán, India y Bangladesh, las tasas de deficiencia superan el 80% en adultos.⁸ En el caso de América Latina, un estudio realizado en Colombia reportó cifras de deficiencia en adultos jóvenes (18 a 45 años) de 17.3% en Bogotá y de 27.7% en Cali.⁹ Un metaanálisis publicado recientemente en Brasil, que incluyó 79 estudios realizados en Latinoamérica, reportó una prevalencia general de deficiencia de vitamina D de 34.8%; esta deficiencia se relacionó significativamente con la edad, sexo, país, latitud, estación del año y año de publicación.¹⁰ En el caso de México, un estudio previo reportó una prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D de 58.1% y 38.7% respectivamente, en adultos jóvenes (< 50 años) de la Ciudad de México.³ Otro estudio realizado en adultos con una media de edad

de 57.8 años que acudieron a la consulta externa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ubicado en la Ciudad de México, reportaron cifras de deficiencia e insuficiencia del 62.4 y 30.8%, respectivamente.¹¹ Finalmente, datos recientes de la ENSANUT Continua 2022 reportó cifras de deficiencia de 4.7% en preescolares, 23.3% en escolares y de 37.7% en mujeres.¹²

Como se mencionó anteriormente, la poca exposición solar y la baja ingesta de vitamina D son las principales causas de su deficiencia. No obstante, existen otros factores de riesgo relevantes que deben ser considerados. Morales Villar *et al.* reportaron una mayor proporción de deficiencia en mujeres que en hombres (65.7% frente a 43.4%, $p = 0.012$). También se reportó una asociación inversa entre el porcentaje de grasa corporal ($r = -0.172$, $p = 0.032$) y menores concentraciones de vitamina D durante las estaciones otoño-invierno en comparación con el ciclo primavera-verano (-2.69 ng/ml, $p = 0.002$).³ Estos resultados son consistentes con los reportados en estudios previos, por lo que habría que considerar como factores de riesgo adicionales para esta deficiencia vitamínica, la cualidad de ser mujer, la obesidad, los ciclos estacionales y el envejecimiento de las personas.

Ingesta diaria recomendada y fuentes alimentarias de vitamina D

De acuerdo con el Instituto de Medicina (IOM, por su nombre en inglés *Institute of Medicine*), la ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina D es de 400 UI en infantes menores de 12 meses y de 600 UI para todos los grupos etarios, a excepción de los adultos mayores de 71 años, en los que se recomienda incrementar la ingesta a 800 UI. En el caso de las mujeres embarazadas y lactantes se recomienda una ingesta de 600 UI.^{6,13} La evidencia científica demuestra que la ingesta de esta vitamina puede ser considerablemente baja en algunas regiones del mundo (100 a 150 UI/día) por lo que se han sugerido algunas estrategias para favorecer su consumo:

- Ingerir regularmente (2 veces por semana) pescados grasos de agua fría como bacalao, salmón y arenque, trucha, atún y sardinas.
- Consumir diariamente alguno de estos alimentos de origen animal: leche de vaca y/o productos lácteos (yogurts, quesos madurados y mantequilla), huevo de gallina (particularmente la yema), hígado de res, carne de res y pollo.
- Hongos crudos expuestos a luz ultravioleta u hongos crudos estilo portobello. Si no es posible consumirlos crudos se recomienda prepararlos a la parrilla o ligeramente hor-

neados. Hervirlos durante un tiempo prolongado puede reducir su contenido de vitamina D en un 40%.

- En el caso de alimentos procesados, algunas leches de soya, almendras y avena, cereales para desayuno y barras de cereal fortificadas con vitamina D.

En el cuadro I se presentan algunos alimentos que se caracterizan por tener un alto contenido de vitamina D. Se recomienda revisar detalladamente la etiqueta del producto para verificar su contenido. Hemos detectado variaciones importantes entre distintas marcas y algunos productos que tradicionalmente se consideran buenas fuentes de vitamina D, declaran un bajo o nulo contenido de este nutrimento. Por otra parte, algunos productos como las barras de cereal reportan buen contenido de vitamina D, no obstante, tienen un alto contenido de azúcares, grasas y/o calorías, por lo que habría que ser cautelosos en su consumo.

Exposición al sol y uso de protector solar

En condiciones ideales, se estima que del 80 al 90% de la vitamina D que está presente en el organismo se sintetiza en la piel por acción de la luz solar. La evidencia científica demuestra que los individuos se exponen cada vez menos al sol, y la razón principal podría estar explicada por el riesgo que implica para la seguridad y la salud de la piel.¹⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un índice ultravioleta (IUV) que determina la intensidad de radiación que recibe la superficie terrestre y la clasifica de la siguiente manera: radiación baja (≤ 2), radiación moderada (3-5), radiación alta (6-7), muy alta (8-10) y extremadamente alta (≥ 11). La OMS sugiere que a partir de un IUV mayor a 3 es necesario aplicar medidas de protección contra la luz solar.¹⁵ Recientemente, la OMS, la Organización Meteorológica Mundial, el Programa de la Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Internacional del Trabajo, desarrollaron una aplicación para teléfono móvil

denominada *SunSmart Global UV* que está disponible de manera gratuita para sistema *IOS* y *Android* en cinco idiomas, entre ellos el español.¹⁶ Esta herramienta electrónica ofrece, entre otras cosas, una predicción promedio de la radiación UV de cinco días en distintas regiones del mundo, entre ellas, México. Dado que el principal factor de riesgo para el cáncer de piel es la exposición prolongada al sol es conveniente considerar siempre la salud de la piel.¹⁷

Con relación a la vitamina D, el uso de protector solar ha sido objeto de debate y los resultados de diversos estudios son inconsistentes. Passeron *et al.* concluyeron a partir de un panel internacional de 13 expertos que se reunieron en la ciudad de París en junio de 2017, que “*El uso de protector solar para fotoprotección diaria y recreativa no compromete la síntesis de vitamina D, incluso cuando éste se aplica de manera óptima o correcta*”.¹⁸

Por otra parte, Young *et al.* concluyeron que el uso de protector solar con un factor de protección (FPS) de 15, aplicado de manera correcta para inhibir las quemaduras generadas por el sol durante 1 semana de vacaciones, no inhibe completamente la síntesis de vitamina D.¹⁹ Finalmente, otro estudio reportó que el uso de protector solar con un FPS 50+ disminuye, aproximadamente, el 68% del área bajo la curva de la síntesis cutánea de vitamina D y cerca del 11% de las concentraciones de 25(OH)D.²⁰

Suplementación con vitamina D

El presente apartado de suplementación solo considera los aspectos o factores de riesgo más comunes para la deficiencia nutricional de 25(OH)D. No se consideran otras causas o comorbilidades adicionales que pudieran estar relacionadas con esta deficiencia. El modelo de suplementación más utilizado en población general es la administración oral de vitamina D3 o colecalciferol.²¹ En el cuadro II se presentan las dosis de suplementación sugeridas para la

Cuadro I Alimentos con buen contenido de vitamina D^{6,13}

Alimento	Ración	UI por ración
Aceite de hígado de bacalao	1 cucharada	1360
Hongos expuestos a radiación UV	½ taza	366
Sardinas enlatadas en aceite	2 sardinas	46
Huevo entero	1 huevo (55 g)	44
Hígado de res cocido	90 gramos	42
Leche entera	100 ml	22
Queso cheddar	30 gramos	12
Trucha / salmón (cocidos)	90 gramos	16.2 / 14.2
Hongo portobello	½ taza	4
Leches fortificadas de soya, o avena	1 taza	100 - 144
Cereales fortificados para desayuno	30 gramos	336

UI: Unidades Internacionales

prevención de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en población general y los límites máximos permitidos.

El uso de colecalciferol para la prevención y corrección de la deficiencia de vitamina D debe individualizarse en función de la edad, el peso corporal, los hábitos de exposición solar, la dieta y el estilo de vida. Aunque la suplementación con vitamina D es segura, las concentraciones en sangre mayores a 100 ng/ml de 25(OH)D son tóxicas. Estos niveles circulantes solo pueden observarse en esquemas de suplementación mayores a 4000 UI/d durante un tiempo prolongado (> 6 meses). Algunos síntomas clínicos de toxicidad son: letargo, confusión, estupor, coma, anorexia, vómitos, estreñimiento y poliuria. La cuantificación habitual de 25(OH)D circulante podría ser un buen método de control para prevenir la toxicidad.^{22,23}

Conclusiones

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública en México y en el mundo. Entre el 80 y 90% de esta vitamina se produce naturalmente al contacto de la piel con la luz del sol. No obstante, el estilo de vida de la sociedad actual se ha modificado drásticamente. Las personas realizan con menor frecuencia actividad física al aire libre y se exponen en menor grado a la luz solar, principalmente por el riesgo que implica para la salud de la piel. Por otro lado, las fuentes alimentarias con un contenido adecuado de vitamina D son escasas. Diversos alimentos ultraprocesados están fortificados con esta vitamina, sin embargo, algunos de ellos tienen un alto contenido de azúcares simples, grasas saturadas y/o calorías, por lo que habría que ser cautelosos en su consumo y ponderar los beneficios de incluirlos de manera regular en la dieta. Algunas estrategias concretas para las profesionales de la salud en sus diferentes ámbitos de acción relacionados con el tema de la vitamina D son los siguientes:

- Incorporar regularmente en la dieta alimentos con un alto contenido de vitamina D. Los alimentos ultraprocesados fortificados con esta vitamina pueden ser una buena fuente alimentaria, pero es pertinente considerar y ponderar la presencia de sellos de advertencia de acuerdo con etiquetado frontal de alimentos.
- Debido a los niveles de radiación solar que presenta México la mayor parte del año,²⁴ no es conveniente exponerse al sol sin ningún tipo de protección, particularmente entre las 11 y las 17 horas del día ni durante las estaciones más calurosas del año. Si se van a realizar actividades al aire libre es recomendable utilizar una crema de protección solar (FPS >15); el uso de ropa, sombrero y/o lentes oscuros es muy recomendado cuando el IUV es mayor a 8.
- La suplementación con vitamina D3 o colecalciferol es efectiva para prevenir o corregir la deficiencia de vitamina D. Particularmente en personas que habitan lugares que reciben poca radiación solar durante la mitad del año o cuando la ingesta es insuficiente. La suplementación debe ser individual y considerar la edad, el peso corporal, los hábitos de exposición solar, la dieta y el estilo de vida de la persona. El esquema de suplementación debe ser indicado por un profesional de la salud.
- La implementación de una política pública que establezca como norma la fortificación obligatoria de alimentos con vitamina D podría ser una buena alternativa para reducir las cifras de deficiencia a nivel poblacional. La incorporación de fuentes naturales de vitamina D en la dieta de las familias mexicanas podría dificultarse por la poca accesibilidad y el costo elevado de algunos de estos alimentos.

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.

Cuadro II Recomendaciones de suplementación con vitamina D3 y límites máximos permitidos por grupo de edad^{22,23}

Grupo etario	Recomendaciones para la población general (UI/d)	Nivel máximo de ingesta tolerable (UI/d)
Infantes de 0 a 12 meses	400 - 600	1000
Niños de 1 a 10 años	600 - 1000	2000
Adolescentes de 11 a 18 años	1000 - 2000	4000
Mujeres embarazadas y lactantes	2000 UI	4000
Adultos de 19 a 65 años	1000 - 2000	4000
Adultos mayores de 65 años	2000 - 4000	4000

UI: Unidades Internacionales

En adultos con obesidad el nivel máximo de ingesta tolerable es de 10000 UI. El periodo de suplementación recomendado es de 6 a 8 semanas, con un tiempo máximo de suplementación de 6 meses

Referencias

1. Piña-Aguero MI, Maldonado-Hernández J, Sebastián-Medina L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, β -cell function, and vitamin D status in non-obese Mexican adults. *Arch Med Res.* 2022;53(4):416-422. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.04.002>
2. Pedroza-Tobías A, Hernández-Barrera L, López-Olmedo N, et al. Usual vitamin intakes by Mexican populations. *J Nutr.* 2016; 146(9):1866S-73S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/jn.115.219162>
3. Morales-Villar AB, Maldonado-Hernández J, Eduardo Álvarez-Licona N, et al. Determinants of vitamin D status in healthy young adults from Mexico City. *Arch Med Res.* 2024; 55(3):102968. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.102968>
4. Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):145. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20010145>
5. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022; 59(8):517-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595>
6. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, et al. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021;11(4):255. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
7. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
8. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-513. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
9. Daza AM, Casanova ME, Rojas NA, et al. Prevalencia y factores asociados con deficiencia de vitamina D en una población adulta joven de dos instituciones de educación superior en Cali y Bogotá: estudio de corte transversal. *RevACE.* 2020;7(1):12-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.53853/encr.7.1.563>
10. Mendes MM, Gomes APO, Araújo MM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in South America: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023;81(10):1290-309. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuad010>
11. Martínez-Zavala N, López-Sánchez GN, Vergara-Lopez A, et al. Vitamin D deficiency in Mexicans have a high prevalence: a cross-sectional analysis of the patients from the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-020-00765-w>
12. De la Cruz-Góngora V, García-Guerra A, Shamah-Levy T, et al. Estado de micronutrientos en niños, niñas y mujeres mexicanas: análisis de la Ensanut Continua 2022. *Salud Públ. Méx.* 2023; 65:s231-7. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/14781>
13. Casado E, Quesada J, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *DOAJ (DOAJ: Directory Of Open Access Journals).* Disponible en: <https://doaj.org/article/9df4a3ce74a14ca9abc5cf771f353b67>
14. Chang S-W, Lee H-C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
15. World Health Organization. Índice uv solar mundial: guía práctica 2002. Ginebra, Suiza: WHO; 2003. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42633/9243590073.pdf>
16. World Health Organization. La aplicación SunSmart Global UV ayuda a protegerse de los peligros de la exposición al sol y promueve la salud pública. Ginebra, Suiza: WHO; 2022. Disponible en: <http://www.who.int/es/news/item/21-06-2022-sunsmart-global-uv-app-helps-protect-you-from-the-dangers-of-the-sun-and-promotes-public-health>
17. Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Benefits and risks of sun exposure to maintain adequate vitamin D levels. *Cureus.* 2023;15(5):e38578. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.38578>
18. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17992>
19. Young AR, Narbutt J, Harrison GI, et al. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):1052-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17888>
20. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: A 2023 update in Poland. *Nutrients.* 2023;15(3):695. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15030695>
21. Williams SE. Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. *Cleve Clin J Med.* 2022;89(3):154-160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.89a.21021>
22. Ramasamy I. Vitamin D metabolism and guidelines for vitamin D supplementation. *Clinical Biochemist Reviews.* 2020; 41(3):103-126. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33176/aacb-20-00006>
23. Endocrine.org. Vitamin D for the prevention of disease [Internet]. Endocrine Society; 2024 [citado el 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/vitamin-d-for-prevention-of-disease>.
24. Ipiña A, López-Padilla G, Retama A, et al. Ultraviolet radiation environment of a tropical megacity in transition: Mexico City 2000-2019. *Environ Sci Technol.* 2021;55(16):10946-10956. doi: <http://10.1021/acs.est.0c08515>

Beneficios y recomendaciones perinatales del ácido docosahexaenoico y del ácido araquidónico

Artículo de revisión
Vol. 63
Supl. 1

Perinatal benefits and recommendations of docosahexaenoic acid and arachidonic acid

Karla Xcaret Cervantes-De Celis^{1a}, Raquel Fuentes-Montoya^{1b}, Mariela Bernabe-García^{1c}

Resumen

Introducción: el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido araquidónico (AA) son ácidos grasos que forman parte de la leche materna. Sus concentraciones dependen de la dieta y del suministro endógeno materno, pero con frecuencia no se alcanzan los niveles recomendados. El objetivo fue sustentar con evidencia los beneficios y recomendaciones de DHA y AA para el lactante, en el embarazo y lactancia materna.

Revisión narrativa: Se realizaron búsquedas con palabras clave: *recomendaciones, in lamación, inmunidad, ácidos grasos, omega-3, DHA, leche materna, pretérmino, embarazo, recién nacido y suplementación; así como LC-PUFA, human milk, preterm, immunity, DHA, pregnancy, supplementation y recommendations*, desde el año 2020 hasta el 2024. Si no había información correspondiente a ese periodo se reportó la referencia más actualizada.

Las recomendaciones de DHA durante embarazo y lactancia fueron: 200-450 mg/día; si en el embarazo hay bajas reservas de DHA, administrar 1000 mg/día. En el niño pretérmino: 30-100 mg de AA/kg/día y 30-65 mg de DHA/kg/día. Lactante de 7-23 meses: 100 mg de DHA/kg/día. Cubrir el aporte mediante alimentos o suplementos durante la gestación y posnacimiento mejoran el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune, cerebral y visual en el niño; asimismo, se modula la respuesta inflamatoria y se reduce el riesgo de nacimiento pretérmino y de enfermedades neonatales. Es necesario cubrir el aporte de DHA y AA favorece el desarrollo óptimo y puede prevenir enfermedades en el niño.

Abstract

Background: Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (AA) are fatty acids, part of the human milk composition. Their concentrations depend on maternal diet and endogenous supply, but recommended levels are not often reached.

The objective of this article was to support with evidence the DHA and AA benefits and recommendations for the infant, during pregnancy and breastfeeding.

Narrative review: Search was made using the keywords: *recomendaciones, inflamación, inmunidad, ácidos grasos, omega-3, DHA, leche materna, pretérmino, embarazo, recién nacido, suplementación; as well LC-PUFA, human milk, preterm, immunity, DHA, pregnancy, supplementation, recommendations*, from 2020-2024; if there was no information in this period, the up-to-date reference was reported.

The DHA recommendations during pregnancy and breastfeeding: 200-450 mg/day; if the DHA tissue reserve was low in pregnancy, administer 1,000 mg/day. In the preterm infant: 30-100 mg of AA/kg/day; 30-65 mg of DHA/kg/day. Infant 7-23 months 100 mg of DHA/kg/day. Covering the supply through food or supplements during gestation and after birth improves the development and functioning of the immune, brain, and visual systems in the child, modulates the inflammatory response, and reduces the risk of premature birth and neonatal diseases.

Assuring the DHA and AA supply promotes optimal development and may prevent diseases in the infant.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0001-4184-1178^a, 0009-0000-0835-9462^b, 0000-0001-9970-2077^c

Palabras clave
Ácidos Grasos Insaturados
Leche Humana
Recién Nacido Prematuro
Embarazo

Keywords
Fatty Acids, Unsaturated
Milk, Human
Infant, Premature
Pregnancy

Fecha de recibido: 19/09/2024

Fecha de aceptado: 14/11/2024

Comunicación con:

Mariela Bernabe García

✉ marielabernabel@gmail.com

☎ 55 5627 6900, extensiones 22483 y 22484

Cómo citar este artículo: Cervantes-De Celis KX, Fuentes-Montoya R, Bernabe-García M. Beneficios y recomendaciones perinatales del ácido docosahexaenoico y del ácido araquidónico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6483. doi: 10.5281/zenodo.14199904

Introducción

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA, por sus siglas en inglés), como el ácido docosa-hexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) se derivan del ácido alfa linoléico (ALA), mientras que el ácido araquidónico (AA) se deriva del ácido linoléico (LA); el DHA, EPA y AA son los LC-PUFA que participan en el sistema inmune y el desarrollo del niño, mientras que el ALA y el LA son considerados ácidos grasos indispensables, ya que nuestro organismo no es capaz de sintetizarlos, además son los precursores de las familias omega n-3 y omega n-6, respectivamente.^{1,2}

Por lo anterior, se recomienda obtener el ALA y el LA a través de la dieta, de lo contrario, su deficiencia generará manifestaciones clínicas.^{3,4}

En la biosíntesis de los ácidos grasos de la familia n-6 y n-3 el LA y el ALA compiten por las mismas enzimas, pero estas tienen mayor afinidad por los ácidos grasos de la familia omega n-3. Este proceso es mediado por elongasas, Elov5 y Elov2, que agregan 2 carbonos en cada paso, mientras que las desaturasas delta-5-desaturasa y delta-6-desaturasa, insertan dobles ligaduras. La translocación del ácido graso 24:6 n-3 desde el retículo endoplásmico a los peroxisomas y la eliminación de dos carbonos mediante la β -oxidación, da origen al DHA 22:6 n-3 (figura 1).⁵ Sin embargo, debido al mayor consumo de fuentes alimentarias de LA, la síntesis de los LC-PUFA n-6 es mayor.

El presente manuscrito plantea, desde el aspecto nutricional, la importancia de cubrir los requerimientos del DHA y AA, sugiriendo estrategias de abordaje desde la concepción y el período de lactancia que pueden favorecer un buen desarrollo inmunológico y cognitivo, así como ayudar a prevenir enfermedades disminuyendo complicaciones en el feto y el niño.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa, con la siguiente *estrategia de búsqueda*: artículos originales y de revisión en la base de datos *PubMed* entre 2020 y 2024, utilizando las palabras clave: *recomendaciones, inflamación, inmunidad, ácidos grasos, omega-3, DHA, leche materna, pretérmino, embarazo, recién nacido y suplementación*; así como los términos en inglés: *long chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFA, human milk, preterm, immunity, DHA, pregnancy, supplementation and recommendations*. Estos términos se combinaron con el término booleano "AND". Si no había información, se reportaba la referencia más actualizada. No se hizo restricción en el lenguaje de los artículos selecciona-

dos. La *búsqueda* se realizó por las tres autoras, el *tamizaje* y la *elección de artículos* se realizó de forma independiente y por pares (KXCDC y RFM), y en caso de desacuerdo entre ambas partes, intervino un tercer revisor (MBG) para la selección de artículos completos. La *extracción de los datos* se realizó por pares y acorde a los subtemas de la revisión (figura 2).

Resultados

Requerimientos de DHA para el feto, recién nacido pretérmino y a término

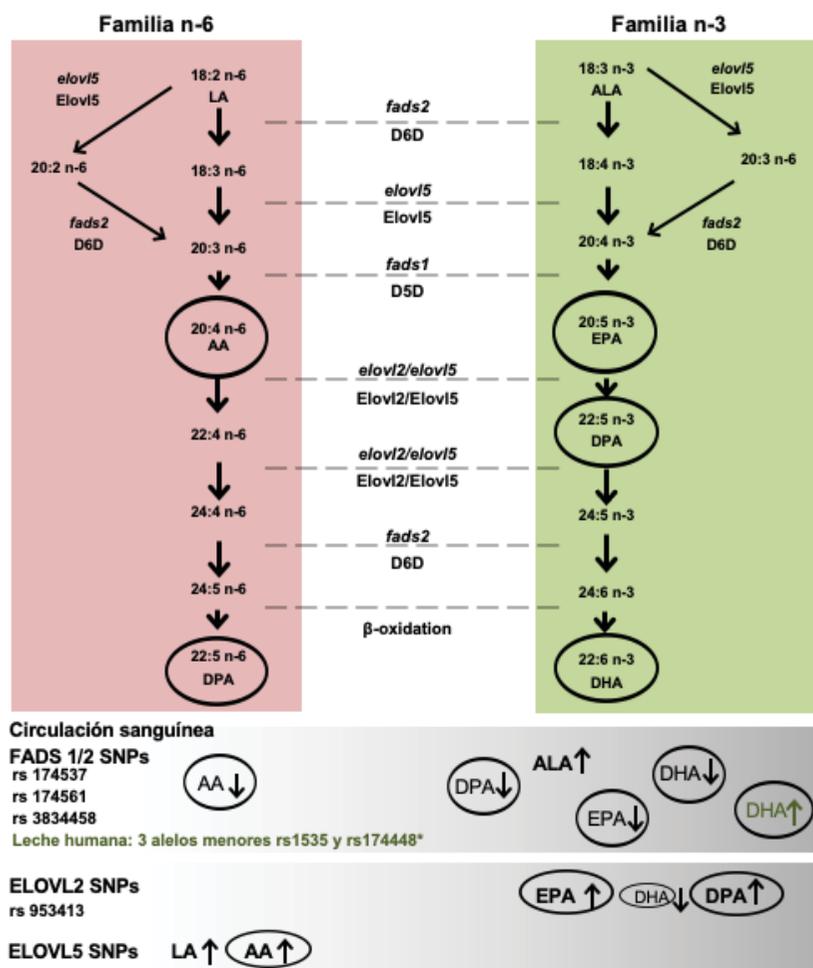
En humanos, se conoce que la acreción del DHA es crítica en el tercer trimestre de gestación para el crecimiento del cerebro fetal. Sin embargo, recientemente se reportó que las reservas de dicho ácido graso son importantes desde antes de la concepción, ya que el DHA también está involucrado en el remodelado de la decidua para establecer la placentación temprana, mediante la promoción de la expresión y secreción de factores de crecimiento angiogénicos como VEGFA, FABP4, ANGPTL4, leptina, entre otros.⁶ El DHA y sus metabolitos derivados mejoran la inmunocompetencia materno-fetal, manteniendo un balance inflamatorio y de estrés oxidante, mientras que durante la gestación, la placenta favorece el transporte de los LC-PUFA n-3 hacia el feto mediante el aumento de la expresión de proteínas de transporte/ligadoras de ácidos grasos.⁶

El aporte inadecuado de DHA y de EPA deteriora el crecimiento fetoplacentario óptimo y aumenta riesgos de declive cognitivo, cambios de conducta, estrés mental, enfermedad inflamatoria y cardiovascular.⁶ La alta demanda de DHA para el feto es cubierta por la madre, que depende de la movilización de sus reservas en tejido adiposo, de la síntesis hepática, de la glándula mamaria y del consumo de fuentes dietarias.^{6,7}

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes *fads* y *elovl*, que codifican para las elongasas y desaturasas, se han asociado a variaciones en las concentraciones de AA, EPA y DHA en leche humana, sintetizados a partir del consumo de los precursores ALA y LA en poblaciones caucásicas y europeas, por lo que una ingestión dietética baja en EPA y DHA conduce a su deficiencia en sujetos con polimorfismos (figura 1).⁵

Interesantemente, las mujeres lactantes de Taiwán con ≤ 2 alelos menores de rs1535 y rs174448 en SNPs de los genes *fads1* y *fads2/3* que codifican para las delta-5 y delta-6 desaturasas, tuvieron una reducción del 0.28% en el porcentaje de DHA de su leche en comparación con la leche

Figura 1 Biosíntesis de ácidos grasos de la familia n-6 y n-3



Modificado de Martinat *et al.*, 2021.⁵

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en las vías de síntesis de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) resultan en niveles alterados de LC-PUFA circulantes (representados en círculos) en la sangre

Las letras negritas representan mayores cantidades de LC-PUFA en sangre. La dirección de la flecha representa los efectos de los SNPs FADS: Regiones que codifican para genes *fads*, que expresan delta-5 y delta-6 desaturasas; *elov2/elov15*, son genes que codifican para las elongasas Elov 2/Elov 5, respectivamente

LA: ácido linoleico; AA: ácido araquidónico; DPA: ácido docosapentaenoico; ALA: ácido alfa-linolénico; EPA: ácido eicosapentaenoico DHA: ácido docosahexaenoico

de las mujeres que presentaron 3 alelos menores en rs1535 y rs174448 en SNPs. El DHA de la dieta mostró una correlación baja pero significativa con el DHA en la leche humana ($r = 0.18, p < 0.05$). Además, las mujeres con ≤ 2 alelos menores mencionados mostraron bajos porcentajes de DHA en su leche, aun cuando tuvieron una dieta alta en DHA (≥ 200 mg/día), mostrando una interacción gen-dieta, es decir, el alto consumo de DHA no corrigió su bajo porcentaje en la leche humana (figura 1).⁷ No se encontraron reportes sobre la identificación de polimorfismos relacionados con los niveles de DHA o AA en leche de mujeres mexicanas.

La acreción reportada de LC-PUFA n-3 y n-6 en humanos ocurre durante las semanas 26 y 43 de gestación.⁵ En madres que consumían una dieta occidental, la tasa de acreción de DHA en el feto fue de 42 mg/día en las últimas 5 semanas de gestación y se duplicó en este periodo en comparación con la acreción acumulada a las 35 semanas de gestación.⁶ Por lo anterior, es claro que los niños pretérmino no alcanzan la mayor acreción y nacen con escasas reservas de DHA.

Los seres humanos tienen una capacidad limitada para producir el AA y el DHA a partir de sus precursores. El uso de isótopos para marcar a los precursores como el LA muestra-

Figura 2 Estrategia de búsqueda y selección de literatura científica

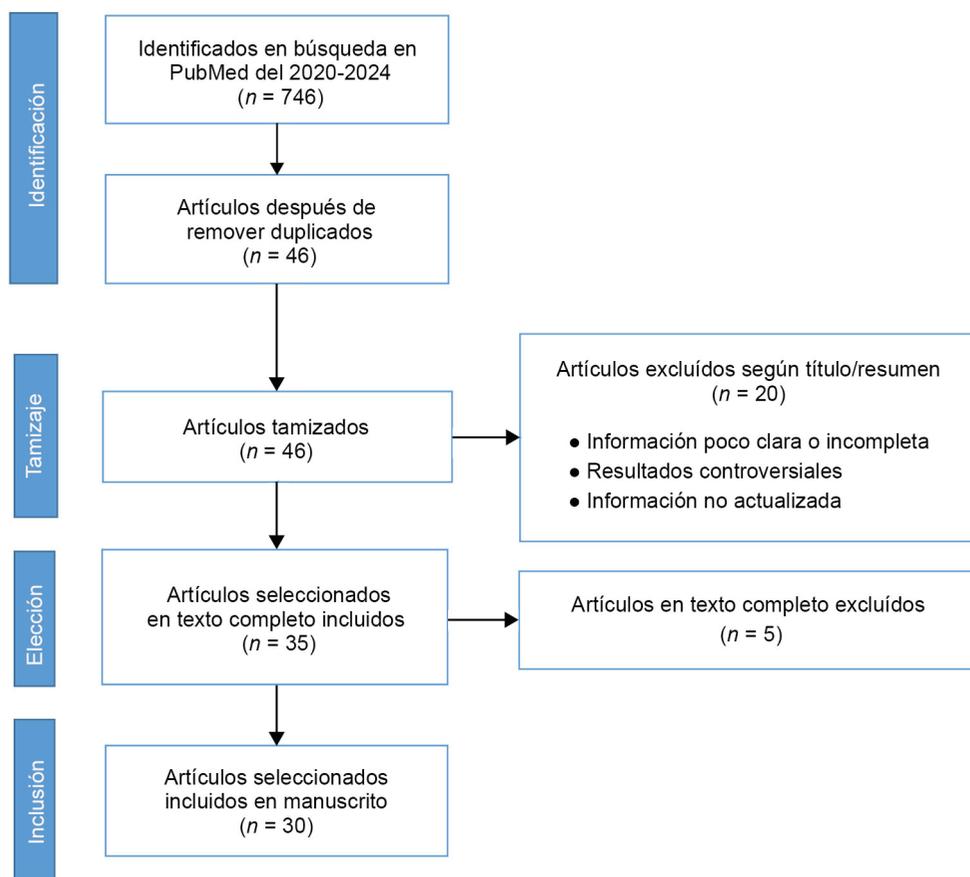


Diagrama de la identificación, tamizaje y selección de las fuentes de información científica evaluadas por pares

ron que el porcentaje de AA que pueden sintetizar los niños pretérmino es del 3% y los niños a término cerca del 2%.⁸ Por otro lado, los adultos pueden biotransformar el 1% del consumo dietario de ALA a DHA.⁶ Esta biotransformación utilizando isótopos estables se ha cuantificado en 1% en niños pretérmino y de 0.25% en niños a término. Adicionalmente, el exceso de LA en la dieta puede disminuir la formación de DHA a partir de ALA, debido a la inhibición de la elongación y desaturación del ALA, disminuyendo el suministro disponible para el recién nacido por un exceso de sustrato.⁸ Por lo anterior, la disponibilidad del DHA para el recién nacido depende del aporte exógeno. Las funciones del DHA, EPA y AA se relacionan con la inmunomodulación, en la respuesta inflamatoria y en la generación de estrés oxidante.

Los mecanismos de acción para las funciones del DHA, EPA y AA

El AA es precursor de tromboxanos, prostanoides serie 2 y leucotrienos serie 4 que son proinflamatorios,⁹ mientras que del EPA y DHA se derivan prostaglandinas y tromboxa-

nos de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5, que tienen funciones antiinflamatorias, antiagregantes y vasodilatadoras.¹⁰

El DHA, EPA y AA son sustratos para la producción de lípidos pro-resolutivos (*Specialized Proresolving Mediators*, SPM u oxilipinas), que son moléculas señalizadoras resolutivas de la inflamación. Del AA se derivan las lipoxinas, mientras que del EPA se derivan las resolvinas de la serie E, y el DHA es precursor de resolvinas serie D, protectinas y maresinas. Su función resolutora resulta de estimular los receptores acoplados a proteína-G (GPR), como el GPR-120 en células inmunológicas, modulando a la baja la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina beta (IL- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-8, mientras que la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), es regulada a la alta, y esta interacción modula la respuesta inflamatoria.^{9,10}

Los SPMs que se derivan del DHA son más potentes que los que se derivan del AA; se aumenta la producción de SPMs derivados del DHA si se aumenta su consumo

en la dieta, ya que este desplaza al AA en las membranas celulares, sirviendo de sustrato para la producción de los eicosanoides y SPMs.² Se ha observado una relación inversa entre los niveles de DHA y EPA en el embarazo y la expresión de citocinas proinflamatorias en placenta.^{1,4}

Si bien existe inmadurez del sistema inmunológico al nacer, dicha inmadurez se acentúa cuando la edad gestacional al nacimiento del niño es menor de 37 semanas, por lo que aumenta la magnitud de la respuesta inflamatoria, la posibilidad de infecciones, intolerancias, alergias alimentarias, de enfermedades neonatales, tales como la retinopatía del prematuro (ROP), la displasia broncopulmonar (DBP) y la enterocolitis necrosante (ECN), aumentando el riesgo de mortalidad.^{2,9} La activación del sistema inmune es frecuente al exponerse a factores como procedimientos dolorosos, enfermedades neonatales, ventilación mecánica prolongada y estrés oxidante.⁹

Los factores que promueven una adecuada respuesta inmunológica y formación de microbiota intestinal en el niño son: la lactancia materna, la exposición a antígenos en alimentos, a microorganismos de la piel materna y ambientales.² Adicionalmente, las células del sistema inmunológico tienen una alta concentración de DHA y AA a nivel de membrana que, si se encuentran en cantidades suficientes, generan procesos funcionales e inflamatorios regulados.²

Es posible que la exacerbación de la respuesta inflamatoria en los niños pretérmino esté relacionada a los depósitos tisulares de DHA bajos, como se reportó en recién nacidos < 29 semanas de edad gestacional quienes presentaron una respuesta inflamatoria sistémica temprana, con concentraciones menores de DHA en sangre, en comparación con quienes no presentaron una respuesta inflamatoria sistémica con edad gestacional similar.^{4,9}

Si bien el presente reporte no profundiza en enfermedades neonatales, se tienen estudios pertenecientes a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición y a sus colaboradores, donde mostraron que el DHA moduló la respuesta inflamatoria exacerbada en enfermedades neonatales. En dos estudios de Bernabe García *et al.* se demostró que administrar 75 mg/kg/día de DHA por vía enteral durante 14 días en niños pretérmino, previno la ECN.¹¹ En el segundo estudio, se identificó la reducción del riesgo de ROP grave en niños pretérmino utilizando la misma dosis y duración.¹²

En dos estudios de Hellstrom *et al.* se encontró que un nivel alto de AA se asoció a menor incidencia de ROP en niños pretérmino de < 29 semanas de edad gestacional al nacer con nutrición parenteral.⁴ En prematuros de la misma edad gestacional suplementados vía enteral durante los primeros 28 días posnatales con AA (100 mg/kg/día) y

DHA (50 mg/kg/día) se identificó que a mayor nivel de DHA sérico, menor severidad de ROP, mientras que el AA no mostró asociación.¹³

Por otro lado, Bernabe García *et al.* demostraron una disminución en la dosis acumulada, duración y porcentaje de pacientes que requirieron de buprenorfina, ajustado por confusores, utilizado para tratar el dolor en niños a término con cirugía cardiovascular, quienes recibieron vía enteral 75 mg/kg/día de DHA, 2 días precirugía y 6 días poscirugía, en comparación con los niños que recibieron aceite de girasol. Esto sugirió que el DHA redujo el dolor agudo al reducir la expresión de citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β , responsables de la inducción periférica de dolor.¹⁴

Además, la suplementación orogástrica con 100 mg de DHA/día en niños con sepsis tardía durante 14 días redujo las concentraciones plasmáticas de IL-1 β y mejoró la evolución clínica en comparación con el grupo control que recibió aceite de oliva.¹⁵

Contenido de AA y DHA en leche materna

La leche materna, además de contener los ácidos grasos DHA y AA,² contiene macronutrientes y micronutrientes, que aportan una mejor digestibilidad y biodisponibilidad para cubrir las necesidades del niño hasta los 6 meses de edad.¹⁶ Existen factores que podrían modificar las concentraciones de lípidos: la etapa de lactancia, duración del amamantamiento o la extracción de leche, la edad gestacional al nacimiento del producto, la dieta materna, el estado nutricional materno, la paridad y la hora del día.¹⁶

Recientemente se reportó que otro factor que modifica el contenido de ácidos grasos en la leche materna es la depresión perinatal, identificada en la semana 20 del embarazo, la cual predijo un descenso de los ácidos grasos omega 3 totales y de DHA en la leche materna a los 4 meses posparto.¹⁷

Se ha reportado que el consumo \geq 200 mg/día de DHA en mujeres lactantes permite producir leche con un contenido de DHA de 0.3%, esta cantidad es indispensable para que el lactante obtenga un aporte adecuado de DHA (estimado en 100 mg/d DHA) y alcance el aporte necesario para su desarrollo cognitivo y visual.¹⁹ Sin embargo, los niños pretérmino requieren un aporte mayor, que podría alcanzarse al suplementar a la madre.¹⁸

Los niveles de DHA a nivel mundial varían entre el 0.17 - 0.99%, siendo el más bajo para Pakistán (0.06%) y el más alto para Japón (1.1%) y el Ártico canadiense (1.4%). Los niveles de AA varían entre el 0.36 - 0.49%, siendo en zonas

rurales de Sudáfrica uno de los más altos (1%) y en Francia los más bajos (0.24%), considerando el calostro, la leche de transición y leche madura.¹⁶

Se ha observado también que la región y nivel socioeconómico influyen en las concentraciones de AA y DHA (cuadro I).³ Las poblaciones que residen cerca del mar posiblemente tendrían mayor accesibilidad a alimentos ricos en DHA (pescados, mariscos, algas), en comparación con aquellas poblaciones que viven lejos del mar, así como el nivel económico y el acceso a grupos de alimentos. En mujeres mexicanas se ha reportado que el contenido de DHA es de 0.26%, mientras que el de AA es entre 0.42%.³

Las concentraciones de DHA suelen ser más elevadas en el calostro en comparación con las de la leche madura (0.29% y 0.14%, respectivamente).¹⁹

En la leche humana, el AA y DHA debe encontrarse en una razón 2:1 para que el niño obtenga un mejor desarrollo cognitivo desde el inicio de la lactancia, pero usualmente se encuentran en cantidades insuficientes para prevenir la deficiencia posnatal.¹⁷

Recomendaciones de DHA y AA para niños, mujeres embarazadas y lactantes

Para las mujeres embarazadas y lactantes se recomienda tener una suplementación de aproximadamente 250 mg de la suma de DHA y EPA; para el primer caso, con inicio desde antes de la semana 20 de gestación para cubrir el requerimiento del feto y disminuir el riesgo de parto pretérmino (< 37 semanas de edad gestacional).²⁰ Sin embargo, si la mujer embarazada presenta bajas reservas de ácidos grasos omega 3 totales (suma de DHA, EPA, ácido docosapentaenoico, DPA y ALA), con < 4.2 (%/‰ de ácidos grasos totales) en sangre total o < 3.7 (%/‰ en suero o plasma, se recomiendan 1000 mg/d de DHA+EPA para disminuir el riesgo de un parto muy pretérmino (< 34 semanas de edad gestacional) y pretérmino (cuadro II).²¹

Adicionalmente, este último esquema de suplementación durante el embarazo permite alcanzar el 8% de EPA+DHA/% y, a su vez, el 1%/‰ de DHA+EPA en la leche madura, porcentaje recomendado para la alimentación del niño pretérmino.²²

El inicio de la suplementación desde las 20 semanas de gestación, con dosis de 500 mg/día de DHA + 150 mg/día de EPA se ha correlacionado a un mejor desarrollo cognitivo de los niños a los 6 años y visual a los 3 años, mientras que dosis de 2.2 g/día de DHA + 1.1 g/día de EPA mostraron una mejoría visual y de la capacidad de coordinación de los niños.⁶

En mujeres de la India que fueron suplementadas con 400 mg/día de DHA, desde < 20 semanas de embarazo hasta los 6 meses posparto, se observó que el porcentaje promedio de DHA en el calostro fue de 0.66% ± 0.31 (del porcentaje de ácidos grasos totales), al mes posparto disminuyó a 0.47% ± 0.29 y a los 6 meses posparto disminuyó aún más, a 0.37% ± 0.29, mientras que el porcentaje de AA en el calostro fue de 0.83% ± 0.21, disminuyendo al mes posparto pero manteniéndose sin cambio significativo a los 6 meses posparto (0.51% ± 0.12 y 0.49 ± 0.14, respectivamente). Por otro lado, en estos mismos tiempos de medición, el grupo placebo, que recibió aceite de maíz y soya, tuvo un porcentaje de DHA de 0.29% ± 0.17, 0.14% ± 0.93 y de 0.14% ± 0.16, respectivamente, mientras que el porcentaje de AA fue de 0.91 ± 0.20, 0.54 ± 0.14 y de 0.53 ± 0.12.¹⁹ Es interesante que el grupo placebo mostró porcentajes de AA cercanos y con el mismo patrón de disminución que el grupo DHA. Sin embargo, el grupo que recibió 400 mg/día de DHA alcanzó el porcentaje recomendado de más de 0.3% de DHA en leche materna a los 6 meses, lo que sugiere que la dosis de DHA de 250 mg recomendada para mujeres lactantes podría ser insuficiente en mujeres que no consumen fuentes alimentarias de DHA (cuadros III y IV), como la población mexicana, en quienes no parece necesario suplementar AA.²¹

Finalmente, la guía de práctica clínica Nutrición para embarazadas del Colegio Real de Médicos de Irlanda (2019)

Cuadro I Contenido de DHA y AA en leche materna, al primer mes posparto

País	Ingreso per cápita	DHA (%)	AA (%)
Estados Unidos	Alto	0.45	0.17
México	Alto-medio	0.42	0.26
Chile	Alto-medio	0.43	0.42
Canadá	Alto	0.37	0.17
Reino Unido	Alto	0.24	0.36
Japón	Alto	0.99	0.40
Filipinas	Bajo-medio	0.74	0.39

Cuadro II Recomendaciones de DHA, AA, y EPA por vía enteral para niños pretérmino y de término, durante la lactancia y gestación

Organización y año	Niño	Lactancia	Gestación
1.ESPGHAN (2022) ²³	RN pretérmino: 30-100 mg de AA/kg/día; 30-65 mg de DHA/kg/día	Sin datos	Sin datos
2.ISSFAL (2022) ²¹	Sin datos	250 mg de DHA+EPA	250 mg de DHA+EPA. Si hay bajas reservas, 1000 de DHA+EPA [‡]
3. Guías Alimentarias para los estadounidenses 2020-2025 ²⁴	Sin datos	Sin datos	De 8 a 12 onzas de alimentos marinos/semana
4. Guía de Práctica Clínica Nutrición durante el embarazo, Irlanda (2019) ²⁰	Sin datos	700-1400 mg DHA+EPA/semana mediante 1-2 onzas de pescado graso	700-1400 mg DHA+EPA/semana mediante 1-2 onzas de pescado graso
5.Instituto Nacional de Salud y Bienestar de Finlandia (2019) ²⁰	Sin datos	Al menos 200 mg de DHA/día	Al menos 200 mg de DHA/día
6.EFSA (2017) ²⁵	7 - 23 meses: 100 mg de DHA/día	250 mg/día de DHA+ EPA [‡] + 100-200 mg/día	250 mg/día de DHA+ EPA [‡] + 100-200 mg/día
7. Ministerio de Salud de Letonia y OMS Europa (2017) ²⁰	Sin datos	Sin datos	200-300 mg/día de DHA con 2 onza de pescado/semana
8. Consenso Canadiense sobre nutrición femenina (2016) ²⁰	Sin datos	Al menos 150 g de pescado graso/semana [‡]	Al menos 150 g de pescado graso/semana

1. ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2. ISSFAL: Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y Lípidos. 3. Guías Alimentarias para los estadounidenses. 4. Guía de Práctica Clínica Nutrición durante el embarazo, Real Colegio de Médicos de Irlanda. 5. Instituto Nacional de Salud y Bienestar de Finlandia. 6. EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. 7. Ministerio de Salud de Letonia y Oficina Regional de la OMS para Europa. 8. Consenso Canadiense sobre nutrición femenina

RN: recién nacido

1 onza = 112 g; 2 onzas = 227 g, aproximadamente

[‡]1-2 porciones de pescado/semana o una suplementación que garantice la recomendación de DHA/día [‡] Recomendación para adulto sano

[‡]Propone limitar el consumo de atún, tiburón, pez espada, marlín, pez reloj, pez escolar/mantequilla

y el Consenso de Nutrición Femenina de Canadá (2016) recomendaron minimizar el consumo de grasas saturadas y grasas trans en las mujeres embarazadas y lactantes.²⁰

Por otro lado, en la vida temprana es recomendable no restringir el consumo de lípidos de la dieta y mejorar la calidad de las grasas. En el primer punto, debido a que reduciría el aporte energético y en el segundo, se recomienda elegir alimentos con un aporte bajo o nulo de grasas trans²⁰ y un mayor aporte de DHA con suficiente aporte de AA.

Fuentes del ácido docosahexaenoico: dieta y suplementación

En mujeres embarazadas y lactantes se recomienda aumentar la ingestión de LC-PUFA n-3 a través de la dieta, consumiendo alimentos como pescados, mariscos, carne roja magra y huevos; el consumo de pescados o mariscos puede verse limitado en algunas poblaciones por los usos y costumbres, precio, accesibilidad (cuando viven lejos de

la costa), preocupaciones fisiológicas y ecológicas.²¹ Por lo anterior, se han evaluado los productos marinos recomendables y no recomendables, considerando las cantidades de consumo y de contaminantes para niños, mujeres en edad fértil, embarazadas y lactantes (cuadros III y IV).¹⁸

La exposición a contaminantes ambientales durante el embarazo y la lactancia conlleva consecuencias adversas para el binomio materno-fetal. Entre los contaminantes marinos reportados están el p,p'-diclorodifeniltricloroetano (DDT), los bifenilos policlorados (PCB), el metilmercurio (MeHg) y las sustancias perfluoroalquiladas (PFAS), que son producidos o trasladados por procesos industriales y agrícolas humanos.²⁷ Por ejemplo, el ácido perfluorooctanosulfónico (PFOS) es el PFAS más empleado, ya que se utiliza en sartenes antiadherentes y en empaques plásticos de alimentos listos para su consumo.²⁷ Debido a su naturaleza lipofílica, la mayoría de los compuestos mencionados se transfieren a la leche materna, y pueden reducir la duración de la lactancia materna, alterar funciones del sistema endocrino y del desarrollo cognitivo al transferirse al recién nacido.^{27,28}

Cuadro III Fuentes alimentarias recomendadas de DHA + EPA de acuerdo con su contenido de mercurio

Menor contenido		Moderado contenido
Anchoa	Cacho del Pacífico	Pescado azul
Corvina atlántica	Caballa	Pez búfalo
Caballa del Atlántico	Perca (de agua dulce y océano)	Carpa
Lobina negra	Lucio joven	Lobina chilena
Pez mantequilla	Salmón	Pez delfín
Bagre	Sardina	Rape
Almeja	Vieira	Pez roca
Bacalao	Sábalo	Pez sable
Cangrejo	Camarón	Cabeza de oveja
Cangrejo de río	Patinar	Pargo
Platija	Eperlano	Caballa española
Eglefino	Calamar	Lobina rayada
Merluza	Tilapia	Blanquillo (océano Atlántico)
Arenque	Tilapia de Mozambique*	Atún (albacora, blanco, fresco, congelado, aleta amarilla)
Langosta (americana y espinosa)	Trucha de agua dulce	Trucha de mar
Mójol	Atún claro	Corvina blanca
Ostra	Pescado blanco	Bacoreta*
	Pescadilla	Ronco amarillo*
	Cabezona*	Pez tolete*
	Mojarra (mancha negra y rayada)*	Pez vela*

Fuente: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)²⁶

*Especies disponibles en México²⁹

Cuadro IV Fuentes alimentarias no recomendadas de DHA + EPA por su alto contenido de mercurio

- Caballa real
- Reloj anaranjado
- Tiburón blanquillo (Golfo de México)
- Aguja
- Atún patudo

Fuente: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)²⁶

Los aceites marinos, como el aceite de pescado o el aceite de algas, también son una fuente alta de ácidos grasos n-3 (DHA y EPA). En el aceite de algas predomina el contenido de DHA, mientras que el aceite de pescado tiene más EPA.³⁰ El aceite obtenido del cultivo de algas se ha propuesto como la alternativa más recomendable porque no contiene contaminantes. Por otro lado, entre las fuentes alimentarias de ALA están las nueces de castilla y las semillas de chía, de lino o linaza y canola.³⁰ El consumo de fuentes de LC-PUFA n-6 suele ser mayor, ya que se encuentra en los aceites de maíz, cártamo, girasol y soya. En los países industrializados predomina el consumo de los LC-PUFA n-6, que suele ser de 15-20 veces mayor que el de LC-PUFA n-3.³⁰

Conclusión

Se recomienda integrar el DHA al aporte del feto y lactante a través de la dieta o mediante la suplementación materna para aumentar los niveles de DHA en los depósitos tisulares; por lo anterior, es pertinente informar a la madre cómo enriquecer su dieta con DHA. Debido a que la dieta occidental es alta en AA no se recomienda suplementar el AA en las madres. El aporte de un suplemento con DHA y AA al niño es una alternativa cuando no se tiene disponible la leche materna por los múltiples beneficios en el desarrollo y en la prevención de complicaciones.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo a los pasantes de la licenciatura en Nutrición: Uriel M. Venegas Mariano, Ximena Torres Pérez, María Fernanda Bermejo Arias, Diana Laura Vázquez Castillo, y al personal de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Declaración de conflicto de interés: las autoras 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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Nevins JEH, Donovan SM, Snetselaar L et al. Omega-3 fatty acid dietary supplements consumed during pregnancy and lactation and child neurodevelopment: A systematic review. *J Nutr*. 2021;151(11):3483-94. doi: 10.1093/jn/nxab238.
2. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13(1):247. doi: 10.3390/nu13010247.
3. Fu Y, Liu X, Zhou B et al. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr*. 2016;19(15):2675-87. doi: 10.1017/s1368980016000707.
4. Hellstrom A, Hellstrom W, Hellgren G et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid levels are associated with early systemic inflammation in extremely preterm infants. *Nutrients*. 2020;12:1996. doi: 10.3390/nu12071996.
5. Martinat M, Rossitto M, Di Miceli M et al. Perinatal dietary polyunsaturated fatty acids in brain development, role in neurodevelopmental disorders. *Nutrients*. 2021;13(4):1185. doi: 10.3390/nu13041185.
6. Basak S, Mallick R, Duttaroy AK. Maternal docosahexaenoic acid status during pregnancy and its impact on infant neurodevelopment. *Nutrients*. 2020; 12:3615. doi: 10.3390/nu12123615.
7. Wu WC, Lin HC, Liao WL et al. FADS genetic variants in taiwanese modify association of DHA intake and its proportions in human milk. *Nutrients*. 2020;12: 543. doi: 10.3390/nu12020543.
8. Uauy R, Mena P, Wegher B et al. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res*. 2000;47(1):127-7. doi: 10.1203/00006450-200001000-00022.
9. Wendel K, Gunnarsdottir G, Fossan Aas M et al. Essential fatty acid supplementation and early inflammation in preterm infants: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Neonatology*. 2023; 120(4):465-72. doi: 10.1159/000530129.
10. Redruello-Requejo M, Samaniego-Vaesken M de L, Puga AM, et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid intakes, determinants and dietary sources in the spanish population: Findings from the ANIBES study. *Nutrients*. 2023;15:562. doi: 10.3390/nu15030562.
11. Bernabe García M, Calder PC, Villegas Silva R et al. Efficacy of docosahexaenoic acid for the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2021;13: 648. doi: 10.3390/nu13020648.
12. Bernabe García M, Villegas Silva R, Villavicencio Torres A et al. Enteral docosahexaenoic acid and retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. *J Parenter Enter Nutr*. 2019; 43(7), 874-882. doi: 10.1002/jpen.1497.
13. Hellstrom A, Pivodic A, Granse L et al. Association of docosahexaenoic acid and arachidonic acid serum levels with retinopathy of prematurity in preterm infants. *JAMA*. 2021; 4(10): e2128771. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28771.
14. Bernabe García M, López Alarcón M, Salgado Sosa A et al. Enteral docosahexaenoic acid reduces analgesic administration in neonates undergoing cardiovascular surgery. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69:150-160. doi: 10.1159/000452227.
15. López Alarcón M, Bernabe García M, Del Valle O et al. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1 β response and clinical course of septic neonates. *Nutrition*. 2012; 28, 384-390. doi: 10.1016/j.nut.2011.07.016.
16. Salem N Jr, Van Dael P. Arachidonic acid in human milk. *Nutrients*. 2020;12(3):626. doi: 10.3390/nu12030626.
17. Di Benedetto MG, Bottanelli C, Cattaneo A et al. Nutritional and immunological factors in breast milk: A role in the inter-generational transmission from maternal psychopathology to child development. *Brain Behav Immun*. 2020; 85:57-68. doi: 10.1016/j.bbi.2019.05.032.
18. Marine Oils [Internet]. PubMed. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2023. ID: NBK501898. Fecha de actualización 15 de noviembre 2023. Fecha de consulta 1 de agosto, 2024. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501898/>.
19. Khandelwal S, Kondal D, Gupta R et al. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and erythrocyte membrane docosahexaenoic acid concentrations and alters infant n-6:n-3 fatty acid ratio. *Curr Dev Nutr*. 2023;7(10):102010-0. doi: 10.1016/j.cdnut.2023.102010.
20. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kammermeier M et al. Current guidelines on fat intake in pregnant and lactating women, infants, children, and adolescents: A scoping review. *Ann Nutr Metab*. 2023;80(1):1-20. doi: 10.1159/000535527.
21. Best KP, Gibson RA, Makrides M. ISSFAL statement number 7 - Omega-3 fatty acids during pregnancy to reduce preterm birth. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2022;186:102495. doi: 10.1016/j.plefa.2022.102495
22. Puca D, Estay P, Valenzuela C et al., Efecto de la suplementación con omega-3 durante la gestación y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos de la leche materna en los primeros meses de vida: una revisión narrativa. *Nutr Hosp*. 2021;38(4):848-856. doi: 0.20960/nh.0348
23. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2). doi: 10.1097/mpg.0000000000003642.
24. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. Fecha de actualización, diciembre 2020. Fecha de consulta 1 de agosto, 2024. Disponible en [DietaryGuidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov/).
25. EFSA. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications. 2017 Dec;14(12).
26. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Advice about eating fish [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Fecha de actualización octubre 2021. Fecha de consulta 30 de agosto, 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/102331/download>
27. Kupsco A, Lee JJ, Prada D, et al. Marine pollutant exposures and human milk extracellular vesicle-microRNAs in a mother-infant cohort from the Faroe Islands. *Environ Int*. 2022;158: 106986. doi: 10.1016/j.envint.2021.106986.
28. Hmila I, Hill J, Shalaby KE et al. Perinatal exposure to PFOS and sustained high-fat diet promote neurodevelopment disorders via genomic reprogramming of pathways associated with neuromotor development. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024; 272: 116070-0. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.116070.
29. Castro González MI, Maafs Rodríguez AG, Galindo Gómez C. Perfil de ácidos grasos de diversas especies de pescados consumidos en México. *Rev Biol Trop*. 2013; 61(4):1981-98.
30. Rizzo G, Baroni L, Lombardo M. Promising sources of plant-derived polyunsaturated fatty acids: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):1683-3. doi: 10.3390/ijerph20031683

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 metaloproteínasa 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

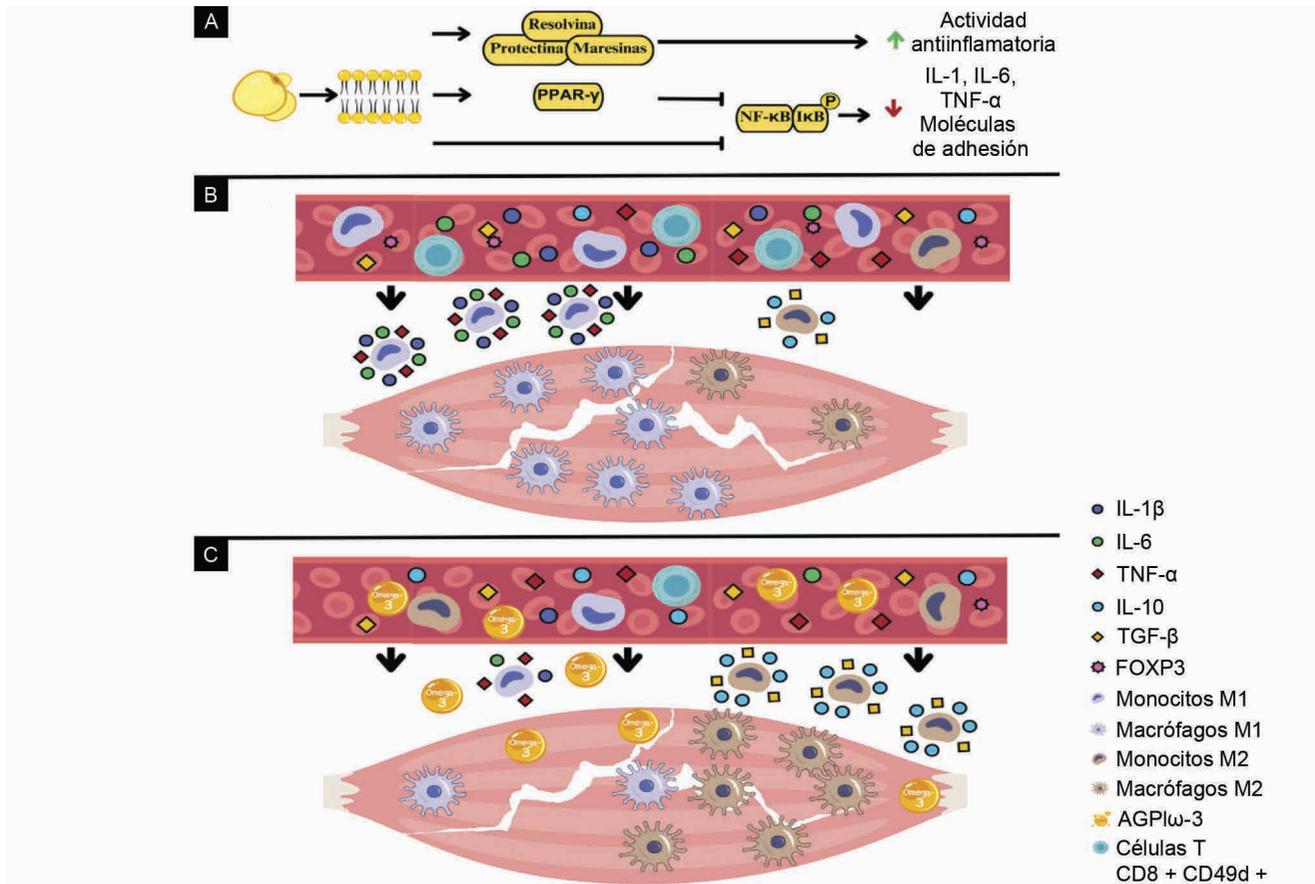
En la figura 1 se resumen los hallazgos de nuestras investigaciones y de otros autores, que muestran el beneficio de la suplementación con AGPI ω -3 en pacientes con DMD.

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 citocinas 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 citocinas 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 citocinas 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 citocinas 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 citocinas 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-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.

Maricela Rodríguez-Cruz^{1a}

Resumen

La historia de la investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) no podría relatarse de manera completa sin hacer un recuento histórico de la *Unidad de Investigación Médica en Nutrición* (UIMN). Narrar las memorias de la UIMN desde sus inicios no es más que un homenaje a las personas que durante 40 años orgullosamente hemos formado parte de ella, dando sentido a su existencia.

Desde su fundación el objetivo de la UIMN siempre ha sido realizar investigaciones dirigidas a mejorar la salud de los derechohabientes. Inicialmente, la investigación en la UIMN se enfocó a la salud materno-infantil. Acorde con las políticas de investigación del IMSS y de la Coordinación de Investigación en Salud, nuestra unidad se ha renovado conforme a la necesidad de investigar las enfermedades más frecuentes que aquejan a los derechohabientes, esto con la finalidad de trasladar el conocimiento en beneficio de la población y mejorar su calidad de vida.

La UIMN ha tenido contribuciones importantes en diferentes ámbitos, entre ellos el científico, generando conocimiento universal aplicable a la clínica. Cabe destacar que la UIMN ha tenido una destacada participación a nivel nacional, determinando en la población mexicana el estado de nutrición de algunos micronutrientes, como la vitamina A y el ácido fólico, datos que fueron reportado en la Encuesta Nacional de Nutrición en 1999. Nuestra unidad ha contribuido a la formación de profesionales de la salud y al fomento de la lactancia, a través de diferentes estrategias, apoyando algunas Unidades de Medicina Familiar del IMSS.

La diversidad de la investigación en la UIMN es extensa, por lo que sería poco factible hacer una semblanza en este número especial de toda la investigación que la UIMN ha realizado durante 40 años. Por ello, hemos preparado un suplemento especial para la *Revista Médica del IMSS* que describe parte de la evidencia científica que la UIMN ha aportado a México y al mundo. Es importante mencionar que elegimos describir hallazgos de dos líneas de investigación, en las cuales todos los investigadores que en algún momento hemos pertenecido a la Unidad también hemos participado.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-8496-4023^a

Palabras clave
Historia
Instituciones de Salud
Grupos de Investigación

Keywords
History
Health Facilities
Research Groups

Fecha de recibido: 30/09/2024

Fecha de aceptado: 02/10/2024

Comunicación con:

Maricela Rodríguez Cruz

 maricela.rodriguez.cruz@gmail.com

 55 5627 6944

Cómo citar este artículo: Rodríguez-Cruz M. Unidad de Investigación Médica en Nutrición. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2025;63 Supl 1:e6522. doi: 10.5281/zenodo.14199935

La investigación en Nutrición en el IMSS inició en la década de 1970 y se formalizó en 1984, cuando se instauró la División de Crecimiento y Desarrollo. En 1992 se estableció como UIMN, con la reconstrucción del Centro Médico Nacional Siglo XXI después del terremoto de 1985. El Dr. Salvador Villalpando Hernández fue el primer jefe de la UIMN y junto con el Dr. Samuel Flores Huerta tuvieron la visión de establecer en nuestro Instituto la investigación en Nutrición, enfocada inicialmente a mejorar la salud y nutrición materno-infantil, evaluando la composición de la leche, el crecimiento del lactante y la dieta de la madre.

A lo largo de 40 años, trece investigadores de tiempo completo han formado parte de la UIMN y han sido el pilar para realizar significativas aportaciones científicas. Asimismo, es justo dar el crédito al apoyo incondicional de quince químicos clínicos, una enfermera, una licenciada en nutrición, personal de limpieza e higiene y varias generaciones de estudiantes, que han sido un soporte importante para el desarrollo de la investigación durante cuatro décadas. Lamentablemente, cinco de los integrantes que han formado parte de la Unidad, nuestro querido fundador el Dr. Salvador Villalpando Hernández, el Dr. Homero Hernández Montes, el Maestro en Ciencias Miguel Hernández, la Q. F. B. Guadalupe Matute y el Q. F. B. Apolos Sánchez García han fallecido, dejando una huella imborrable. Actualmente

en la Unidad somos un grupo pequeño de investigadores, formado solo por cuatro miembros; sin embargo, eso no ha sido obstáculo para realizar investigación de vanguardia, utilizando tecnología de punta que tiene impacto en el derechohabiente. Lo anterior ha merecido que este grupo pequeño de investigadores sea reconocido a nivel nacional e internacional, pues el 100% de los integrantes pertenece al Sistema Nacional de Investigadores.

Quienes pertenecemos a la UIMN estamos orgullosos de las contribuciones que se han realizado en los diferentes ámbitos, por lo que me gustaría resaltar brevemente aquellas que, en mi opinión, me parecen las más relevantes. Dentro de las contribuciones cabe destacar aquellas del ámbito científico que han generado conocimiento universal y que, algunas de ellas son aplicables a la clínica. Lo anterior ha hecho a la UIMN merecedora de reconocimiento nacional e internacional por la publicación, hasta la fecha, de más de setecientos artículos en revistas científicas. En este sentido, la diversidad de las líneas de investigación que han caracterizado y consolidado a cada uno de los investigadores ha estado enlazada con expertos internacionales con los que la Unidad ha compartido la pasión por la investigación.

Además del aporte científico, nuestra Unidad ha tenido una contribución importante para el país mediante la forma-



De izquierda a derecha el Dr. Salvador Villalpando Hernández, el Dr. Samuel Flores Huerta y otros investigadores en una reunión científica. Fotografía tomada a finales de los años 80

ción de profesionistas de diferentes carreras relacionadas con la salud, tanto a nivel de licenciatura como de posgrado. Ello ha favorecido el aumento de científicos en el país, ya que se han titulado, aproximadamente, mil cincuenta estudiantes de pregrado (licenciaturas del área de la salud) y posgrado (especialidad médica, maestría y doctorado) desde su fundación. Es importante denotar que la UIMN también ha realizado importantes contribuciones en el ámbito social, beneficiando a aquellas mujeres que alimentan a su hijo al seno materno. Esto, debido a que una de las líneas de investigación tiene como prioridad fomentar la lactancia materna a través de diferentes pláticas a las derechohabientes sobre los beneficios que esta aporta al binomio madre-lactante. También, la UIMN implementó un lactario en colaboración con la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para las madres que tienen a sus hijos hospitalizados, mismo que también es de utilidad para las madres trabajadoras del Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, esto ha permitido dignificar la lactancia materna, ofreciendo un espacio adecuado para ello.

Al presente, el objetivo de la UIMN está centrado en la prevención, el abordaje diagnóstico y el tratamiento individualizado de las alteraciones nutricias más importantes de los derechohabientes. Aunque en los inicios de la Unidad la principal línea de investigación estuvo enfocada en la salud y en la nutrición materno-infantil, con el paso de los años se ha ido renovando acorde a la necesidad de investigar las enfermedades más frecuentes asociadas a la mala nutrición. La renovación de la investigación en la UIMN ha pasado por diferentes etapas, desde la investigación básica hasta aquella investigación de intervención aplicable en el área clínica. En la actualidad, nuestra prioridad se dirige al estudio de la obesidad en diferentes edades pediátricas (desde lactantes hasta adolescentes) y en adultos. Así como en identificar la malnutrición y sus alteraciones metabólicas en varias entidades clínicas pediátricas, como la leucemia linfoblástica aguda, los tumores sólidos, la enfermedad renal crónica, la distrofia muscular de Duchenne, y en las complicaciones del neonato prematuro y a término. Estas líneas de investigación también están enfocadas en la búsqueda de pruebas diagnósticas tempranas para identificar alteraciones metabólicas, intervención dietaria y la suplementación con diferentes nutrientes (ácidos grasos poliinsaturados omega-3, vitamina D, calcio, magnesio). Todo ello, con la finalidad de mejorar la salud de los derechohabientes.

Como podemos notar, la diversidad de la investigación que se realiza en la UIMN es extensa, por lo que sería poco factible hacer una semblanza en este número especial de toda la investigación que la UIMN ha realizado durante 40 años. Únicamente mostraremos una pequeña parte de la investigación de calidad que ha merecido no solo reconocimiento nacional e internacional, sino el reconocimiento de aquellos que nos motivan a continuar esta historia: los derechohabientes. Nuestra historia narra un pasado lleno de perspectivas, un presente con entusiasmo y motivación para continuar dando lo mejor de nosotros y un futuro con la esperanza de que germine la semilla que estamos sembrando y nos permita ser testigos del beneficio para aquellos que son el objeto de ser de nuestra Unidad, los derechohabientes. Un ejemplo de esto es el beneficio que hemos observado en pacientes con diferentes entidades clínicas al suplementarlos ya sea con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o vitamina D. Consideramos muy importante que los profesionales, principalmente aquellos relacionados con la salud y la población en general, conozcan parte de la investigación que hemos realizado en la UIMN durante 40 años y que, orgullosamente, forma parte de nuestra querida institución, el Instituto Mexicano del Seguro Social. Por ello, hemos preparado un suplemento especial para la *Revista Médica del IMSS* que describe parte de la evidencia científica que la UIMN ha aportado a México y al mundo. Es importante mencionar que elegimos describir hallazgos de dos líneas de investigación en las cuales todos los investigadores que en algún momento han pertenecido a la Unidad, han estado involucrados.

Finalmente, no quiero dejar de hacer patente mi reconocimiento a cada una de las personas que durante 40 años han integrado esta noble Unidad con un objetivo común: generar investigación enfocada a mejorar la salud de la población derechohabiente. Esto es posible ya que cada una de ellas ha dado lo mejor, demostrando un sentido extraordinario de compromiso y de pertenencia a la UIMN aportando su conocimiento y experiencia.

“La humanidad también necesita soñadores, para quienes el desarrollo de una tarea sea tan cautivante que les resulte imposible dedicar su atención a su propio beneficio.”

Marie Curie

Unidad de Investigación Médica en Nutrición



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación en Salud
Coordinación de Investigación en Salud