

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48055>

Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de la dieta y de sus metabolitos en la respuesta inmune de tipo alérgico

*Influence of dietary polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids and from its metabolites in the immune allergic response*Devis Javier Villanueva-Pájaro¹ • Javier A. Marrugo-Cano¹

Recibido: 28/12/2014 Aceptado: 18/03/2015

¹ Línea de Investigación en Alergias a los Alimentos, Grupo Alergología Experimental e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Devis Javier Villanueva-Pájaro, Universidad de Cartagena, Avenida del Consulado, Zaragocilla, Carrera 50 No. 29-11. Campus de la Salud, Primer Piso de la Biblioteca. Teléfono: +57-3105633297. Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Cartagena, Colombia. Correo electrónico: devisjavier.29@gmail.com.

| Resumen |

Las tasas de prevalencia para las enfermedades alérgicas han incrementado en gran medida en los últimos cincuenta años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En estos últimos, dicho incremento está representado principalmente por la población de niños y adolescentes; un evento que a su vez se concibe como un problema relevante de salud pública mundial. Varios factores han sido propuestos para explicar las causas de esta problemática, entre los que destaca la hipótesis de la dieta, señalando que componentes específicos de la alimentación y cambios en los patrones del mismo propiciarían el desarrollo de las alergias e influirían en el incremento de su prevalencia.

En apoyo de lo anterior, la hipótesis de las grasas expone que paralelo al aumento de las alergias a nivel global, ha existido también un consumo excesivo de alimentos con alto contenido de ácidos grasos omega-6 y bajos en omega-3, principalmente en dietas occidentales y como resultado de intervenciones en prevención del riesgo cardiovascular, lo que en conjunto pudiera explicar parte de este fenómeno mundial. La evidencia a nivel epidemiológico y experimental muestra que ambas series de lípidos y varios de sus metabolitos ejercen un importante papel modulador en la patología alérgica, aspectos que serán abordados en la presente revisión temática.

Palabras clave: Dieta; Consumo de Alimentos; Grasas en la dieta, Hipersensibilidad a los Alimentos; Alergia e Inmunología (DeCS).

Villanueva-Pájaro DJ, Marrugo-Cano JA. Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de la dieta y de sus metabolitos en la respuesta inmune de tipo alérgico. Rev. Fac. Med. 2015;63(2):301-13. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48055>.

Summary

The prevalence rates for allergic diseases has increased markedly in the last fifty years, both in developed and developing countries, in which, such increase is mainly represented by the population of children and teens, an event which in turn is conceived as a major public health problem worldwide. Many factors have been proposed trying to explain the causes of this problematic, among which highlights the diet hypothesis, pointing that specific components of feeding and changes in the patterns of the same, would promote the development of allergies and will influence the increase from its prevalence. In support of which, the fat hypothesis, showing that parallel to the rise in allergies worldwide, also has been an excessive consumption of foods with high content of omega-6 fatty acids and low in omega-3, mainly in western diets and as result of interventions in cardiovascular risk prevention, which together could explain part of this global phenomenon, aspects will be to board in the present thematic review.

Keywords: Fatty Acids, Omega-3; Fatty Acids, Omega-6; Dietary Fats; Food Allergy; Allergy and Immunology (MeSH).

Villanueva-Pájaro DJ, Marrugo-Cano JA. [Influence of dietary polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids and from its metabolites in the immune allergic response]. Rev. Fac. Med. 2015;63(2):301-13. Spanish. doi:<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48055>.

Introducción

Las enfermedades alérgicas han experimentado un incremento relevante en sus tasas de prevalencia durante los últimos cincuenta años, siendo notable tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (1), en los cuales, gran parte de la población afectada está representada por niños y adolescentes (2,3), en quienes particularmente se ha apreciado una mayor tendencia al aumento en dichas patologías durante los últimos veinte años (4,5).

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2011, entre el 20% y 30% de la población mundial padecía alguna enfermedad alérgica (1). Sin embargo, en 2013 la Organización Mundial de Alergias (WAO) estimó que la prevalencia de alergias ascendía al 40% en población general (6). Este grupo de afecciones, además de generar importante morbi-mortalidad, ocasionan enormes gastos en atención en salud que deterioran el patrimonio económico de la sociedad en general, traduciéndose en un problema mayor de salud pública mundial (6,7).

Estudios epidemiológicos muestran a Latinoamérica como una de las regiones del mundo, con las tasas de prevalencia más altas para alergias (5,8), con cifras incluso cercanas a las reportadas por países desarrollados, ej., Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido y EE.UU, a pesar de las notables diferencias entre los niveles socioeconómicos y las condiciones de vida de estos países (2). Con respecto a Colombia, dos estudios de corte transversal publicados en 2012 reportaron cifras altas de prevalencia para alergias (9, 10), que evidencian un incremento importante de tales condiciones tras comparar con reportes de años anteriores (11,12). Hallazgos que correlacionan con las prevalencias descritas para estas patologías en otros países, e.g., Argentina, Costa Rica, Chile, México y Panamá (5,8).

Con el fin de explicar el incremento mundial y las diferencias geográficas en las prevalencias de las alergias, han sido propuestos varios factores, entre los que destacan: la contaminación ambiental y el cambio climático (13); la alteración y/o pérdida de la biodiversidad (14); el acelerado desarrollo económico y urbanístico; el auge migratorio de individuos desde áreas rurales hacia urbanas (7,15); los cambios en los patrones socioculturales y del estilo de vida (1); los hábitos de higiene, la susceptibilidad genética del

huésped, enfermedades de base, deficiente estimulación del sistema inmune, terapia antimicrobiana y antialérgica (14,16); la exposición vital temprana a las influencias ambientales (15, 17); las modificaciones epigenéticas en infancia y adultez (18, 19); el estrés oxidativo (20); y los cambios en los patrones de la dieta (19,21).

Esta última presunción se enmarca en la hipótesis de la dieta, la cual expone que el contenido de varios micro y macronutrientes de la alimentación, así como los cambios en los patrones dietarios influirían en la prevalencia y severidad de las alergias (22,23). En apoyo de lo cual, estudios epidemiológicos han descrito amplias variaciones en la prevalencia de atopia y de alergias entre grupos poblacionales con distintos patrones dietarios, por ejemplo, dieta rural y urbana (15), donde por ejemplo; el alto consumo de vitaminas A y E, vegetales verdes y pescado se asocian inversamente con el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños (24). Similarmente, la dieta mediterránea, rica en fibra, antioxidantes, grasas cis-monoin saturadas y baja relación $\Omega 6:\Omega 3$, parece conferir protección contra el desarrollo de sibilancias en niños preescolares (25). En contraste, la suplementación de lactantes con altas dosis de vitamina D se traduce en factor de riesgo de padecer alergias respiratorias en etapas vitales posteriores (26).

En soporte de la anterior hipótesis, encontramos la hipótesis de las grasas (27), advirtiendo que paralelo al incremento mundial de las alergias observado en las últimas décadas, ha existido un consumo excesivo de alimentos fuentes y ricos en omega-6 y con bajo contenido de omega-3, principalmente en dietas occidentales y como resultado de intervenciones en prevención del riesgo cardiovascular, postulando a este fenómeno como una de las causas de la problemática referida en todo el mundo (23). Este vínculo se valida al reconocer que la ingesta dietaria influencia la biodisponibilidad celular y sistémica de las grasas (28), demarca su metabolismo y facilita la interacción con células de la inmunidad, influyendo en su función (29) y, en la participación de estas, en varios procesos inflamatorios inmunes, incluyendo las alergias (30).

Actualmente, se postula que una dieta rica en $\Omega 6$ y baja en $\Omega 3$ condicionaría una menor producción de mediadores anti-inflamatorios y pro-resolutores de la inflamación derivados de los $\Omega 3$ (31), y a su vez, propiciaría una mayor producción de mediadores pro-inflamatorios derivados de los $\Omega 6$ (32) y con ello, el inicio y amplificación de la respuesta alérgica (33). Por tanto, el objetivo de la presente revisión temática es describir la evidencia epidemiológica y básica experimental, concerniente al impacto que ejercen los ácidos grasos omega-3 y 6 de la dieta y de algunos de sus metabolitos en la modificación de la respuesta inmune de tipo alérgico.

Impacto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de la dieta y de sus metabolitos en las enfermedades alérgicas

En argumento de la hipótesis de las grasas y de su papel en las enfermedades alérgicas, estudios epidemiológicos han mostrado por ejemplo que: El bajo consumo de ácidos grasos $\Omega 3$ totales y α -linoléico (ALA) desde el octavo mes del embarazo, se asoció con un alto riesgo de padecer asma en la descendencia a la edad de 5 años ($\Omega 3$ totales HR 1.66 $p=0.036$ IC 95%; 1.11-2.48, ALA HR 1.67 $p=0.022$ IC 95%; 1.12-2.48, Regresión logística de Cox, χ^2 de Wald), mientras que un bajo consumo del omega-6, araquidonato (AA) y un alto consumo de grasas saturadas totales (SFA) y ácido palmítico (AP), disminuyeron el riesgo de la enfermedad (AA HR 0.52 $p=0.025$ IC 95%; 0.32-0.84, SFA HR 0.55 $p=0.008$ IC 95%; 0.34-0.90, AP HR 0.51 $p=0.003$ IC 95%; 0.31-0.83) (34).

Así mismo, se ha observado que la elevada ingesta de EPA solo o combinado con el ácido graso docosahexaenóico (DHA) —desde las semanas 15 a 39 de gestación— redujo el riesgo de sibilancias más no de eccema en infantes entre los 23 a 29 meses de edad (EPA solo y EPA+DHA ORadj 0.70 $p=0.02$, IC 95%; 0.49-1.04, Regresión Logística) (35). De igual forma, el alto consumo de ALA y DHA durante cualquier etapa gestacional se ha asociado con un menor riesgo de sibilancias, pero no de eccema en infantes entre los 16 a 24 meses de edad (ALA ORadj 0.52 $p=0.04$ IC 95%; 0.28-0.97, DHA ORadj 0.37 $p<0.05$ IC 95%; 0.15-0.91, Regresión Logística). En contraste, la ingesta elevada de $\Omega 6$ totales y de Linoleato (LA), durante el mismo periodo, se relacionó con eccema pero no con sibilancias en infantes a la misma edad ($\Omega 6$ totales OR 2.25 $p=0.01$ IC 95%; 1.13-4.54, LA OR 2.11 $p=0.03$ IC 95%; 1.06-4.26) (36).

Igualmente, el consumo regular de aceite de pescado con alto contenido de EPA y DHA, desde el tercer trimestre de gestación, redujo la prevalencia de sibilancias durante los primeros 18 meses de vida de la progenie (-9.8%, $p=0.02$, IC 95%; 1.5-18.1, χ^2 de Pearson) (37) y disminuyó el riesgo de sensibilización (RS) y de enfermedades alérgicas (EA) en infantes a los 4 años de edad (RS y EA ORadj 0.76, $p<0.01$, IC 95%; 0.58-1.0, Regresión Lineal) (38). Incluso, la suplementación con altas dosis de $\Omega 3$ totales al finalizar el embarazo, resultó en reducción del asma no atópico (-63%, $p=0.03$, IC 95%; 8-85%, Regresión Logística de Cox) y de asma atópico (-87%, $p=0.01$, IC 95%; 40-97%) en la descendencia a la edad de 16 años (39).

Adicionalmente, aquellos hijos de madres atópicas que recibieron alto contenido de $\Omega 3$ totales, elevada relación $\Omega 3:\Omega 6$ y grasas trans en leche materna tuvieron menor prevalencia de eccema al año de edad ($\Omega 3$ totales, $\Omega 3:\Omega 6$

y trans, $p<0.05$, χ^2 de Pearson), así como de asma atópico ($\Omega 3:\Omega 6$ totales y DHA OR 0.39, $p<0.05$, IC 95%; 0.16-1.0, Regresión Logística) y de síntomas alérgicos a la edad de 4 años (ALA:LA OR 0.48, $p<0.05$) (40).

Por otra parte, la suplementación durante 3 semanas con aceite de pescado con gran cantidad de $\Omega 3$, redujo significativamente la severidad de la broncoconstricción, inducida por el ejercicio (BIE) en atletas de élite, al reducir la inflamación de vías aéreas, mejorar la función pulmonar (% cambio FEV1 pre-post ejercicio $p<0.017$, ANOVA 2x2) y disminuir el uso de broncodilatadores ($p<0.05$), relacionado con un marcado incremento en el contenido de EPA y reducidos en los de LA y AA en membranas de neutrófilos de sangre periférica (EPA $p<0.025$, LA y AA $p<0.01$); acompañado de una disminución en los niveles plasmáticos de LTE4, TNF- α e IL-1 β , así como de metabolitos derivados de la PGD2, e.g., 9 α -PGF2, 11 β -PGF2, en orina ($p<0.017$) (41).

Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio posterior, que además reveló que este tipo de suplementación en adultos asmáticos con BIE, redujo de forma significativa el uso de broncodilatador (45 puff $p<0.05$ IC 95%; 34 puff-51 puff, versus 61 puff, IC 95%; 53 puff-68 puff dieta común y 65 puff IC 95%; 56-72 puff dieta placebo, ANOVA 2x2), asociado con disminución en los niveles de LTC4, LTE4, PGD2, IL-1 β y TNF- α en sobrenadantes de muestras de esputo, del conteo diferencial de eosinófilos y neutrófilos y del incremento en el número de macrófagos alveolares en esputo inducido antes y después del ejercicio ($p<0.05$), acompañado de reducción en la generación de LTB4 y aumento de LTB5 ($p<0.05$); así como de disminución en los niveles de LA y AA frente al incremento en el contenido de EPA y DHA en neutrófilos de sangre periférica antes y después del ejercicio ($p<0.05$) (42).

En forma similar, la suplementación dietaria con $\Omega 3$ en adultos jóvenes con asma atópico suprimió la inflamación bronquial inducida por la inhalación repetida de bajas dosis de alérgenos de ácaros del polvo doméstico, verificado por supresión en la generación in vitro de cisteinil-leucotrienos (2.889 ± 872 vs. 1.120 ± 173 ng/ml, $p<0.05$, ANOVA), óxido nítrico exhalado (eNO antes del reto bronquial $p=0.014$, eNO después del reto bronquial $p=0.022$, grupo suplementado), proteína catiónica eosinofílica (PCE 20.5 ± 9.93 vs. -1.68 ± 4.36 ng/ml, $p<0.05$) y reducido conteo de eosinófilos en sangre periférica ($10.1 \pm 0.1.84$ vs. $5.79 \pm 0.69\%$, $p<0.05$) (43).

Al mismo tiempo se evidencia que adultos jóvenes con asma alérgico, incluyendo aquellos que consumían pescado de mar con baja frecuencia, poseían menor contenido de $\Omega 3$ totales en membrana de hematíes que controles (Q25 $\Omega 3:\Omega 6$ totales $p=0.038$, U de Mann-Whitney), relacionado con mayores

hiperrespuestas bronquiales (Q25 Mediana PD20 0.15 ± 0.08 ESM vs. Q75 Mediana PD20 0.27 ± 0.03 ESM $p < 0.05$, Rangos de Wilcoxon) y niveles de óxido nítrico exhalado (eNO Q25 Mediana 35.4 ± 5.95 ESM vs. eNO Q75 Mediana 13.0 ± 2.09 ESM $p = 0.040$) frente a aero-alérgicos y sujetos control que consumían con mayor frecuencia pescado de mar (44).

De otra forma, la suplementación dietaria con el ácido graso $\Omega 6$ γ -linolénico (GLA) en altas dosis, contenido en el aceite de *Oenothera seminis oleum*, en infantes y adultos con dermatitis atópica, permitió apreciar una notable reducción en los puntajes de severidad clínica asociados a dermatitis atópica (SCORAD), dependiente del tiempo de exposición (basal vs. 4 semanas $p = 0.002$ y basal vs. 12 semanas $p = 0.001$, Rangos de Wilcoxon) (45). Hallazgos que soportan la concepción de que algunos $\Omega 6$ dietarios específicos y varios de sus metabolitos (poco o aún no caracterizados), pudieran ejercer potentes efectos terapéuticos sobre esta afección en el mediano y largo plazo.

De igual manera, la suplementación dietaria de ratones transgénicos Fat-1 heterocigóticos con altas dosis de $\Omega 3$ totales, favoreció la incorporación de EPA y DHA en tejido pulmonar (EPA Media 146.7 ± 29.9 ESM $p < 0.001$ y DHA Media 520.4 ± 54.8 ESM $p < 0.0001$, T de Student) y a su vez, la síntesis de moléculas pro-resolutoras de la inflamación, e.g., Resolvina E1 y Protectina D1 (RvE1 $p < 0.001$ y PD1 $p < 0.01$), derivados de EPA y DHA respectivamente. Eventos relacionados con disminución en la relación AA:(EPA+DHA) en tejido pulmonar ($p < 0.001$), del recuento absoluto de células y de eosinófilos, así como de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias en fluido bronco-alveolar (todas $p < 0.05$) posterior a las fases de sensibilización y de reto con OVA, traduciéndose en supresión marcada de respuestas alérgicas en vías aéreas (46).

Similarmente, la administración i.p de RvE1 en ratones BALB/c resultó tener una notable reducción del grado de bronco-constricción inducida por metacolina (caída del Penh $p < 0.01$, Kruskal-Wallis), del infiltrado de eosinófilos y linfocitos en región peribronquial, del conteo absoluto de leucocitos, principalmente de eosinófilos y linfocitos ($p < 0.01$) y de los niveles de IL-13 en muestras de lavado bronco-alveolar en ratones sensibilizados y retados con OVA ($p < 0.01$). Adicionalmente, redujo la producción de moco y los niveles séricos de IgE específicos de OVA (ambos $p < 0.05$) (47).

Posteriormente se demostró que la administración i.p de RvE1, en ratones BALB/c durante cualquier fase del proceso inflamatorio alérgico pulmonar (sensibilización con OVA, sensibilización y/o reto con OVA), disminuyó notoriamente las

hiperrespuestas de vías aéreas inducidas por metacolina (caída del Penh $p < 0.01$, Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney), así como la infiltración pulmonar de eosinófilos y linfocitos, el grado de inflamación y los niveles de IL-4, IL-5, IL-13, RANTES y de IgE OVA-específica en fluido bronco-alveolar ($p < 0.01$, Kruskal-Wallis) (48).

De modo similar, la administración I.V. de RvE1 en bajas dosis (100-200 ng), antes y después del reto con OVA en ratones FVB con dieta baja en $\Omega 3$ resultó en disminución del número absoluto de leucocitos, de los niveles de LTB4, IL-6, IL-17A, IL-23 e IL-27 y el incremento de LXA4 e INF- γ en fluido bronco-alveolar (todos $p < 0.05$, T de Student). Así mismo, redujo el grado de infiltración leucocitaria, la reactividad de células del epitelio pulmonar y la producción de moco, previno el incremento de la resistencia pulmonar inducida por metacolina ($p < 0.05$, ANOVA 1 vía), redujo a la mitad el intervalo de resolución endógena inflamatoria y aceleró el proceso de resolución natural posterior a la fase de sensibilización y de reto con OVA ($p < 0.05$, T de Student), sin alterar los niveles séricos de PGD2 y de IgE (49). También se observó que RvE1, a pesar de ser contra-regulada in vivo en su acción por IL-17, indujo la producción de LXA4, la que a su vez contra-regula vías que promueven la diferenciación y supervivencia de células TH17 en el pulmón, en una forma independiente de IL-27 (49).

Además, la administración repetida de RvE1 vía i.p en ratones NC/Nga atenuó el desarrollo de lesiones cutáneas similares a la dermatitis atópica humana ($p < 0.05$, T de Student), tras inducir supresión dosis dependiente sobre la producción de IgE total y de IgE específica de DNP (2,4-dinitrofluorobenceno) por células B y de INF- γ e IL-4 en células T CD4+ activadas y redujo el grado de infiltración de células T CD4+ y CD8+ en las lesiones cutáneas ($p < 0.05$, ANOVA 1 vía) (50).

Sumado a ello, la suplementación de ratones NC/Nga con aceite de pescado rico en $\Omega 3$ mostró reducir los puntajes de severidad clínica asociados a dermatitis atópica (SCORAD) ($p < 0.05$, ANOVA 1 vía), el engrosamiento de la dermis/epidermis, el grado de infiltración de mastocitos y eosinófilos, así como el número de mastocitos activados y expresando GATA-1 en lesiones cutáneas ($p < 0.05$), relacionado con reducción en la producción de citoquinas TH2 en mastocitos, en parte al regular a la baja el nivel transcripcional de genes para citoquinas TH2 y el nivel post-traduccionales de los factores de transcripción GATA-1 y 2 en estas células (51).

Análogamente, se observó que el tratamiento oral de ratones BALB/c con ácido linoléico conjugado (c9, t11-CLA), un isómero del $\Omega 6$ Linoleato, favoreció su incorporación en

el tejido pulmonar, reduciendo la producción de moco y de IL-5 ($p=0.035$) antes y durante la inmunización, la respuesta específica de anticuerpos contra alérgenos dependiente de TH1 (IgG2a -76%, $p=0.018$, IC 95%, ANOVA 1 vía) y de TH2 (IgE -42.1% $p=0.185$, IgG1 -31.8% $p=0.048$), así como la infiltración eosinofílica pulmonar ($p=0.02$) y las hiperrespuestas de vías aéreas ($p=0.018$), en una forma mediada por la expresión y mecanismos de acción del receptor PPAR- γ (52). Esto sirve para indicar que no todos los $\Omega 6$ son pro-alérgicos y que es posible que existan muchos integrantes de esta serie, aún sin caracterizar, que representen potencial modulador en las reacciones alérgicas.

A pesar del creciente cuerpo de evidencia epidemiológica y experimental que respalda los efectos benéficos de los $\Omega 3$ y sus metabolitos, y deletéreos de la mayoría de precursores $\Omega 6$ y sus eicosanoides en modificar la patología alérgica, los resultados de algunos estudios son controversiales, al mostrar por ejemplo que: hijos de madres atópicas que recibieron alto contenido de $\Omega 3$ totales y elevada relación $\Omega 3:\Omega 6$ —durante su lactancia— no redujeron su riesgo de sensibilización, y que la ingesta elevada de ALA en leche de gestantes no atópicas se asoció con sensibilización en sus hijos a los 4 años de edad (OR 2.43, $p<0.05$, IC 95%; 1.01-5.88, Regresión Logística) (40).

Adicionalmente, la elevada ingesta de $\Omega 3$ totales, DHA y DPA, presentes en la leche de gestantes atópicas, no brindó efectos protectores contra el desarrollo de sensibilización en sus hijos a los 6 meses y dos años de edad, sino que pareció asociarse con el riesgo de atopía en los recién nacidos ($\Omega 3$ totales, DHA y DPA $p<0.01$, T de Student) (53). Además, la ingesta de poliinsaturados totales y $\Omega 6$ totales se asoció con incrementado riesgo de sibilancias en niños y adolescentes (PUFA totales ORadj 1.19 $p=0.04$ IC 95%; 1.05-1.35, $\Omega 6$ totales OR 1.19 $p=0.02$ IC 95%; 1.04-1.35, Regresión Logística), mientras que Linoleato mostró asociación positiva con sibilancias y asma (LA ORadj 1.20 $p=0.02$, IC 95%; 1.06-1.37) (54).

Finalmente, se reporta que la suplementación con $\Omega 3$ y $\Omega 6$ no resultó útil como estrategia primaria para reducir el riesgo de sensibilización o de enfermedades alérgicas en la infancia ($\Omega 3$ y eccema RR 1.10 $p=0.578$ IC 95%; 0.78-1.54, $\Omega 3$ y asma RR 0.81 $p=0.348$ IC 95%; 0.53-1.25, $\Omega 3$ y rinitis RR 0.80 $p=0.618$ IC 95%; 0.34-1.89, $\Omega 3$ y alergia a alimentos RR 0.51 $p=0.41$ IC 95%; 0.10-2.55, $\Omega 6$ y eccema RR 0.80 $p=0.239$ IC 95%; 0.56-1.16, Prueba de Heterogeneidad χ^2) (55). Y tampoco brindó efectos protectores contra el desarrollo de asma en niños (56) y adultos (57), ni en modificar la severidad del asma en niños (58). Resultados que requerirán un análisis más detallado del metabolo-lipidoma y de su control genético, a fin de comprender de manera integral el impacto de los

PUFA dietarios sobre los mecanismos celulares y moleculares subyacentes en la patofisiología de las alergias y así esclarecer estos hallazgos al parecer contradictorios.

Ingesta dietaria y niveles biológicos de omega-3 y 6 asociados con riesgo de desarrollar sensibilización atópica y enfermedades alérgicas

Algunos estudios señalan que la dosis y frecuencia de consumo dietario de los ácidos grasos $\Omega 6$ y en menor medida los $\Omega 3$, así como sus niveles de incorporación y biodisponibilidad celular y sistémicos, se relacionan con la sensibilización atópica, el desarrollo de síntomas y el estado de severidad de las enfermedades alérgicas en diversos grupos poblacionales (59). Mismos que hoy día nos permiten hacer una aproximación teórica a la problemática referida, mediante el análisis de los resultados descritos a la fecha, a través de las distintas etapas etáreas en el humano.

Una primera línea de evidencia surge de un estudio transversal por Beck *et al.* (60) al mostrar que al finalizar el periodo de gestación, ocurre una elevada utilización metabólica de los $\Omega 6$ totales y de araquidonato (AA) y docosatetraenoato (DTA), incluso mayor a la de $\Omega 3$ totales y de ALA, EPA y DHA, principalmente en recién nacidos en alto riesgo de atopía ($\Omega 6$ totales Mediana 16.26 $\mu\text{g}/100\mu\text{L}-1$ $p<0.01$, AA Mediana 8.32 $\mu\text{g}/100\mu\text{L}-1$ $p<0.01$, DTA Mediana 0.43 $\mu\text{g}/100\mu\text{L}-1$ $p<0.05$, U de Mann-Whitney). Un evento que sugiere la existencia de diferencias inter-individuales en el control metabólico de ambas series de lípidos, conferidas a nivel genético y/o epigenético, que pudieran traducirse en un importante factor de riesgo para el desarrollo de atopía, así como para el inicio vital más temprano de las reacciones alérgicas en individuos predispuestos (60).

En relación a lo cual, un estudio de cohorte prospectivo en población fina por Nwaru *et al.* (61) reveló que el alto consumo dietario de mantequilla y mantequillas de esparcir «ricas en grasas saturadas» y la alta relación $\Omega 6:\Omega 3$ totales, durante los primeros 8 meses de gestación en maternas no atópicas, se asoció con elevado riesgo de padecer rinitis alérgica en la descendencia a la edad de 5 años (Mantequillas HR 1.33 $p<0.05$ IC 95%; 1.03-1.71, $\Omega 6:\Omega 3$ totales HR 1.37 $p<0.05$ IC 95%; 1.07-1.77, Regresión Logística de Cox). Mientras que un elevado consumo de PUFA totales y de ALA redujo este riesgo (PUFA totales HR 0.71 $p<0.05$ IC 95%; 0.52-0.96, ALA HR 0.73 $p<0.05$ IC 95%; 0.54-0.98) (61).

Similarmente, un estudio de cohorte prospectivo por Barman *et al.* (62) muestra que individuos suecos con alergias respiratorias y eccema atópico a los 13 años de edad presentaron al nacer mayores niveles de PUFA totales,

$\Omega 3$ y $\Omega 6$ totales, DPA $\Omega 3$, DHA, AA, EDA y 22:4n-6 en fosfolípidos del suero de cordón umbilical versus controles (todos $p < 0.001$, U de Mann-Whitney), asociado positivamente con el desarrollo vital más temprano de sensibilización (Q4 PUFA totales $p = 0.002$, Q4 $\Omega 6$ totales $p = 0.043$, Q4 $\Omega 3$ totales $p = 0.067$, Curvas Kaplan-Meier) y con riesgo de sensibilización y síntomas respiratorios alérgicos en la adolescencia (PUFA y $\Omega 3$ totales $P_{trend} < 0.001$ y $\Omega 6$ totales $P_{trend} = 0.001$, Prueba de χ^2). Estos autores plantean que la exposición vital temprana a los PUFA dietarios retrasaría la maduración del sistema inmune en el infante y con ello, el desarrollo de tolerancia a antígenos inocuos, predisponiendo así al desarrollo de sensibilización y de alergias en la infancia y la adolescencia (62).

Por otro lado, Prescott *et al.* (63) en un estudio longitudinal doble-ciego placebo controlado en población australiana, describen que la suplementación con aceite de pescado rico en $\Omega 3$ totales desde la semana 20 de gestación hasta el parto, señaló un incremento en los niveles de EPA (Media \pm SD $1.33 \pm 0.52\%$, $p < 0.001$, T de Student) y DHA ($10.21 \pm 1.07\%$, $p < 0.001$), acompañado de disminución en los de AA en hematíes ($15.02 \pm 1.44\%$, $p < 0.001$) y de IL-13 (9.61 , $p = 0.025$, IC 95%; $5.46-16.93$) versus grupo placebo (AA $17.45 \pm 1.17\%$ e IL-13 26.32 IC 95%; $13.44-51.55$) en plasma sanguíneo de cordón umbilical de sus recién nacidos. Incluso, reportan que los niveles de DHA se asociaron inversamente con los de IL-13 en plasma de cordón ($p = 0.04$) (63). Estos resultados indican que la suplementación dietaria con $\Omega 3$ totales en altas dosis durante la gestación incrementaría la biodisponibilidad de los $\Omega 3$ precursores en el neonato y, con ello, modularía el nivel de síntesis de citoquinas TH2.

Además, un estudio aleatorizado-controlado por Dunstan *et al.* (64) mostró que la suplementación con aceite de pescado rico en $\Omega 3$, desde la semana 20 de gestación hasta el parto, resultó tener un mayor contenido de $\Omega 3$ (Media \pm SD $17.75 \pm 1.85\%$) y menores de $\Omega 6$ ($25.21 \pm 1.82\%$) en membranas de eritrocitos de cordón umbilical de sus neonatos versus controles ($\Omega 3$ $13.69 \pm 1.22\%$, $\Omega 6$ $29.50 \pm 1.35\%$, $p < 0.001$, t test), así como menor respuesta in vitro de IL-10 a alérgenos del gato (-0.543 , $p = 0.046$, IC 95%; -1.076 a -0.010 , Regresión Lineal) en células mononucleares de cordón. Aún más, los niveles de AA fueron positivamente correlacionados con la magnitud de las respuestas del INF- γ contra OVA ($p = 0.038$), contra Gato ($p = 0.040$) y contra PHA ($p = 0.048$), mientras que EPA fue negativamente asociado con respuestas de INF- γ a PHA ($p = 0.011$). Eventos relacionados con menor severidad de la dermatitis atópica durante el primer año de vida de la progenie (OR 0.09 , $p = 0.045$, IC 95%; $0.01-0.94$, Regresión Logística) (64).

Análogamente, Reichardt *et al.* (65) detectaron niveles más elevados de $\Omega 6$ totales ($p < 0.01$, U de Mann-Whitney),

LA ($p < 0.05$), y relación LA:ALA ($p < 0.05$) y $\Omega 6$: $\Omega 3$ totales ($p < 0.05$) en el calostro de gestantes atópicas versus no atópicas, exhibiendo asociación directa entre el incremento de $\Omega 6$ totales y LA en calostro, con los niveles séricos de IgE específicos contra la proteína de leche de vaca en niños al año de edad ($p < 0.05$). Además, en el calostro de gestantes atópicas se detectaron menores niveles de $\Omega 3$ totales y DPA $\Omega 3$, asociados con niveles altos de IgE total ($p < 0.05$) en infantes a la misma edad. Lo cual señala que la composición de PUFAs en el calostro de gestantes atópicas modifica el riesgo de sensibilización en infantes al año de edad (65).

Lo anterior correlaciona con reportes de Lumia *et al.* (66) al detectar en niños fineses alérgicos a la leche de vaca, elevados niveles séricos de LA asociados con incrementado riesgo de desarrollar asma (OR 1.23 , $p = 0.02$, IC 95%; $1.04-1.44$, Regresión Logística) y asma atópico al primer y quinto año de edad (OR 1.43 , $p = 0.01$, IC 95%; $1.08-1.89$). A su vez, elevados niveles séricos de $\Omega 6$ totales se relacionaron con riesgo de asma no atópico (OR 1.23 , $p = 0.03$, IC 95%; $1.02-1.48$), mientras que niveles elevados de EPA en suero se relacionaron con bajo riesgo de asma no atópico (OR 0.66 , $p = 0.02$, IC 95%; $0.47-0.92$). Tomados en su conjunto, estos y otros hallazgos confirman que el aporte dietario de $\Omega 6$ totales durante la lactancia materna y niñez temprana, influyen en el riesgo de sensibilización frente a la leche de vaca y subsecuentemente a desarrollo de asma atópico en la infancia.

En soporte de ello, un estudio prospectivo en población sueca por Duchén *et al.* (67) muestra que a pesar de similar régimen dietario, la leche de gestantes atópicas y de madres de niños atópicos contenían menores niveles de EPA y DHA al primer mes ($p = 0.057$) y menos EPA, DPA y DHA al tercer mes frente a madres de niños no atópicos (EPA 0.06 ± 0.03 w % vs. 0.08 ± 0.06 w % $p = 0.05$, DPA 0.12 ± 0.04 w % vs. 0.15 ± 0.08 w %, $p < 0.05$, DHA 0.20 ± 0.08 w % vs. 0.25 ± 0.02 w %, $p = 0.05$, T de Student). Incluso, la elevada relación AA:EPA en leche y suero de lactantes atópicas se asoció con incremento en los niveles de AA, DPA $\Omega 6$ y relación AA:EPA en el suero de sus hijos atópicos a los tres meses de edad, a su vez correlacionando con el desarrollo de enfermedades alérgicas a la edad de 1.5 años en su progenie (67). Hallazgos indicando que un desequilibrio en la ingesta dietaria de $\Omega 6$ y $\Omega 3$ en maternas durante la lactancia o que un metabolismo diferente ocurre entre maternas atópicas y no atópicas, que logra modificar el aporte de estas grasas al neonato y con ello, el riesgo de alergias en la infancia.

Similarmente, Johansson *et al.* (68) describieron que gestantes suecas que padecen de eccema atópico (EA) y/o alergias respiratorias (AR), a pesar de consumir con alta

frecuencia carne de pescado con $\Omega 3$, exhibieron reducidos niveles de EPA, DHA, DPA y AA, así como baja relación $\Omega 3:\Omega 6$ en leche materna y suero, acompañado de mayor relación AA:EPA en leche al primer mes post-parto (EA+AR; EPA $0.10\% \pm 0.01$ SD, DHA $0.24\% \pm 0.03$ SD, DPA $0.16\% \pm 0.01$ SD y AA $0.37\% \pm 0.02$ SD todos $p < 0.05$, AA:EPA $3.8\% \pm 0.20$ SD, n.s. AR; EPA $0.15\% \pm 0.02$ SD, DHA $0.34\% \pm 0.04$ SD y AA $0.45\% \pm 0.02$ SD todos $p < 0.05$, DPA $0.19\% \pm 0.01$ SD $p < 0.06$ y AA:EPA $3.2\% \pm 0.34$ SD $p < 0.07$. U de Mann-Whitney), comparadas a gestantes únicamente afectadas por alergias respiratorias o saludables, y quienes además consumían con menor frecuencia pescado. Lo que indica que reducidos niveles de $\Omega 3$ totales y $\Omega 6$ específicos a nivel sistémico caracterizan a gestantes atópicas independientemente de su nivel de ingesta de pescado (68), apoyando la concepción de que son las diferencias inter-individuales de tipo genético las que demarcan el metabolismo diferencial de estas grasas entre atópicos y no atópicos.

En otro estudio, Weiss *et al.* (69) observaron que la leche de gestantes atópicas —durante el primer mes postparto— contenía una proporción constante de $\Omega 6:\Omega 3$ totales y niveles estables de LTB4, LXA4, RvE1, RvD1 y 18-HEPE (un precursor de la RvE1), acompañado de disminución de AA y DHA y de un incremento progresivo en sus metabolitos hidroxilados, e.g., 12 y 15-HETE y 17-HDHA respectivamente. Señalando, que durante el periodo de lactancia, la glándula mamaria de maternas atópicas presenta una elevada utilización de precursores $\Omega 6$ y $\Omega 3$ dietarios, probablemente para mantener constantes los niveles de mediadores lipídicos pro-inflamatorios, anti y pro-resolutores de la inflamación, contribuyendo a la adecuada maduración y regulación inmune del tracto gastrointestinal y de otros tejidos en el recién nacido. Lo cual plantea que un desequilibrio en la ingesta dietaria y un metabolismo diferencial de estos lípidos en gestantes atópicas condicionaría en el infante el desarrollo de atopia y síntomas alérgicos.

Así mismo, un estudio de cohorte prospectivo por Lowe *et al.* (70) reveló que gestantes australianas con historia familiar de atopia, exhiben niveles más bajos de ambas series de lípidos en calostro que en leche madura, confirmando en esta última la presencia de niveles elevados de $\Omega 6$ y bajos de $\Omega 3$, excepto para el $\Omega 3$ DPA en ambas muestras, el cual se asoció al desarrollo de eccema atópico en infantes (OR 2.01, IC 95%; 1.17-3.45, $p=0.012$, Regresión Logística), principalmente de género femenino (OR 3.00, IC 95%; 1.57-5.72, $p=0.011$) a la edad de 2 años. Aún más, los altos niveles de $\Omega 6$ totales, a expensas de LA y dihomogamma-linolenato (DGLA) encontrados en calostro, correlacionaron positivamente con el riesgo de sufrir rinitis alérgica en infantes a los 6 y 7 años de edad ($\Omega 6$ totales Media 15.14 ± 4.89 SD, OR 1.59, IC 95%; 1.12-2.25,

$p=0.009$) (70). Dichos hallazgos indican la existencia de una relación entre el periodo de introducción dietaria de $\Omega 3$ y $\Omega 6$ y el riesgo de padecer enfermedades alérgicas en la infancia, donde resalta la asociación entre la ingesta de un $\Omega 3$ específico y riesgo sexo específico de padecer eccema atópico en la infancia.

De otro lado, Laitinen *et al.* (71) en un estudio de cohorte prospectivo en población finesa, reportaron correlación positiva entre niveles séricos de CD14 ($\rho=0.48$, $p=0.003$, correlación de Spearman) y de PGE2 ($\rho=0.60$, $p<0.001$) con los detectados en suero de sus infantes, y adicionalmente una correlación inversa entre PGE2 del suero materno con DHA ($\rho=-0.44$, $p=0.03$) y PUFA totales ($\rho=-0.43$, $p=0.04$) en el suero de infantes con eccema atópico al año de edad. Inclusive, el suero de estos últimos mostró asociación positiva entre niveles elevados de CD14 con AA y asociación inversa entre CD14 y LA. Estos datos sugieren la existencia de un evento de transferencia pasiva de CD14 de madre a hijo durante la lactancia, que favorecería el transporte de fosfolípidos, mayor liberación de precursores PUFA y síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios en el recién nacido y, con ello, la mayor producción de IgE e incremento del riesgo de sensibilización y de eccema atópico en la infancia.

Otro nivel de evidencia, aportado por Per Nafstad *et al.* (72) muestra que el consumo de pescado durante el primer año de vida reduce significativamente el riesgo de padecer rinitis alérgica a la edad de 4 años (OR 0.40, IC 95%; 0.25-0.63, $p=0.025$, Regresión Logística), no así en niños que consumieron pescado en etapas vitales posteriores (OR 1.09, IC 95%; 0.63-1.88, $p=0.065$). Empero, el riesgo de asma (OR 0.56, IC 95%; $p=0.042$) y de rinitis alérgica (OR 0.28, IC 95%; 0.15-0.52, $p=0.017$) incrementó en niños amamantados por más de seis meses y quienes consumieron pescado durante su primer año de vida, comparado con una menor duración de la lactancia materna.

Adicionalmente, Alm *et al.* (73) muestran en un estudio longitudinal en población sueca que la introducción de pescado independiente de su género y especie en la dieta antes de los 9 meses de edad protege contra la sensibilización a alérgenos inhalados (OR 31.22, IC 95%; 21.49-45.34, $p<0.001$, Análisis Multivariado) y de alimentos (OR 6.69, IC 95%; 4.67-9.57, $p<0.001$) y que asimismo, reduce el riesgo de desarrollar rinitis alérgica en niños a la edad de 4.5 años (OR 0.49, IC 95%; 0.29-0.82, $p=0.007$) (73). Resultados que sustentan la hipótesis de que el consumir pescado durante los primeros años de vida conduciría a un balance en la relación $\Omega 3:\Omega 6$, incrementando a su vez la producción de mediadores pro-resolución de la inflamación especializados (MPE) y reduciendo el riesgo de padecer enfermedades alérgicas en etapas vitales posteriores.

De forma similar, Farchi *et al.* (74) reportaron asociación positiva entre el consumir mantequilla (rica en saturados) al menos una vez por semana como aceite de cocina con riesgo de sibilancias (OR 2.19, IC 95%; 0.90-5.30, $p=0.031$, Regresión Logística) y el consumir mantequillas contenidas en salsas con síntomas de rinitis alérgica (OR 2.36, IC 95%; 1.05-5.30, $p=0.047$), así como el consumir pan con margarinas (ricas en $\Omega 6$) 1 a 2 veces por semana con riesgo de sibilancias a la edad de 6 y 7 años (OR 2.52, IC 95%; 1.25-5.09, $p=0.024$) (74).

Además, Miyake *et al.* (75) en un estudio transversal en población japonesa, describen que el consumo de PUFA totales, $\Omega 6$ totales, $\Omega 3$ totales, ALA, LA y AA se asociaron positivamente con prevalencia de eccema atópico en infantes y adolescentes (PUFA totales OR 1.26 IC 95%; 1.07-1.48 $P_{trend}=0.04$, $\Omega 3$ totales OR 1.31 IC 95%; 1.11-1.54 $P_{trend}=0.009$, $\Omega 6$ totales OR 1.26 IC 95%; 1.07-1.48 $P_{trend}=0.01$, LA OR 1.27 IC 95%; 1.08-1.49, $P_{trend}=0.01$, ALA OR 1.31 IC 95%; 1.12-1.55, $P_{trend}=0.003$), mientras que un elevado consumo de AA se asoció inversamente con prevalencia de eccema atópico (OR 0.81 IC 95%; 0.69-0.95 $P_{trend}=0.0008$) y rinoconjuntivitis alérgica (OR_{adj} 0.86, IC 95%; 0.74-0.997, $P_{trend}=0.03$) entre los 6 y 15 años de edad.

La anterior evidencia es soportada por estudios de Bolte *et al.* (76) al observar que el consumo de margarinas se asoció con sensibilización atópica (OR_{adj} 1.30, IC 95%; 1.01-1.67, $p<0.05$, Regresión Logística) y con síntomas de rinitis alérgica (OR_{adj} 1.41, IC 95%; 1.01-1.97, $p<0.05$) en población infantil general, principalmente en niños de género masculino entre los 5 y 14 años de edad (OR_{adj} 1.76, IC 95%; 1.12-2.78, $p<0.05$).

Igualmente, un estudio transversal por Tamay *et al.* (77) en población de Turquía describe asociación entre el consumo de aceite de oliva ($p<0.001$), mantequilla (OR_{adj} 1.48, IC 95%; 1.09-2.01, $p=0.000$, Regresión Logística), grasa animal (OR_{adj} 1.93, IC 95%; 1.13-3.29, $p=0.001$) y chocolates ($p=0.045$) con rinitis alérgica, mientras que el consumo de aceite de pescado (OR_{adj} 0.50, IC 95%; 0.28-0.89, $p<0.001$), carne de pescado y otros alimentos de mar (OR_{adj} 1.60, IC 95%; 1.06-2.41, $p<0.001$) durante tres o más veces por semana, resultó ser un factor protector contra la rinitis alérgica en la adolescencia.

De igual modo, Wakay *et al.* (78) detectaron asociación positiva entre el consumo dietario de $\Omega 6$ y síntomas de rinoconjuntivitis alérgica estacional en mujeres adultas de Japón. Descripciones que concuerdan con los resultados de Nagel *et al.* (79) al detectar asociación entre el elevado consumo de LA y oleato con rinitis alérgica estacional en adultos alemanes de ambos géneros; mientras que el alto

consumo de EPA se asoció inversamente con la incidencia de la enfermedad.

Además, Hoff *et al.* (59) reportaron que una elevada relación AA:EPA incrementó el riesgo de padecer rinitis alérgica en adultos alemanes de ambos géneros, mientras que los altos niveles de EPA y de ALA en biomarcadores, se asociaron inversamente con el riesgo de desarrollar sensibilización atópica (EPA OR 0.52, IC 95%; 0.30-0.90, $p=0.012$, ALA OR 0.51 IC 95%; 0.28-0.93, $p=0.014$, Regresión Logística) y rinitis alérgica (EPA OR 0.50, IC 95%; 0.24-1.03, ALA OR 0.43 IC 95%; 0.20-0.93, $P_{trend}=0.027$) en individuos menores de 40 años de edad. Aún más, Kompauer *et al.* (80) detectaron asociación positiva entre los niveles séricos de AA y síntomas de rinitis alérgica en adultos alemanes entre los 20 y 64 años de edad.

De manera similar, un estudio transversal en población alemana por Heinrich *et al.* (81) describió asociación positiva entre el elevado consumo de margarinas con fiebre del heno (OR 3.04, IC 95%; 0.95-9.73, $p=0.03$, Regresión Logística Múltiple) y de aceites vegetales con riesgo de sensibilización en hombres (OR 0.65, IC 95%; 0.36-1.16, $p=0.04$). Además, la ingesta de grasas saturadas totales (SFA), monoinsaturados totales (MUFA), oleato (OL) y palmitoleato (PL), así como la relación PUFA:SFA totales, se asociaron directamente con sensibilización en mujeres adultas (SFA OR 1.99 IC 95%; 0.89-4.46 $p=0.03$, MUFA OR 2.13 IC 95%; 0.98-4.62 $p=0.02$, OL OR 2.47 IC 95%; 1.13-5.41, $p=0.03$, PL OR 3.04 IC 95%; 1.26-7.30, $p=0.02$, PUFA:SFA totales OR 0.39 IC 95%; 0.18-0.85, $p=0.01$) (81).

Incluso, el alto consumo de grasas totales (GT), MUFA y oleato se asociaron con fiebre del heno en mujeres adultas (GT OR 4.51 IC 95%; 1.38-14.75 $p=0.05$, MUFA OR 3.04 IC 95%; 1.07-8.59 $p=0.01$, OL OR 4.99 IC 95%; 1.53-16.32 $p=0.01$, Regresión Logística Múltiple). Adicionalmente, el alto consumo de ALA (OR 0.47, IC 95%; 0.22-0.98, $p=0.04$) y la elevada relación LA:ALA y $\Omega 6$: $\Omega 3$ (LA:ALA OR 1.95 IC 95%; 0.96-3.98 $p=0.03$, $\Omega 6$: $\Omega 3$ OR 2.02 IC 95%; 0.98-4.15, $p=0.04$), se asociaron en forma negativa y positiva respectivamente con eccema atópico en mujeres (81).

Finalmente, un análisis de Rocklin *et al.* (82) indica que individuos con rinitis y asma alérgicos e historia familiar de atopia, exhiben una eficiente incorporación, biodisponibilidad celular y sistémica, y elevada utilización metabólica de los $\Omega 6$ AA y LA en linfocitos, pero a su vez, presentan defectos ya sea en el transporte, la incorporación, biodisponibilidad y/o utilización metabólica de precursores $\Omega 6$ en monocitos, un evento no observado en individuos no atópicos. Esto se traduciría en un factor de riesgo para el desarrollo

de sensibilización, síntomas y mayor severidad de las enfermedades alérgicas en individuos atópicos, posiblemente relacionados con defectos en la desaturación y/o elongación de precursores $\Omega 6$ en células del linaje mieloide y/o con una mayor actividad funcional de las desaturasas y elongasas en linfocitos de individuos atópicos (82).

Discusión y conclusiones

Estudios epidemiológicos indican que la elevada ingesta dietaria de ácidos grasos $\Omega 6$ totales y específicos, en cualquier etapa vital, se asocian con el desarrollo, la severidad y el incremento de la prevalencia del asma atópico y la rinitis alérgica en distintos grupos étnicos y poblacionales, sustentado la hipótesis de las grasas. Un evento que a su vez se traduce en un importante factor de riesgo en individuos con historia familiar de atopia.

Sin embargo, se ha descrito que la ingesta dietaria y/o suplementación con ácidos grasos $\Omega 6$ totales y específicos —en altas dosis y durante tiempo prolongado— ha mostrado prevenir y atenuar el desarrollo y severidad de la dermatitis atópica en el adulto, mientras que su introducción durante la gestación e infancia temprana, se relacionan con incrementado riesgo de padecer eccema atópico en la infancia y adultez. Por lo cual, se requieren investigaciones encaminadas a definir el periodo de ventana nutricional óptimo para la introducción oportuna de los $\Omega 6$, a fin de prevenir eficazmente los síntomas asociados a sensibilización y el desarrollo de alergias.

Por su parte, estudios epidemiológicos señalan que la ingesta frecuente y en altas dosis de los ácidos grasos $\Omega 3$ totales y específicos, contenidos en la carne y el aceite de pescado durante cualquier etapa vital, muestran ser útiles en prevenir y reducir significativamente los síntomas asociados a sensibilización atópica y la severidad clínica de las enfermedades alérgicas, i.e.: asma, rinitis y dermatitis, en distintos grupos étnicos y poblacionales. No obstante, resta por definir si la suplementación con los $\Omega 3$ contenidos en el aceite y la carne de pescado, así como en otros alimentos, pudiera ser viable como esquema de tratamiento y/o como terapia adyuvante a fin de prevenir, atenuar o resolver la inflamación durante las reacciones alérgicas in vivo en el humano.

Los efectos benéficos de consumir ácidos grasos $\Omega 3$ totales y específicos en la dieta sobre las alergias son verificados a nivel experimental, principalmente en modelos murinos de asma alérgico y dermatitis atópica, al demostrar múltiples y potentes efectos directos de los precursores $\Omega 3$ dietarios sobre el estado inflamatorio, e indirectos, mediados por la generación in vivo y modos de acción de sus metabolitos pro-resolución de la inflamación especializados (MPE), actuando a nivel

celular y molecular sobre los órganos blanco de la respuesta inmune de tipo alérgico (31).

Se describe además, que la mayoría de los $\Omega 3$ y algunos de los $\Omega 6$ dietarios, así como varios de sus metabolitos derivados representan un enorme potencial inmunomodulador en la prevención y tratamiento farmacológico de los trastornos inmunitarios alérgicos. No obstante, aún se requieren estudios experimentales que diluciden la interrelación temporal y las dosis efectivas de estos mediadores de contra-regulación inflamatoria, durante las reacciones alérgicas in vivo, conducentes a comprender y definir el tiempo específico de intervenciones terapéuticas eficaces.

Adicional a lo anterior, se aprecia el hecho que sujetos atópicos metabolizan de manera distinta los PUFA dietarios a favor de una mayor síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios derivados de los $\Omega 6$ linoleato y araquidonato (83, 84) y que, paralelo a ello, presentan defectos en la generación de mediadores de contra-regulación inflamatoria derivados de los $\Omega 3$ (85) e incluso de los $\Omega 6$ (86), con lo cual, se da una mayor severidad clínica en los primeros, no así en sujetos no atópicos.

Se piensa que este metabolismo diferencial de los PUFA $\Omega 3$ y $\Omega 6$ entre atópicos y no atópicos, estaría determinado por diferencias inter-individuales de tipo genético y/o epigenético, que a su vez, serían responsables de los resultados aparentemente contradictorios de algunos estudios epidemiológicos referidos a esta temática. Lo que plantea como necesidad apremiante, el investigar y correlacionar cómo influyen este tipo de diferencias en la mayor o menor tasa metabólica de estos lípidos y entender de manera integral, cómo impacta esta interrelación el inicio, desarrollo, severidad y prevalencia de las enfermedades alérgicas.

Es necesario anotar que no se encontró evidencia experimental que sustente los efectos benéficos de los $\Omega 3$ y de sus metabolitos en la rinoconjuntivitis alérgica y que brinden validez adicional a la hipótesis de las grasas. Tampoco se encontraron estudios experimentales que demuestren los efectos pro-alérgicos directos del $\Omega 6$ araquidonato o de sus precursores a nivel de la patofisiología celular o molecular. Entonces, a nuestro entender los efectos pro-alérgicos asociados a estos últimos, dependerán de la generación y modos de acción in vivo de sus eicosanoides derivados.

Finalmente, los estudios epidemiológicos describen una relación poco clara entre los niveles de ingesta dietaria y en biomarcadores de los ácidos grasos monoinsaturados, saturados y de cadena corta, y su papel en las patologías alérgicas. Además, se apreció que existen pocos estudios experimentales que evalúen los efectos de estas grasas

dietarias en células y órganos blanco de la respuesta alérgica y mucho menos durante las reacciones alérgicas in vivo. A pesar de ello, los hallazgos existentes a la fecha, a nivel celular y molecular, sugieren que estos lípidos propiciarían el desarrollo de reacciones alérgicas. Tópicos que requerirán un mayor y mejor abordaje experimental por parte de inmunólogos y alergólogos, a fin de esclarecer sus mecanismos subyacentes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Universidad de Cartagena.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO-White Book on Allergy: World Allergy Organization [Internet]; 2011-2012 [cited 2015 may 12]. Available from: <http://goo.gl/CkOZOB>.
2. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* [Internet]. 1998 [cited 2015 may 12];351(9111):1225-32. doi: <http://doi.org/bqg95t>.
3. Maziak W, Benrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase II surveys in Münster, Germany. *Allergy* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 12];58(7):572-9. doi: <http://doi.org/drc8n3>.
4. Isolauri E, Huurre A, Salminen S, Impivaara O. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 12];34(7):1007-10. doi: <http://doi.org/c8kg78>.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* [Internet]. 2006 [cited 2015 may 12];368(9537):733-43. doi: <http://doi.org/cw6jbm>.
6. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. White Book on Allergy: Update 2013: World Allergy Organization (WAO) [Internet]; 2013 [cited 2015 may 12]. Available from: <http://goo.gl/sZ9Sii>.
7. Lötvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2015 may 12];129(4):904-5. doi: <http://doi.org/f2gkd3>.
8. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 12];41(2):73-85. doi: <http://doi.org/f2h5xh>.
9. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2012 [cited 2015 may 13];12:17. doi: <http://doi.org/4m9>.
10. Penaranda A, Aristizabal G, García E, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE. Rhinoconjunctivitis prevalence and associated factors in school children aged 6-7 and 13-14 years old in Bogota, Colombia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012 [cited 2015 may 13];76(4):530-5. doi: <http://doi.org/fx9zqr>.
11. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia- a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 11];93(6):568-74. doi: <http://doi.org/fjp38v>.
12. Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*. 1992;68(6):525-9. [cited 2015 may 13].
13. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 14];113(3):373-9. doi: <http://doi.org/cbrt77>.
14. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organization Journal* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];6(3):1-18. doi: <http://doi.org/4nb>.
15. Vlaski E, Lawson JA. Urban-rural differences in asthma prevalence among young adolescents: The role of behavioural and environmental factors. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2014 [cited 2015 may 14];43(2):131-41. doi: <http://doi.org/f26n4m>.
16. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Allergy and hypersensitivity* [Internet]. 2001 [cited 2015 may 15];13:701-8. Available from: <http://goo.gl/XSvF8R>.
17. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory non communicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];131(1):23-30. doi: <http://doi.org/f2gf6s>.
18. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 14];2(2):223-32. doi: <http://doi.org/cvjmw4>.
19. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [cited 2015 may 15];26(5):667-76. doi: <http://doi.org/4nc>.
20. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2002 [cited 2015 may 15];110(3):349-56. doi: <http://doi.org/ddtftb6>.
21. West CE, D'Vaz N, Prescott SL. Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance. *Curr Allergy*

- Asthma Rep* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 11];11(4):325-33. doi: <http://doi.org/fmzktz>.
22. **Devereux G, Seaton A.** Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 [cited 2015 may 11];115(6):1109-17. doi: <http://doi.org/dfpkb7>.
 23. **Sohi DK, Warner JO.** Understanding allergy. *Paediatrics and Child Health* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];18(7):301-8. doi: <http://doi.org/b9jdkh>.
 24. **EllwoodP, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF.** Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* [Internet]. 2001 [cited 2015 may 14];17(3):436-43. doi: <http://doi.org/d4z8jc>.
 25. **Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda-Rojas JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M.** Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];152(6):823-8. doi: <http://doi.org/bm7r24>.
 26. **Hyponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al.** Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 14];1037:84-95. doi: <http://doi.org/bmwwcg>.
 27. **Black PN, Sharpe S.** Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Resp J* [Internet]. 1997 [cited 2015 may 14];10(1):6-12. doi: <http://doi.org/dj2n4z>.
 28. **Arab L.** Biomarkers of Fat and Fatty Acid Intake. *J Nutr* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];133:925S-32S. Available from: <http://goo.gl/K2T4Bf>.
 29. **Calder PC.** The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];79(3-5):101-8. doi: <http://doi.org/dqcvw4>.
 30. **Sala-Vila A, Miles EA, Calder PC.** Fatty acid composition abnormalities in atopic disease: evidence explored and role in the disease process examined. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];38(9):1432-50. doi: <http://doi.org/fbv9xk>.
 31. **Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN.** Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* [Internet]. 2014 [cited 2015 may 14];40(3):315-27. Available from: <http://goo.gl/BZmUKd>.
 32. **Fritsche K.** Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2006 [cited 2015 may 14];26:45-73. doi: <http://doi.org/d6b864>.
 33. **Lack G.** Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];121(6):1331-6. doi: <http://doi.org/bw5snq>.
 34. **Lumia M, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Erkkola M, Uusitalo L, et al.** Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 14];22(8):827-35. doi: <http://doi.org/b5hjrj>.
 35. **Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M.** Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];23(11):674-80. doi: <http://doi.org/4nf>.
 36. **Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y.** Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Thorax* [Internet]. 2009 [cited 2015 may 14];64(9):815-21. doi: <http://doi.org/fwq425>.
 37. **Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, et al.** Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the childhood asthma prevention study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];111(1):162-8. doi: <http://doi.org/dtqg6m>.
 38. **Jarvinen KM, Sicherer SH.** Fish Consumption During the First Year of Life and Development of Allergic Diseases During Childhood. *Pediatrics* [Internet]. 2007 [cited 2015 may 14];120(Suppl3):S109. doi: <http://doi.org/cf749z>.
 39. **Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, et al.** Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];88(1):167-75. Available from: <http://goo.gl/OIuBvU>.
 40. **Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, Tabak C, de Jongste JC, Gerritsen J, et al.** Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006 [cited 2015 may 14];117(2):440-7. doi: <http://doi.org/dtn6sv>.
 41. **Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA, Lindley MR.** Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];168(10):1181-9. doi: <http://doi.org/cszbbt>.
 42. **Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD.** Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* [Internet]. 2006 [cited 2015 may 14];129(1):39-49. doi: <http://doi.org/fp3qms>.
 43. **Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose M, Lieb A, Sommerer P, et al.** Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Asthma after Low-Dose Allergen Challenge. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];148(4):321-9. doi: <http://doi.org/bgsqgtg>.
 44. **Kitz R, Rose MA, Schubert R, Beermann C, Kaufmann A, Bohles HJ, et al.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids and bronchial inflammation in grass pollen allergy after allergen challenge. *Respir Med* [Internet]. 2010 [cited 2015 may 14];104(12):1793-8. doi: <http://doi.org/bvngmg7>.
 45. **Simon D, Eng PA, Borelli S, Kagi R, Zimmermann C, Zahner C, et al.** Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther* [Internet]. 2014 [cited 2015 may 14];31(2):180-8. doi: <http://doi.org/4ng>.
 46. **Bilal S, Haworth O, Wu L, Weylandt KH, Levy BD, Kang JX.** Fat-1 transgenic mice with elevated omega-3 fatty acids

- are protected from allergic airway responses. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 14];1812(9):1164-9. doi: <http://doi.org/dc2r3h>.
47. Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, *et al*. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 13];367(2):509-15. doi: <http://doi.org/b82q52>.
 48. Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Ono A, Koga Y, *et al*. Protective effect of resolvin E1 on the development of asthmatic airway inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010 [cited 2015 may 14];400(1):128-33. doi: <http://doi.org/fvwnx7>.
 49. Haworth O, Cernadas M, Yang R, Serhan CN, Levy BD. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 13];9(8):873-9. doi: <http://doi.org/ddv4p9>.
 50. Kim TH, Kim GD, Jin YH, Park YS, Park CS. Omega-3 fatty acid-derived mediator, Resolvin E1, ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2015 may 14];14(4):384-91. doi: <http://doi.org/4nj>.
 51. Park BK, Park S, Park JB, Park MC, Min TS, Jin M. Omega-3 fatty acids suppress Th2-associated cytokine gene expressions and GATA transcription factors in mast cells. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];24(5):868-76. doi: <http://doi.org/4nk>.
 52. Jaudszus A, Krokowski M, Möckel P, Darcan Y, Avagyan A, Matricardi P, *et al*. Cis-9,trans-11-Conjugated Linoleic Acid Inhibits Allergic Sensitization and Airway Inflammation via a PPAR γ -Related Mechanism in Mice. *Journal Nutr* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];138(7):1336-42. Available from: <http://goo.gl/kIB0sn>.
 53. Stoney RM, Woods RK, Hosking CS, Hill DJ, Abramson MJ, Thien FC. Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 14];34(2):194-200. doi: <http://doi.org/b92q2p>.
 54. Miyake Y, Sasaki S, Arakawa M, Tanaka K, Murakami K, Ohya Y. Fatty acid intake and asthma symptoms in Japanese children: the Ryukyus Child Health Study. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];38(10):1644-50. doi: <http://doi.org/fvwwbr>.
 55. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* [Internet]. 2009 [cited 2015 may 14];64(6):840-8. doi: <http://doi.org/cgd55z>.
 56. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mahrshahi S, Leeder SR, Oddy W, *et al*. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 [cited 2015 may 14];119(6):1438-44. doi: <http://doi.org/d5xzgz>.
 57. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, *et al*. The relation between dietary intake of individual fatty acids, FEV1 and respiratory disease in Dutch adults. *Thorax* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];63(3):208-14. doi: <http://doi.org/c3czza>.
 58. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, *et al*. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* [Internet]. 1998 [cited 2015 may 14];11(2):361-5. doi: <http://doi.org/fjfkx>.
 59. Hoff S, Seiler H, Heinrich J, Kompauer I, Nieters A, Becker N, *et al*. Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2015 may 14];59(9):1071-80. doi: <http://doi.org/cphs43>.
 60. Beck M, Zelczak G, Lentze MJ. Abnormal fatty acid composition in umbilical cord blood of infants at high risk of atopic disease. *Acta Paediatr* [Internet]. 2000 [cited 2015 may 14];89(3):279-84. doi: <http://doi.org/btfqrx>.
 61. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Kaila M, *et al*. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *Br J Nutr* [Internet]. 2012 [cited 2015 may 14];108(4):720-32. doi: <http://doi.org/fvjsbg>.
 62. Barman M, Johansson S, Hesselmar B, Wold AE, Sandberg AS, Sandin A. High levels of both n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in cord serum phospholipids predict allergy development. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];8(7):e67920. doi: <http://doi.org/f22k3x>.
 63. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, *et al*. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];33:442-6. doi: <http://doi.org/bstzn6>.
 64. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, *et al*. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];112(6):1178-84. doi: <http://doi.org/dm5c8r>.
 65. Reichardt P, Müller D, Posselt U, Vorberg B, Diez U, Schlink U, *et al*. Fatty acids in colostrum from mothers of children at high risk of atopy in relation to clinical and laboratory signs of allergy in the first year of life. *Allergy* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 14];59(4):394-400. doi: <http://doi.org/b93jvw>.
 66. Lumia M, Luukkainen P, Takkinen HM, Kaila M, Nwaru BI, Nevalainen J, *et al*. Cow's milk allergy and the association between fatty acids and childhood asthma risk. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2015 may 14];134(2):488-90. doi: <http://doi.org/f2tdxw>.
 67. Duchén K, Casas R, Fageras-Bottcher M, Yu G, Björkstén B. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2000 [cited 2015 may 14];11(1):29-39. doi: <http://doi.org/d9btwk>.
 68. Johansson S, Wold AE, Sandberg AS. Low breast milk levels of long-chain n-3 fatty acids in allergic women, despite frequent fish intake. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 14];41(4):505-15. doi: <http://doi.org/fwg2tk>.

69. Weiss GA, Troxler H, Klinke G, Rogler D, Braegger C, Hersberger M. High levels of anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators lipoxins and resolvins and declining docosahexaenoic acid levels in human milk during the first month of lactation. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];12(1):1-12. doi: <http://doi.org/bttwc9>.
70. Lowe AJ, Thien FC, Stoney RM, Bennett CM, Hosking CS, Hill DJ, et al. Associations between fatty acids in colostrum and breast milk and risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2008 [cited 2015 may 14];38(11):1745-51. doi: <http://doi.org/bbdn36>.
71. Laitinen K, Hoppu U, Hamalainen M, Linderborg K, Moilanen E, Isolauri E. Breast milk fatty acids may link innate and adaptive immune regulation: analysis of soluble CD14, prostaglandin E2, and fatty acids. *Pediatr Res* [Internet]. 2006 [cited 2015 may 14];59(5):723-7. doi: <http://doi.org/csc8rp>.
72. Nafstad P, Nystad W, Magnus P, Jaakkola JJK. Asthma and Allergic Rhinitis at 4 Years of Age in Relation to Fish Consumption in Infancy. *J Asthma* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];40(4):343-8. doi: <http://doi.org/dh55hh>.
73. Alm B, Goksör E, Thengilsdottir H, Pettersson R, Möllborg P, Norvenius G, et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 14];22(4):398-404. doi: <http://doi.org/dh55hh>.
74. Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C, et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];22(5):772-80. doi: <http://doi.org/bq9hs6>.
75. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Arakawa M. Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: the Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2015 may 14];11:358. doi: <http://doi.org/dj5c53>.
76. Gabriele Bolte CF, Bernd Hoelscher, Ines Meyer, Matthias Wjst, Joachim Heinrich. Margarine Consumption and allergy in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:277-9.
77. Tamay Z, Akcay A, Ergin A, Guler N. Effects of dietary habits and risk factors on allergic rhinitis prevalence among Turkish adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];77(9):1416-23. doi: <http://doi.org/f2wt2w>.
78. Wakai K, Okamoto K, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y. Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis and Fatty Acid Intake: A Cross-Sectional Study in Japan. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2001 [cited 2015 may 14];11(1):59-64. doi: <http://doi.org/b5zkip>.
79. Nagel G, Nieters A, Becker N, Linseisen J. The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy* [Internet]. 2003 [cited 2015 may 14];58(12):1277-84. doi: <http://doi.org/czgdvm>.
80. Kompauer I, Demmelmair H, Koletzko B, Bolte G, Linseisen J, Heinrich J. Association of fatty acids in serum phospholipids with hay fever, specific and total immunoglobulin E. *Br J Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2015 may 14];93(4):529-35. doi: <http://doi.org/cq5j33>.
81. Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winklerz G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* [Internet]. 2004 [cited 2015 may 14];23(4):575-82. doi: <http://doi.org/fr8kjq>.
82. Rocklin RE, Thistle L, Gallant L, Manku MS, Horrobin D. Altered Arachidonic Acid Content in Polymorphonuclear and Mononuclear Cells from Patients with Allergic Rhinitis and/or Asthma. *Lipids* [Internet]. 1986 [cited 2015 may 14];21(1):17-20. doi: <http://doi.org/cdt7mr>.
83. Bhavsar PK, Levy BD, Hew MJ, Pfeffer MA, Kazani S, Israel E, et al. Corticosteroid suppression of lipoxin A4 and leukotriene B4 from alveolar macrophages in severe asthma. *Respir Res* [Internet]. 2010 [cited 2015 may 14];11:71. doi: <http://doi.org/b3s2cb>.
84. Mihaly J, Gericke J, Torocsik D, Gaspar K, Szegedi A, Ruhl R. Reduced lipoxigenase and cyclooxygenase mediated signaling in PBMC of atopic dermatitis patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];107:35-42. doi: <http://doi.org/4nn>.
85. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R, Isobe Y, Niimi K, Takamiya, Takihara T, et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2015 may 14];131(2):353-60. doi: <http://doi.org/f2ghsx>.
86. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E, et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 [cited 2015 may 14];172(7):824-30. doi: <http://doi.org/dgcvrr>.