

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LAS LESIONES DEPORTIVAS ¿UNA POSIBLE AYUDA TERAPÉUTICA? (II)

OMEGA-3 FATTY ACID: A POSSIBLE THERAPEUTIC AID? (II)

BENEFICIOS EN LA INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA3

Tal como vimos en la primera parte de esta revisión, hemos cambiado súbitamente (en escala antropológica) 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 significativamente. 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 (Figura 7). 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)⁷.

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)⁸.

José Antonio Villegas García
María Teresa Martínez Rocamora
Francisco Javier López Román
Ana Belén Martínez González
Antonio Jesús Luque Rubia
Cátedra de Fisiología del Ejercicio Universidad Católica de Murcia

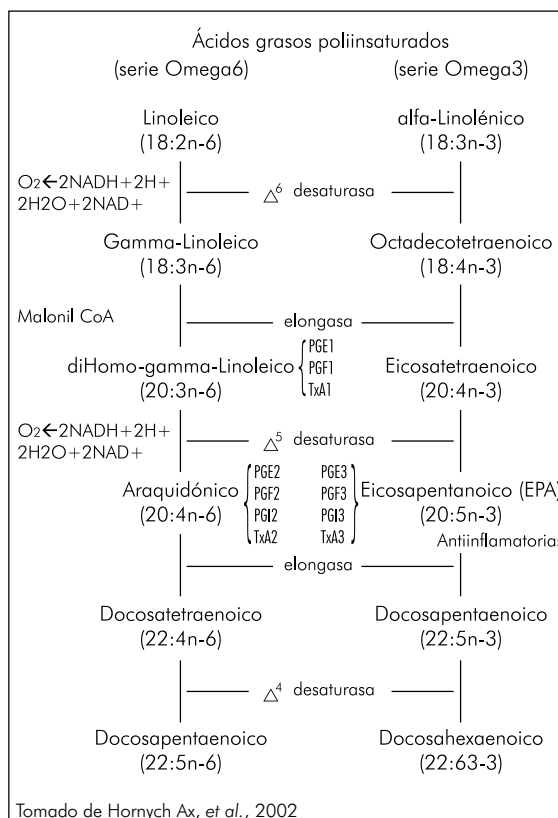


FIGURA 7.- Origen de prostaglandinas a partir de ácidos grasos poliinsaturados

CORRESPONDENCIA:

José Antonio Villegas García. Universidad Católica de Murcia. Campus de Los Jerónimos. Ctra de Guadalupe, s/n. 30107 Murcia

Aceptado: 03-02-2004 / Revisión nº 179

Respondamos a las preguntas que nos hacíamos al comienzo:

1. 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 H⁹ 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.

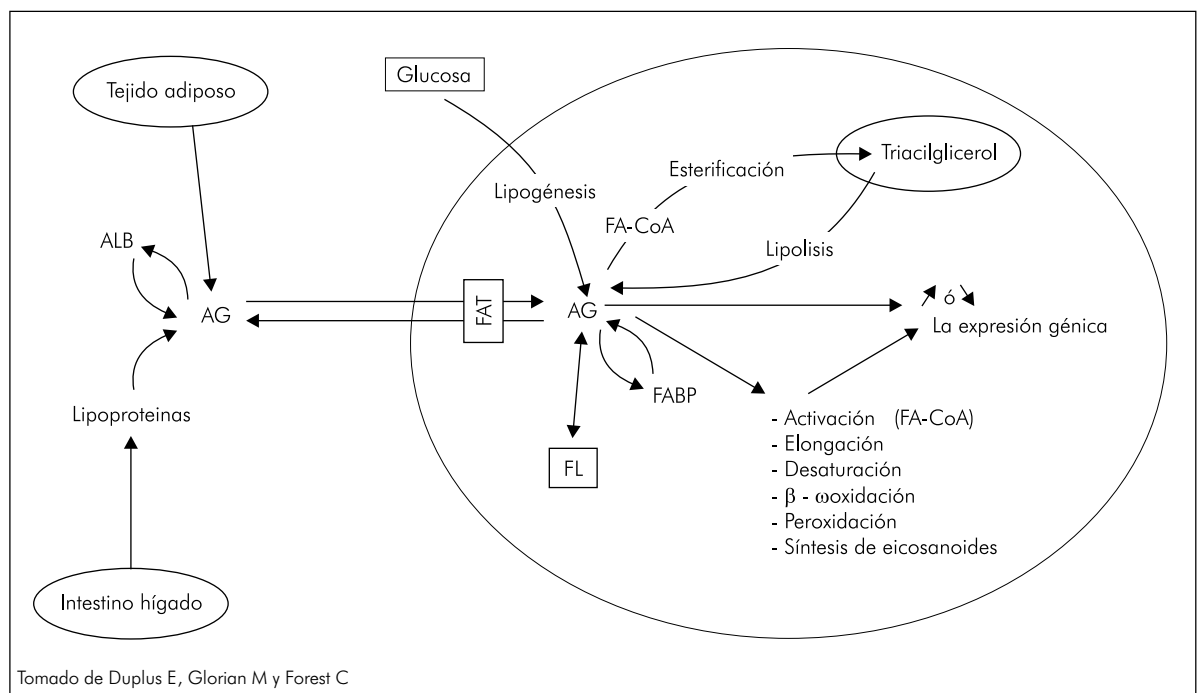


FIGURA 8.-
Rutas metabólicas
de los ácidos grasos
tras ser ingeridos
en la alimentación

Tomado de Duplus E, Glorian M y Forest C

En la Figura 8 se representa el camino que pueden tomar los ácidos grasos (AG) procedentes 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 triacilglicérolos 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)¹⁰.

2. 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)¹¹.

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 (esteroide 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)¹².

3. 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)¹³ 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)¹⁴.

En otros estudios, el consumo de aceite de pescado parece reducir la broncoconstricción inducida por el esfuerzo aerobio intenso en deportistas de elite (Mickleborough TD, *et al.* 2003)¹⁵.

Otras investigaciones dan a conocer los efectos antiinflamatorios e inmunoreguladores de los Omega3, así como los efectos cardiosaludables (Kromhout D, *et al.* 1985)¹⁶.

Finalmente, parece que el ácido eicosapentaenoico tiene unas propiedades mayores que el DHA como antiagregante plaquetario y antiinflamatorio (Hirai A, *et al.* 1989)¹⁷ (Lee TH, *et al.* 1991)¹⁸.

¿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)¹⁹. Recordemos que en el ser humano está limitado el paso de ácido alfa-linolénico (ALA) a EPA (D-6-desaturasa), de modo que tomar ALA conlleva sólo un pequeño incremento de EPA y ninguno de DHA.

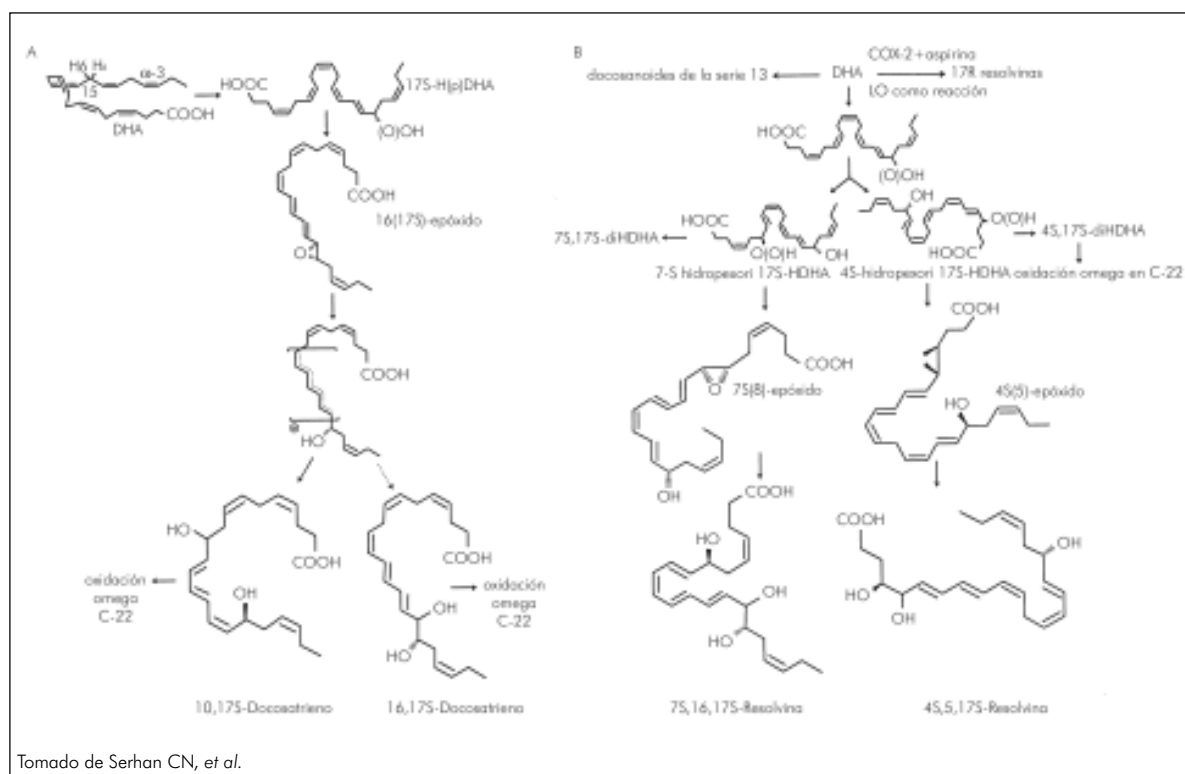


FIGURA 9.-
Rutas metabólicas
de formación
de las resolvinas

¿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)²⁰, (Thies E, et al. 2000)²¹.

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 y jurel. Las marcas comerciales en nuestro país son: Vigor EPA® (en tiendas Santiveri), con un contenido en EPA del 18% y de DHA del 12%, y

Ergy 3® (Nutergia, en Farmacias), con un contenido en EPA 18% y de DHA del 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 (Figura 9), unas sustancias muy relacionadas con la resolución del fenómeno inflamatorio (Hong S, et al. 2003)²². Pues bien, la aspirina, que actúa a nivel de la COX-2, favorece la aparición de resolvinas (Serhan CN, et al. 2002)²³.

RESUMEN

Los ácidos grasos Omega3 están siendo investigados en relación a la disminución del proceso inflamatorio que afecta a numerosas patologías (cardiopatía isquémica, artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, trastorno bipolar). Su

acción se basa en la disminución de derivados del ácido araquidónico con efectos proinflamatorios (prostaglandinas de las series 2 y 4). En la presente revisión estudiamos la bioquímica de los lípidos insaturados y el estado de las investigaciones en torno a la patología inflamatoria, enfocando un posible uso terapéutico en el área de las lesiones deportivas relacionadas con procesos inflamatorios (tendinitis, epicon-

dilitis, golpes, contracturas...). Hacemos una breve reseña a los recientes descubrimientos en el área de los derivados del ácido Docosahe-xaenoico llamados resolvinas, unos docosatrienos dotados de una fuerte acción antiinflamatoria cuya formación favorece la aspirina.

Palabras clave: Omega3. Prostaglandinas. DHA. EPA. Tendinitis. Resolvinas.

B I B L I O G R A F I A

- 1. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD.** Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother* 2002;56(5):215-22.
- 2. Connor WE.** n-3 Fatty acids from fish and fish oil: panacea or nostrum? *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):415-6.
- 3. Li D.** Omega-3 fatty acids and non-communicable diseases. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(3):453-8.
- 4. Crawford MA.** The early development and evolution of the human brain. *Ups J Med Sci Suppl* 1990;48:43-78.
- 5. Simopoulos AP.** The Mediterranean Diets: What Is So Special about the Diet of Greece? The Scientific Evidence. *J Nutr* 2001;131:3065-3073.
- 6. 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* 2003;62(3):228-41.
- 7. Calder PC.** Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002;61(3):345-58.
- 8. Weber C, Erl E, Pietsch A, Danesch U, Weber P.** Docosahe-xaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis fact. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:622-628.
- 9. 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* 2001;36(12):1331-6.
- 10. Duplus E, Glorian M, Forest C.** Fatty Acid Regulation of Gene Transcription. *J Biol Chem* 2000;275(40):30749-52.
- 11. 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* 1991;121(2):155-64.
- 12. Price PT, Nelson CM, Clarke SD.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:3-7.
- 13. Brown AA, Hu FB.** Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73(4):673-86.
- 14. 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* 2001;74:464-73.
- 15. 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* 2003;168(10):1181-9.
- 16. 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* 1985;312(19):1205-9.
- 17. Hirai A, Terano T, Tamura Y, Yoshida S.** Eicosapentaenoic acid and adult diseases in Japan: epidemiological and clinical aspects. *J Intern Med Suppl* 1989;225(731):69-75.
- 18. 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* 1991;12(5):299-303.
- 19. Horrobin DF.** The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schiz Res* 1998;30:193-208.
- 20. Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelman 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* 1999;70(4):536-43.

21. **Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC.** Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr* 2001; 131(7):1918-27.
22. **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* 2003;278(17):14677-87.
23. **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* 2002;196(8):1025-37.

Fe de errata

En la primera parte de este artículo publicado en *Archivos de Medicina del Deporte* 2004;21(6):529-32 el nombre correcto del último autor es Antonio Jesús Luque Rubia