

TÍTULO: ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LAS LESIONES DEPORTIVAS. ¿UNA POSIBLE AYUDA TERAPÉUTICA?

AUTORES

José Antonio Villegas García
María Teresa Martínez Rocamora
Francisco Javier López Román
Ana Belén Martínez González
Antonio José Luque Rubia

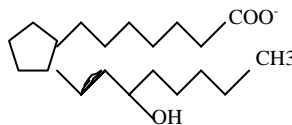
CENTRO DE TRABAJO

Cátedra de Fisiología del Ejercicio
Universidad Católica de Murcia

Procesos tan dispares como la broncoconstricción que se produce en esfuerzos aerobios extenuantes, o las tendinitis, comienzan a tratarse con ácidos grasos Omega3. ¿En que puede basarse esta nueva manipulación dietética?. ¿Tiene rigor?.

Bien, en realidad se trata de actuar ante un mecanismo común a estas patologías, que es la inflamación. La inflamación es positiva, porque se repara el tejido dañado, no obstante, en todo proceso inflamatorio se destruyen células vivas por leucocitos polimorfonucleares, además los macrófagos activan radicales libres, que provocan destrucción de tejido. A partir de cierto punto, por ésto, no es conveniente que se mantenga la inflamación, y recurrimos a fármacos antiinflamatorios (esteroideos o no esteroideos).

Estos fármacos se caracterizan por inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG). Las familias de prostaglandinas se sintetizan a partir de ácidos grasos insaturados en casi todas las células. La cantidad diaria sintetizada es de alrededor de 1 mg, poseen efectos a muy bajas concentraciones y se inactivan rápidamente en pulmón. Tienen efectos muy diversos, desde la contracción del músculo liso, disminución de la presión sanguínea a una participación importante en los procesos inflamatorios. Todas derivan del ácido 15-hidroxi- Δ^{13} (trans)-prostanoico



Pues bien, los derivados de estos ácidos insaturados tienen distintas propiedades, de modo que las PG que derivan del ácido araquidónico (AA) son las de las series 2 y 4 es decir, las que participan en reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad. Las que derivan del ácido eicosapentanoico (EPA), por el contrario, son de las series 3 y 5, con poca o nula acción inflamatoria, y con función reguladora de la agregación plaquetaria.

La ciclooxigenasa (COX) es la que regula la síntesis de las PG. Se han identificado dos isoformas COX-1 y COX-2. La COX-2 es la precursora del tromboxano A₂, prostaciclina y PGD₂, PGE₂, PGF_{2α} etc. La COX-1 se expresa en la mayoría de las células de los tejidos, mientras que la COX-2 está ausente, aunque es muy fácilmente inducible como respuesta a estímulos inflamatorios (Tapiero H et al 2002). (Fig. 1)

TABLA I. ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

Nomenclatura	Nombre del ácido graso	Abreviatura	Identificación
OMEGA3	Linolénico	ALN	C _{18:3}
	Eicosapentanoico	EPA	C _{20:5}
	Docosahexaenoico	DHA	C _{22:6}
OMEGA6	Linoleico	AL	C _{18:2}
	Araquidónico	AA	C _{20:4}

TABLA II. FORMULACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS MAS IMPORTANTES EN NUTRICIÓN HUMANA

Nombre		Fórmula química
Mirístico (saturado)	C ₁₄	CH ₃ —(CH ₂) ₁₂ —COOH
Palmítico (saturado)	C ₁₆	CH ₃ —(CH ₂) ₁₄ —COOH
Oleico (monoinsaturado)	C _{18:1}	CH ₃ —(CH ₂) ₇ —CH=CH—(CH ₂) ₇ —COOH
Linoleico (poliinsaturado)	C _{18:2}	CH ₃ —(CH ₂) ₄ —CH=CH—CH ₂ —CH=CH—(CH ₂) ₇ —COOH
Linolénico (poliinsaturado)	C _{18:3}	CH ₃ —(CH ₂ —CH=CH) ₃ —(CH ₂) ₇ —COOH
Araquidónico (poliinsaturado)	C _{20:4}	CH ₃ —(CH ₂) ₃ —(CH ₂ —CH=CH) ₄ —(CH ₂) ₃ —COOH

La digestión de las grasas se realiza en el intestino delgado, donde los triacilgliceroles de la grasa de la comida se transforman en diacilgliceroles, monoacilgliceroles y ácidos grasos por la lipasa pancreática. La secreción pancreática contiene esterases que degradan los fosfolípidos (el enzima catalizador es la fosfolipasa A₂, que se sintetiza en el páncreas como proenzima y se activa en el intestino por la tripsina).

Nuestro organismo puede sintetizar la mayoría de los ácidos grasos a partir del acetil coenzima A procedente de los carbohidratos mediante un complejo multienzimático denominado sintetasa de ácidos grasos (Fig. 3). Además, tenemos sistemas de elongación de cadena de ácidos grasos, que permiten aumentar los carbonos hasta 18 en el caso de los saturados y hasta 24 en los insaturados, y sistemas para introducir dobles enlaces mediante las desaturasas de ácidos grasos. Sin embargo, no se pueden introducir dobles enlaces en posiciones posteriores al C₉. Pues bien, algunas biomoléculas de gran importancia para el organismo como las prostaglandinas y tromboxanos derivan de ácidos grasos que no pueden sintetizarse y hay que incorporarlos, por tanto, en la alimentación (Tabla III).

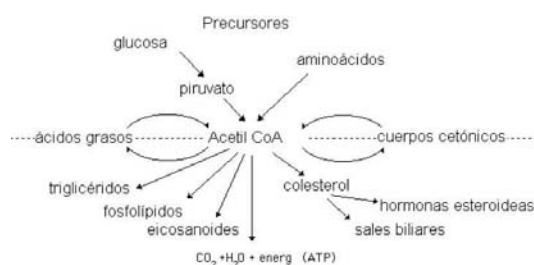


Figura 3

TABLA III. ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

Denominación	Nombre	Nomenclatura	Peso molecular	MP°C
9,12-octadecadienoico	linoleico	18:2(n-6)	280.4	-5
6,9,12-octadecatrienoico	γ -linolénico	18:3(n-6)	278.4	
8,11,14-eicosatrienoico	dihomo- γ -linolénico	20:3(n-6)	306.5	
5,8,11,14-eicosatetraenoico	araquidónico	20:4(n-6)	304.5	-50
9,12,15-octadecatrienoico	α -linolénico	18:3(n-3)	278.4	-11
5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	EPA	20:5(n-3)	302.5	-54
7,10,13,16,19-docosapentaenoico	DPA	22:5(n-3)	330.6	
4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico	DHA	22:6(n-3)	328.6	-44

El organismo humano puede sintetizar los ácidos grasos de la familia Omega-9, pero no puede sintetizar los de la familia Omega-6 u Omega-3. Entre ellos está el linoleico, el araquidónico y el linolénico. Los vegetales en cambio, pueden sintetizar los de la familia Omega-6 y algunos de ellos (especialmente las algas marinas microscópicas), pueden sintetizar la familia Omega-3. Los peces, por ejemplo, acumulan Omega-6 y Omega-3 y lo hacen a partir del plancton marino que consumen.

Sabemos que el contenido y características del fosfolípido presente en las distintas membranas de las diversas células del organismo varía en función de las necesidades de cada órgano. De esta forma, cada fosfolípido, dependiendo de su estructura, tiene unas propiedades físico-químicas concretas que, al formar parte de la membrana, trasfiere a ésta. Según cuál sea el componente que predomine, la membrana será más o menos fluida, más o menos permeable a tal o cual sustancia, y sus movimientos serán más o menos fáciles (Fig. 4). Por ello, hay que reseñar la importancia del porcentaje en que cada lípido se halla en la membrana, porcentaje que viene predeterminado genéticamente. Pues bien, en términos generales podemos decir que no hay una previsión genética sobre el ácido graso concreto que debe ocupar cada posición en cada uno de los fosfolípidos de la membrana lipídica, sino que sólo existe una generalidad sobre las características globales que deben tener. El hecho de cuál es el ácido graso individual que ocupe cada posición depende en gran medida de la dieta.

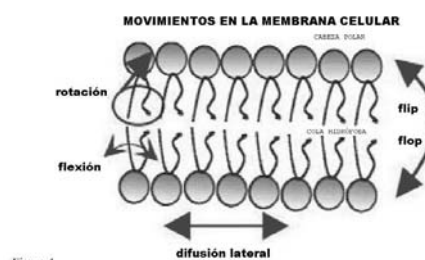
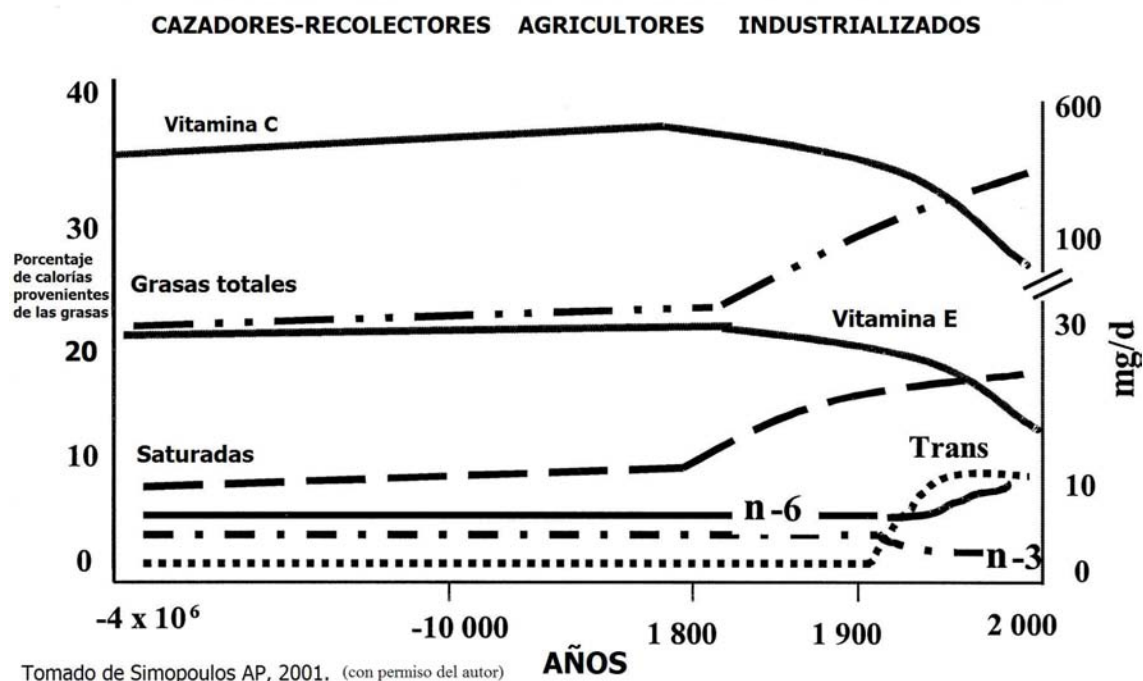


Figura 4

Si la dieta interviene de manera importante en las propiedades de las membranas, las alteraciones drásticas en ella deberían, por tanto, tener una incidencia directa en muchas patologías (cardiopatía isquémica, diabetes, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma, nefropatía IgA, depresión y, en general, muchas patologías inflamatorias). Pues bien, solo hay que hacer una búsqueda bibliográfica para ver que es así (Li D 2003).

2.- MODIFICACIONES EN LA INGESTA DE GRASAS CON LA INDUSTRIALIZACIÓN

Las alteraciones en la dieta provienen del súbito cambio sufrido por nuestra especie, que de ser cazadores recolectores durante miles de años, ha pasado a ser una sociedad sedentaria industrializada. Es decir, que tras salir de un nicho ecológico muy reducido en las orillas del mar del este de Africa, alimentándonos de peces, vegetales, animales salvajes y frutas (una alimentación rica en ácidos grasos Omega3 (Crawford MA, 1990)), hemos pasado a alimentarnos de animales de granja criados con pienso, cereales y leguminosas cultivados, lácteos y alimentos procesados (una alimentación rica en Omega6 y grasas saturadas) (Fig. 5). Un cambio brutal para una especie que no ha tenido tiempo de modificar su información genética y que, por tanto, sigue necesitada de una ingesta alta de Omega3 (Simopoulos AP et al. 2001).



La forma más clara de verificar esta hipótesis sería estudiar la salud de una población que hubiera pasado rápidamente de un tipo de alimentación paleolítico a una alimentación cercana a la de cualquier país industrializado. Esto se ha hecho analizando en una revisión exhaustiva las publicaciones en los índices de revistas médicas, en los últimos dieciséis años, con las palabras clave: ártico, circumpolar, dieta, Omega3, trastornos afectivos estacionales y suicidio. Además se han añadido los archivos de la Universidad de Alaska y publicaciones no disponibles en formato electrónico. El resultado es un incremento notable de los enfermedades con sustrato inflamatorio en las poblaciones del círculo polar ártico cuya dieta ha pasado en pocos años de una ingesta muy alta en ácidos grasos Omega3 a una dieta occidentalizada. (McGrath-Hanna NK et al. 2003).

3.- BENEFICIOS EN LA INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA3

Bueno, pues esto es la teoría. Hemos cambiado nuestra dieta sin tener tiempo para adaptarnos, esto es un hecho. Los cambios de esta dieta afectan en gran medida al tipo

de grasa consumida, y en poblaciones que han sufrido este cambio en una sola generación el índice de enfermedades con sustrato inflamatorio ha aumentado drásticamente. También conocemos la posible explicación bioquímica: alteraciones en los fosfolípidos de la membrana celular y de los precursores de PG podrían dar lugar a la formación mayoritaria de PG inflamatorias. Hay que añadir que a los efectos sobre la cascada de mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico, la suplementación con Omega3 tiene efectos diferentes y suplementarios, ya que se ha comprobado que actúan sobre citoquinas pro-inflamatorias alterando la expresión de algunos genes (Fig. 6). La acción antiinflamatoria podría deberse al antagonismo con los derivados del AA o directamente generando una señal intracelular que activaría un factor de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFB), o a ambos. En este sentido, hay estudios recientes en los que se comprueba que los Omega3 pueden regular a la baja la actividad del NFB, mejorando los síntomas de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o el asma (Calder PC 2002).

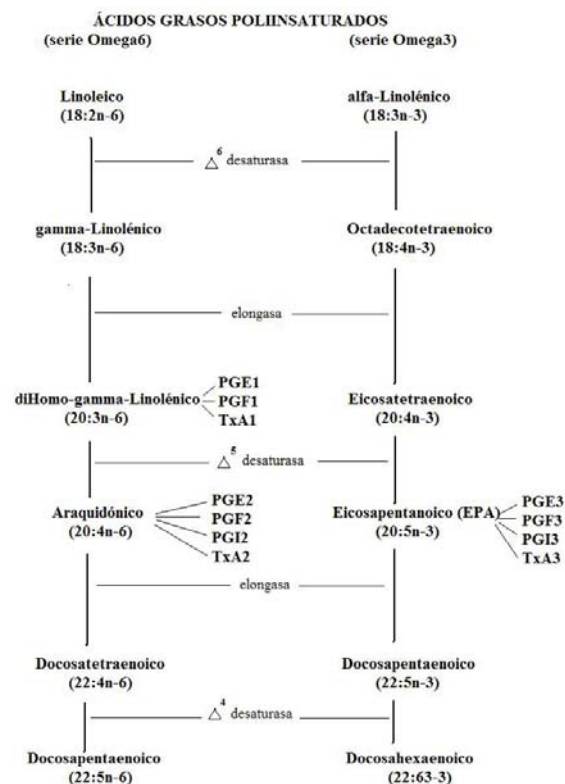


Figura 6

Tomado de Hornych A et al. 2002

Otras propiedades beneficiosas de los Omega3 incluyen la disminución de triglicéridos plasmáticos y de la agregación plaquetaria, así como un cambio en el equilibrio en el balance de eicosanoides a favor de los vasodilatadores. Además, reducen la excitación de los miocitos y la presión arterial en respuesta a estímulos hormonales (Weber C et al. 1995)

Respondamos a las preguntas que nos hacíamos al comienzo

1ª.- Los ácidos grasos ingeridos deben llegar a las membranas y lugares donde se ejercen las acciones fisiológicas. Esto debe constatarse por métodos directos o indirectos si éstos últimos no son posibles.

En un excelente trabajo Kim HK y Choi H, estudiaron en ratas a las que se suministró cinco dietas distintas en cuanto a su proporción y tipos de grasas, midiendo posteriormente los niveles postprandiales de lípidos y su composición en las membranas de los hepatocitos.

- dieta 1: exenta de grasas
- dieta 2: se le añadía un 10% (del peso) en grasa de aceite de maíz
- dieta 3: se le añadía un 10% (del peso) en grasa de ternera
- dieta 4: se le añadía un 10% (del peso) en grasa de aceite de perilla (*Perilla frutescens*) con una relación Omega3/Omega6 de 3/1.
- dieta 5: se le añadía un 10% (del peso) en grasa de pescado

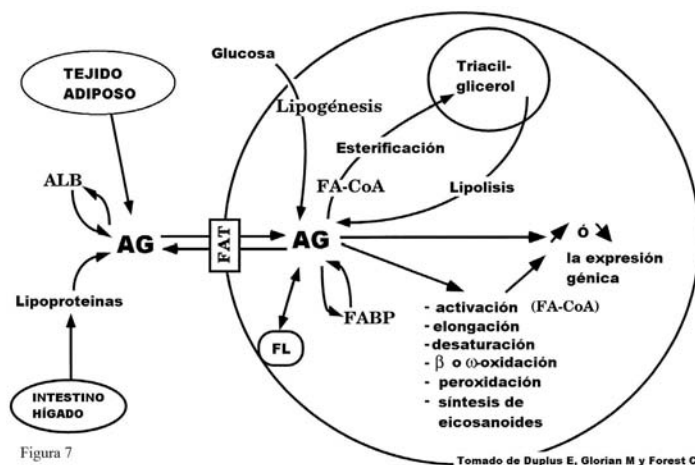
En la investigación se trataron grupos de ratas durante 4 semanas y otras durante 4 días para observar los efectos según el tiempo de alimentación.

La primera constatación es que los lípidos plasmáticos variaban según la grasa ingerida. Los triglicéridos plasmáticos y hepáticos y el colesterol total disminuyeron en las 4 y 5 respecto a las 2 y 3. La composición de los ácidos grasos de la membrana de los hepatocitos se adaptó a los cambios nutricionales. La composición de ácidos grasos en las ratas de la dieta 3 era fundamentalmente mayoritaria en palmítico, esteárico y oleico. En las de la dieta 2, linoleico y araquidónico, en la 4 alfa-linolénico y EPA, y en la 5, palmítico y DHA.

Ambos experimentos, tanto el de 4 semanas de alimentación como el de 4 días presentaron resultados similares. Además, los niveles de lípidos totales hepáticos, se correlacionaron negativamente con los contenidos en DHA y EPA.

En la figura 7 se representa el camino que pueden tomar los ácidos grasos (AG) provenientes de tejido adiposo o de las lipoproteínas tras ser ingeridos en la alimentación.

Tras cruzar la membrana plasmática ayudados por un transportador (FAT) pueden dirigirse a sintetizar triacilglicérols o pueden sufrir la acción de elongasas, desaturasas o participar en la obtención de energía o en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos o leucotrienos.



Finalmente, el AG modula (positiva o negativamente) la transcripción de un gen sensible, codificando una proteína involucrada en el transporte o metabolismo del AG (Duplus et al. 2000).

2ª.- *Deben modificar las concentraciones de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos causantes de la inflamación, y esto debe ser también medible por métodos directos si es posible*

En este sentido, se ha estudiado a ratones, a los que se ha dado dietas enriquecidas con Omega3, y se han demostrado reducciones en la síntesis de leucotrienos de la serie 4 (SP-LT) (LTC₄ y LTE₄) de hasta un 76% comparados con los alimentados con la dieta control, asimismo, la síntesis de 6-ceto-prostaglandina F1 alfa disminuyó un 81% en los ratones alimentados con una dieta que contenía una relación n3/n6 de 1,93, mientras que la síntesis de prostaglandinas E₂ disminuyó un 44% (Broughton KS et al 1991).

En seres humanos, gracias a los progresos en resonancia magnética nuclear, sabemos que sutiles cambios en el grado de instauración de los fosfolípidos establecen diferencias en el transporte y paso de transmisores a través de las biomembranas.

(Salem NJr et al. 2001), y recordemos que los poliinsaturados de la dieta están envueltos en la regulación de la expresión génica del esteroide regulador que liga la proteína-1 (SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein-1)) que juega un papel crucial en la regulación de la síntesis de lípidos, su oxidación y termogénesis (Price PT, et al. 2000).

3ª.- La clínica debe acompañar a esta hipótesis metabólica (experimentaciones en animales y en seres humanos).

Pues han sido muchos los autores (revisión de Brown AA and Hu FB 2001) que han encontrado una relación entre la relación Omega6/Omega3 y las enfermedades del endotelio vascular (arteriosclerosis → cardiopatía isquémica), aunque los resultados más claros son los estudios en Inuit (Dewailly E et al 2001).

En otros estudios, el consumo de aceite de pescado parece reducir la broncoconstricción inducida por el esfuerzo aerobio intenso en deportistas de élite (Mickleborough TD et al. 2003).

Otras investigaciones dan a conocer los efectos antiinflamatorios e inmunoreguladores de los Omega3 (Calder PC 1998), y los efectos cardiosaludables (Kromhout D et al 1985).

Finalmente, parece que el ácido eicosapentanoico tiene unas propiedades mayores que el DHA como antiagregante plaquetario y antiinflamatorio (Hirai A et al 1989) (Lee TH et al. 1991).

¿Qué cantidad hay que dar de ácidos grasos Omega3? ¿Bastaría con tomar más pescado simplemente?

Los requerimientos diarios de Omega3 son de 350-400 mg/d (0,4% de las Kcal totales) (FAO, 1997). Aunque hay una cierta mejoría en los enfermos cuando se les da una dieta rica en pescado graso, no podemos hablar de incrementar la dieta de pescado en los enfermos, ya que estamos hablando de forzar rutas metabólicas, de hecho, las cantidades de EPA y DHA terapéuticas sólo se pueden conseguir mediante la suplementación, en razón de 2 g/día de ácido docosahexanoico (DHA) (Horrobin D, 2003). Recordemos que en el ser humano está limitado el paso de ácido alfa-linolénico (ALA) a EPA (Δ -6-desaturasa), de modo que tomar ALA conlleva sólo un pequeño incremento de EPA y ninguno de DHA.

¿Hay alguna contraindicación para dar EPA?

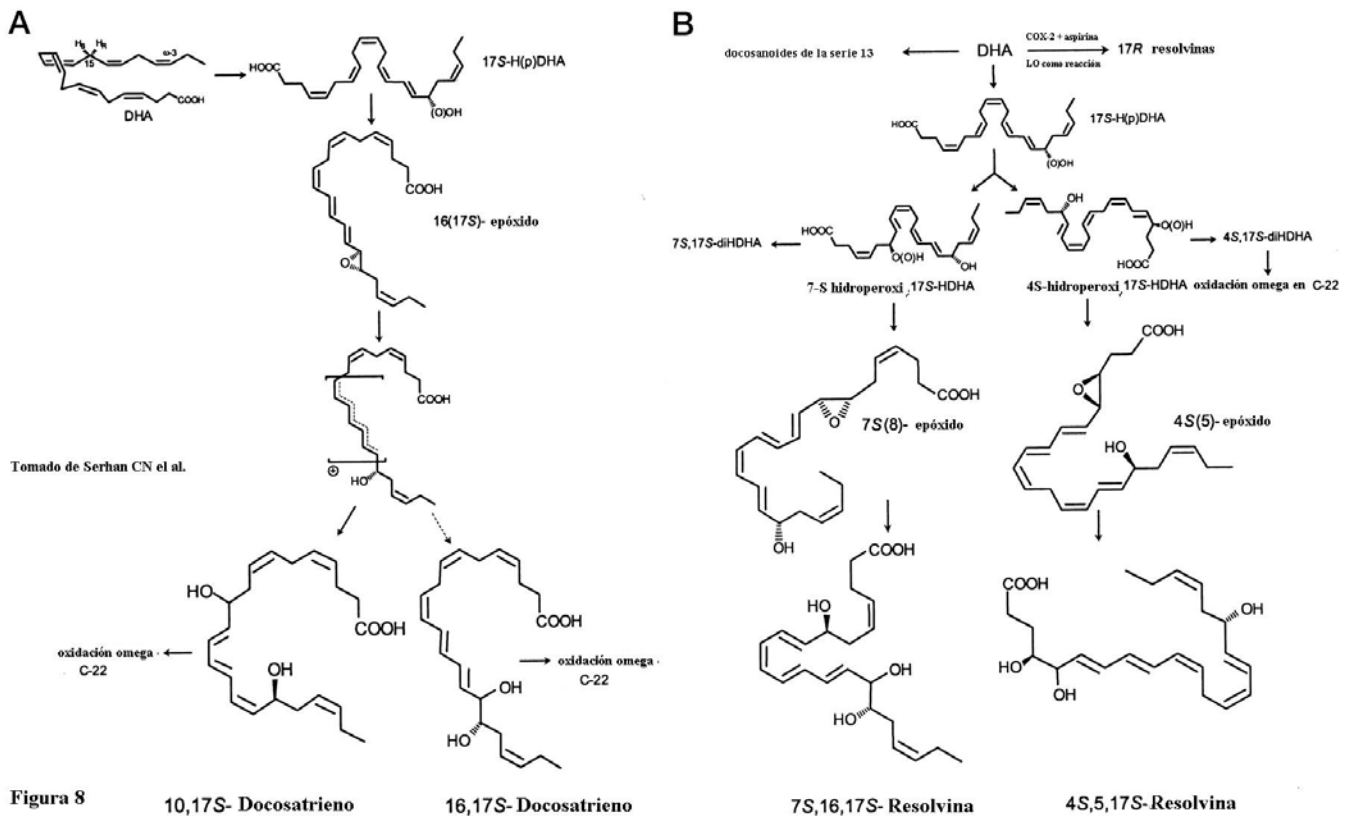
Pues parece que no. Solamente hay que tener precaución en enfermos que estén tomando anticoagulantes, aunque hay trabajos en los que se observa un ligero efecto inmunosupresor que está por comprobar (Wu D et al. 1999; Thies F et al. 2000).

Para conseguir alcanzar las dosis que se han empleado con éxito en los distintos trabajos de investigación evaluados, hay que ingerir cápsulas de aceite de pescado rico en ácidos

eicosapentanoico y docosahexanoico, ya que la simple ingesta de pescados en la alimentación no llega a los valores necesarios para modificar la expresión génica.

Las preparaciones comerciales de ácidos grasos Omega3 provienen de distintos pescados, arenques, salmón, sardinas, atún, caballa, jurel. Las marcas comerciales en nuestro país son: Vigor EPA® con un contenido en EPA del 18% y de DHA del 12%; Ergy 3® EPA 18% y DHA 12%;

Finalmente, una asociación nueva y prometedora parece potenciar los efectos antiinflamatorios de la terapia convencional. Nuevos estudios demuestran que el DHA puede dar lugar a docosatrienos, unos nuevos mediadores bioactivos, que debido a la actividad de los leucocitos pueden transformar el 17-HDHA y convertirlo en resolvinas (Fig 8), unas sustancias muy relacionadas con la resolución del fenómeno inflamatorio (Hong S et al 2003), pues bien, la aspirina, que actúa a nivel de la COX-2, favorece la aparición de resolvinas (Serhan CN et al. 2002).



BIBLIOGRAFÍA

1. Broughton KS, Whelan J, Hardardottir I, Kinsella JE. Effect of increasing the dietary (n-3) to (n-6) polyunsaturated fatty acid ratio on murine liver and peritoneal cell fatty acids and eicosanoid formation. *J Nutr.* 121(2):155-64. 1991
2. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 73(4):673-686. 2001.
3. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc.* 61(3):345-58. 2002
4. Connor WE. n-3 Fatty acids from fish and fish oil: panacea or nostrum?. *Am J Clin Nutr.* 74(4):415-6. 2001
5. Crawford, M. A. The early development and evolution of the human brain. *Ups J Med Sci Suppl.* 48:43-78. 1990.
6. Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, et al. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am J Clin Nutr.* 74:464-73. 2001.
7. Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty Acid Regulation of Gene Transcription. *J Biol Chem.* 275(40): 30749 - 30752. 2000.
8. Hirai A, Terano T, Tamura Y, Yoshida S. Eicosapentaenoic acid and adult diseases in Japan: epidemiological and clinical aspects. *J Intern Med Suppl.* 225(731):69-75. 1989.
9. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem.* 278(17):14677-87. 2003.
10. Hornych A, Oravec S, Girault F, Forette B, Horrobin DF. The effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandin synthesis in older subjects. *Bratisl Lek Listy.* 103(3):101-7. 2002.
11. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schiz Res.* 30:193-208. 1998.
12. Kim HK, Choi H. Dietary alpha-linolenic acid lowers postprandial lipid levels with increase of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid contents in rat hepatic membrane. *Lipids.* 36(12):1331-6. 2001.
13. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 312(19):1205-1209. 1985.
14. Lee TH, Arm JP, Horton CE, Crea AE, Mencia-Huerta JM, Spur BW. Effects of dietary fish oil lipids on allergic and inflammatory diseases. *Allergy Proc.* 12(5):299-303. 1991.
15. Li D. Omega-3 fatty acids and non-communicable diseases. *Chin Med J (Engl).* 116(3):453-8. 2003
16. McGrath-Hanna NK, Greene DM, Tavernier RJ, Bult-Ito A. Diet and mental health in the Arctic: is diet an important risk factor for mental health in circumpolar peoples?--a review. *Int J Circumpolar Health.* 62(3):228-41. 2003
17. 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.* 168(10):1181-9. 2003.
18. Price PT, Nelson CM, Clarke SD. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Lipidol.* 11:3-7. 2000.
19. Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids.* 36(9):945-59. 2001
20. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med.* 196(8):1025-37. 2002.
21. Simopoulos AP. The Mediterranean Diets: What Is So Special about the Diet of Greece? The Scientific Evidence. *J. Nutr.* 131:3065-3073. 2001.
22. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 56(5):215-22. 2002.
23. Weber C, Erl E, Pietsch A, Danesch U, Weber P. Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15:622-628. 1995.
24. Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelsman GJ, Blumberg JB, Meydani SN. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* 70(4):536-43. 1999.