

Inflamación y ácidos grasos omega-3 y omega-6: impacto sobre diferentes patologías e importancia del balance adecuado de estos nutrientes en la dieta

Trabajo final de Máster en Nutrición y Salud

Autor: Patricio González De Coss

Directora: Perla Kaliman, Ph.D.

1^{ro} de julio del 2016

Índice

1. RESUMEN / ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. HIPOTESIS / OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA.....	6
5. RESULTADOS	6
6. DISCUSIÓN.....	21
7. CONCLUSIONES	24
8. BIBLIOGRAFÍA.....	25

1-Resumen/Abstract

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) omega-3 (n-3) y omega-6 (n-6) son los precursores de los eicosanoides, moléculas que fungen como mediadores de la respuesta inflamatoria. Aquellos derivados de la familia n-6 en general son pro-inflamatorios, y los de la familia n-3 anti-inflamatorios. Se analizaron estudios recientes sobre los efectos de la suplementación de AGP n-3, principalmente, en diversos estados patológicos que cursan o son consecuencia de la inflamación anormal, así mismo, se buscó información sobre las consecuencias de modificar la proporción n-6/n-3 de la dieta en estas mismas patologías. Según la información obtenida, en general la suplementación de AGP n-3 parece ser poco efectiva en reducir la morbimortalidad en enfermedades isquémicas, las recaídas en enfermedades inflamatorias del intestino y la progresión de la demencia en diversas enfermedades neurodegenerativas. Notablemente, la suplementación de n-3 por >3 meses a dosis altas parece ser efectiva en la reducción del dolor, inflamación articular y otros parámetros de actividad en diversas enfermedades reumatológicas. La disminución de la proporción n-6/n-3 de la dieta por debajo de 4/1 parece conllevar beneficios como reducción de la mortalidad en enfermedades cardiovasculares, y de la sintomatología en enfermedades reumatológicas.

Abstract

Polyunsaturated fatty acids (PUFA) from the omega-3 (n-3) and omega-6 (n-6) lines are the precursors to eicosanoids, which are molecules that modulate the inflammatory response. Those that originate from the n-6 line are mostly pro-inflammatory, in contrast to those derived from the n-3 line, which mainly have an anti-inflammatory effect. The present work focuses on reviewing recent research about n-3 PUFA supplementation in different diseases that involve abnormal inflammation, either as a consequence of, or during the course of the disease. Likewise, consequences of modifying the n-6/n-3 proportion of PUFA intake in these diseases was reviewed. According to the reviewed information, n-3 PUFA supplementation appears to be ineffective in reducing morbidity and mortality in ischemic diseases, relapses in inflammatory bowel diseases, and the progression of dementia in different neurodegenerative diseases. Notably, n-3 PUFA supplementation for >3 months at a high dosage appears to be effective in reducing pain, joint inflammation and other disease parameters in some rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis. Modifying the n-6/n-3 PUFA intake proportion below 4/1 appears

to be effective in reducing mortality in cardiovascular diseases and the symptoms of rheumatic diseases.

2- Introducción

La inflamación es un mecanismo desencadenado por nuestro sistema inmune en respuesta a ciertas agresiones, y tiene funciones esenciales como el proteger al organismo frente a agentes infecciosos, en el caso de infecciones, y el renovar tejidos dañados, en el caso de lesiones. La inflamación está también involucrada directa o indirectamente en la fisiopatología de un sinnúmero de enfermedades de prácticamente todos los órganos; las enfermedades reumatológicas, como la osteoartritis, artritis reumatoide o las espondiloartropatías, en donde la inflamación anormal y constante de ciertos tejidos es en sí la enfermedad. Gran parte de las enfermedades cardiovasculares son consecuencia de la arterioesclerosis, que a su vez es una inflamación de bajo grado de las arterias. Enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, en donde la inflamación está involucrada en el depósito de β -amiloide en el tejido cerebral. Enfermedades gastrointestinales, como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, donde hay una inflamación anormal de porciones del intestino. Casos como estos se pueden enumerar de prácticamente todos los órganos del cuerpo [1-4].

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la familia omega-3 (ácido alfa-linolénico, ácido docosahexaenóico y ácido eicosapentaenóico) y omega-6 (ácido linoleico y ácido araquidónico, principalmente) constituyen una familia de nutrientes de gran importancia para el ser humano (hasta esenciales, en el caso del ácido alfa-linolénico y el linoleico), que están involucrados directamente en la generación de la respuesta inflamatoria. Metabólicamente hablando, los AGP omega-3 (n-3) en general participan en vías metabólicas que tienen como producto final agentes anti-inflamatorios y otros con actividad “neutra”. Por el lado contrario, los AGP omega-6 (n-6) en general participan en vías metabólicas que terminan en la síntesis de agentes pro-inflamatorios. Los AGP n-6 se transforman en ácido araquidónico (AA), que a su vez deriva en una familia de metabolitos pro-inflamatorios, como la prostaglandina E-2 (PGE₂), que son los que finalmente ejercen el efecto neto pro-inflamatorio de los AGP n-6 [5].

Uno de los aspectos más interesantes del metabolismo de estos nutrientes es que ambas familias de AGP, n-3 y n-6, compiten por las mismas enzimas para avanzar en sus respectivas rutas metabólicas, estas enzimas son las ciclooxigenasas (COX) y lipooxigenasas (LOX), lo cual tiene implicaciones sobre la respuesta inflamatoria: al existir una concentración tisular de

AGP n-3 elevada, se inhibe la transformación de ácido araquidónico derivado de los AGP n-6 en sus metabolitos activos pro-inflamatorios (y vice-versa) ^[5,6].

En la dieta promedio del hombre moderno existe una gran discrepancia en la relación de AGP n-6 y n-3 que se ingieren a través de los alimentos. Si bien, no se conoce a ciencia cierta cuál es la relación óptima, se habla de que nuestros antepasados sobrevivían con una dieta que contenía una proporción n-6/n-3 de 1-4:1, en contraste con la dieta promedio del hombre occidental actual, en donde usualmente asciende a más de 15:1. Considerando lo anterior, son obvias las interrogantes que surgen: ¿Puede la sobreabundancia de AGP n-6 aunada al pobre aporte de AGP n-3 en la dieta del hombre moderno estar relacionada con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas que se ha dado a nivel mundial en las últimas décadas?, ¿Tendrá un impacto positivo el modificar la dieta, procurando mejorar la proporción n-6/n-3 en personas que sufren de enfermedades en donde la inflamación juega un rol central sobre la actividad de las mismas? ^[1, 3]

Muchos de los estudios relacionados con el tema se centran únicamente en la suplementación de AGP n-3 en los individuos del grupo experimental, lo comparan con un grupo placebo y llegan a conclusiones sin siquiera tomar en cuenta la dieta que llevaban estos individuos. Se le debe de dar más relevancia a la dieta y a la proporción n-6/n-3 de la dieta: basta con conocer el metabolismo de estas moléculas para saber porque los efectos positivos que se buscan con la suplementación de n-3 podrían verse mermados si en los tejidos del individuo hay una gran concentración de n-6 ^[1-8].

3- Hipótesis / objetivos

El objetivo general del presente trabajo será analizar a través de una revisión bibliográfica el impacto de los AGP n-3 y n-6 y su proporción relativa en la dieta sobre diferentes estados patológicos y no patológicos

Los objetivos específicos incluyen:

- Explicar el metabolismo de los AGP n-3 y n-6 y sus funciones fisiológicas.
- Explicar porque un balance ideal de AGP n-6/n-3 confiere beneficios en la salud al ser humano.
- Realizar un estudio comparativo de los diseños experimentales de estudios sobre los efectos de la suplementación de n-3. Identificar los más adecuados desde el punto de vista metabólico.

- Buscar y señalar los alimentos y actitudes en torno a la alimentación responsables del desequilibrio n-6/n-3.
- Proponer que alimentos debe incluir y excluir una dieta encaminada a mejorar la relación n-6/n-3.
- Hipótesis
 - Una relación de AGP n-6/n-3 menor modifica positivamente marcadores bioquímicos implicados en la patogénesis de diversas enfermedades.
 - Una relación de AGP n-6/n-3 menor tiene un impacto positivo sobre la actividad, sintomatología y/o evolución de diversas enfermedades.
 - La industrialización de los alimentos y el cambio en las actitudes en torno a la alimentación son responsables del aumento en la desproporción n-6/n-3.
- Impacto
 - Sobre la población general y profesionales de la salud: los resultados de esta revisión permitirán extraer conclusiones con un potencial importante sobre la prevención y/o evolución de ciertas enfermedades, basado en el mantenimiento un balance de AGP n-6/n-3 adecuado. Asimismo, este trabajo podrá servir de guía hacia cambios saludables en la alimentación.
 - Sobre la comunidad científica: el trabajo fomentará a que cuando se realicen estudios en donde se busque algún efecto sobre la salud de estos AGP, se le dé importancia al balance n-6/n-3 y no solo a la suplementación.

4- Metodología

Metodología: Búsqueda de artículos científicos relevantes en las principales bases de datos de salud: PubMed, Cochrane Library, EMBASE

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6, inflamación

Fuentes de información: Artículos científicos recientes

5- Resultados

5.1 Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6

5.1.1 Clasificación de los diferentes tipos de AGP, estructura molecular, vías metabólicas y enzimáticas.

Los ácidos grasos son lípidos compuestos por una cadena que contiene un número variable de átomos de carbono e hidrógeno que siempre culmina por un lado en un grupo ácido (-COOH) y

en el otro lado en uno metilo ($-CH_3$) [5]. Existen diversas clasificaciones, algunas más simples que otras, siendo una de las más conocidas la que los clasifica como ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) o poliinsaturados (AGP), dependiendo del número de dobles enlaces que contenga la molécula (0, 1, o 2 o más, respectivamente). El presente trabajo se centra en los AGP, más específicamente en los AGP de cadena larga de las familias omega-3 ($n-3$) y omega-6 ($n-6$). Esta nomenclatura se obtiene en base a la posición del primer doble enlace de la molécula contando los átomos de carbono a partir del carbono del grupo metilo terminal (denominado carbono “n” o “ ω ”), por lo tanto, los AGP n-3 tienen el primer doble enlace en el carbono número 3, y los AGP n-6 en el carbono número 6. Usualmente se utilizan el número de átomos de carbono contenidos en la cadena del AGP seguido por el número de dobles enlaces y por la ubicación del primero de ellos para discriminar a los AGP individuales entre sí; así cuando decimos “20:5 n-3” (ácido eicosapentaenóico), estamos hablando de un AGP con una cadena de 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces, estando el primero de ellos ubicado en el tercer carbono de la cadena, contando a partir del grupo metilo terminal.

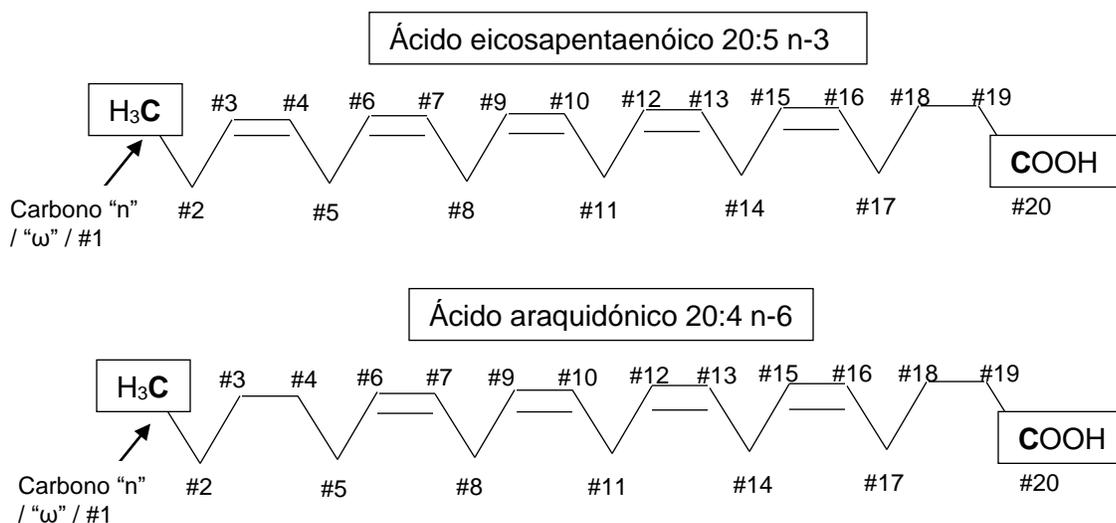


Fig. 1 Representación esquemática de la estructura de un AGP n-3 (ácido eicosapentaenóico) y un AGP n-6 (ácido araquidónico). Elaborado con datos de [5].

Ácidos grasos poliinsaturados n-3	
Nombre común	Lípido
Ácido alfa-linolénico (ALA)	18:3 n-3
Ácido eicosapentaenóico (EPA)	20:5 n-3
Ácido docosapentaenóico	22:5 n-3
Ácido docosahexaenóico (DHA)	22:6 n-3

Ácidos grasos poliinsaturados n-6	
Nombre común	Lípido
Ácido linoleico (AL)	18:2 n-6
Ácido gamma-linolénico	18:3 n-6
Ácido dihomo- γ -linolénico	20:3 n-6
Ácido araquidónico (AA)	20:4 n-6

Tabla 1 Nombres comunes y lipídicos de los ácidos grasos poliinsaturados más relevantes n-3 y n-6. Elaborado con datos de [1].

De entre todos los AGP, solo el ALA y el AL constituyen nutrientes estrictamente esenciales para el humano [7], ya que sirven de sustrato a todos los otros miembros de las familias n-6 y n-3 (figura 2). Las enzimas Δ^5 -desaturasa y Δ^6 -desaturasa son las responsables, junto con otras, de catalizar las reacciones que convierten al ALA en EPA y DHA, y al AL en AA, que son los intermediarios clave en el metabolismo de los AGP n-3 y n-6, respectivamente. Las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y lipooxigenasas (LOX) son las enzimas compartidas por ambas familias de AGP que catalizan las reacciones que convierten a los intermediarios n-3 y n-6 en sus metabolitos activos, denominados eicosanoides (fig. 2) [1, 8]. Las reacciones de elongación y desaturación son poco eficientes en el humano, y en el caso del metabolismo de los AGP n-3, se estima que solo el 8–20% y 0.5–9% del ALA es convertido en EPA y DHA, respectivamente [9, 10].

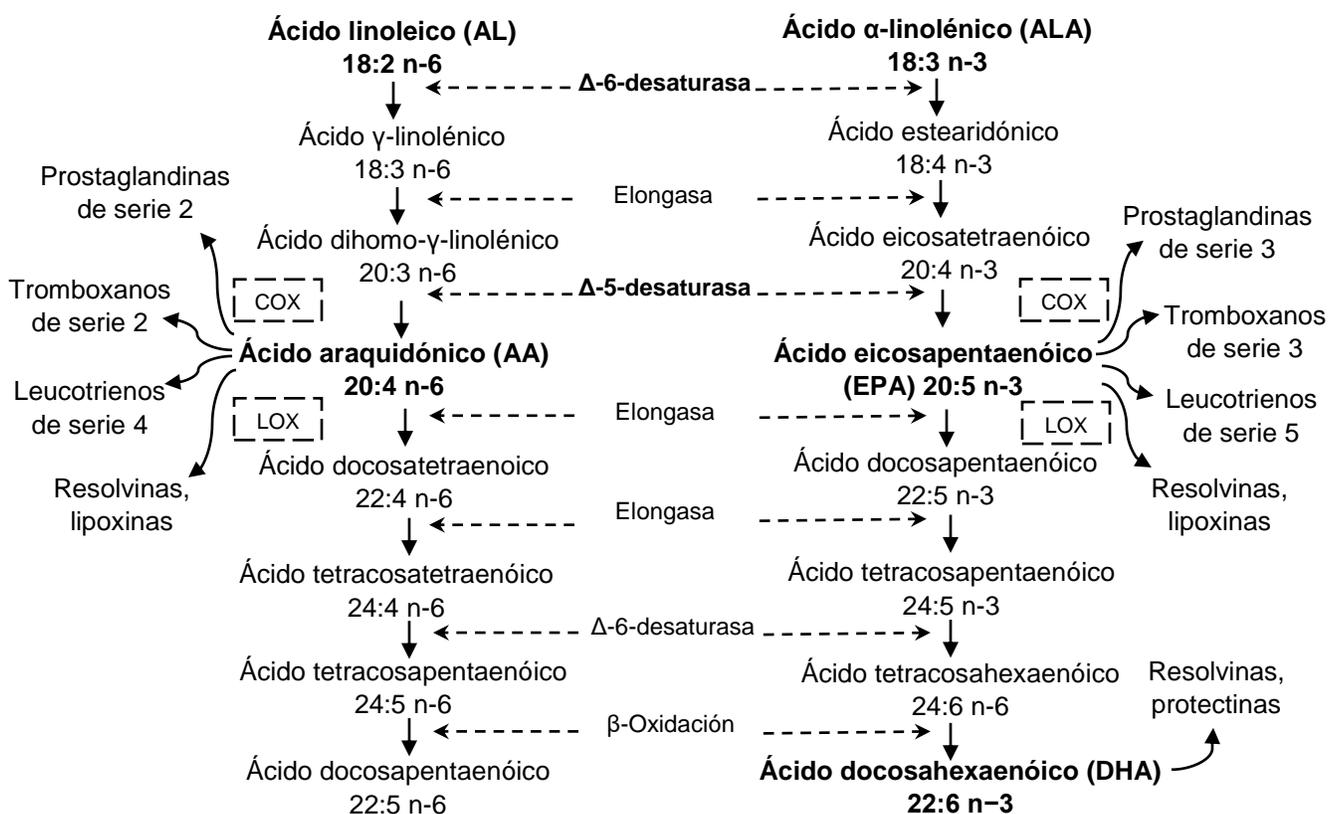


Fig. 2 Metabolismo de los AGP n-3 y n-6. Se muestran los intermediarios, enzimas involucradas y algunos de los metabolitos activos de cada familia. Elaborado con datos de [1, 8].

5.1.2 Metabolitos activos de los AGP n-3 y n-6: efectos sobre el organismo, y modulación de la respuesta inflamatoria.

Los eicosanoides son lípidos biológicamente activos producto del metabolismo de los AGP n-3 y n-6. Aquellos derivados del EPA y DHA (*n-3*) ejercen un efecto neto que va de “neutro” a anti-inflamatorio, en contraste con aquellos derivados del AA (*n-6*), que ejercen un efecto neto pro-inflamatorio junto con otros efectos que pueden ser considerados como “indeseables” en el organismo, a pesar del importante rol que juegan en el mantenimiento de la homeostasis al ser cruciales para iniciar y finalizar la respuesta inflamatoria adecuadamente [1].

Entre los eicosanoides derivados del AA se encuentran las prostaglandinas de la serie 2 (*PGD₂*, *PGE₂*, *PGF₂* y *PGI₂*), que tienen efectos tanto pro- como anti-inflamatorios, aunque los primeros son por mucho los más prominentes. La *PGD₂* es un agonista de los receptores DP1 en los neutrófilos, facilitando la adhesión de los mismos [6], además la *PGD₂* promueve la broncoconstricción y es liberada en grandes cantidades por los mastocitos en individuos con asma. La *PGE₂* es la sustancia responsable de inducir la fiebre, induce la sensación de dolor al activar los nociceptores, y promueve la síntesis de interleucina 6 (IL-6), un potente agente pro-inflamatorio, aunque de forma paradójica también inhibe la secreción de factor de necrosis tumoral (TNF- α) por parte de células mononucleares. Otro atributo *PGE₂* es su capacidad para inducir a la enzima COX-2, que a su vez aumenta la síntesis de *PGE₂* y otras prostaglandinas. La *PGI₂* induce la sensación de dolor, y ejerce un efecto anti-agregante sobre las plaquetas. Los tromboxanos de la serie 2 (*TXA₂* y *TXB₂*), otros derivados del AA, son potentes promotores de la vasoconstricción, agregación plaquetaria y broncoconstricción. Los leucotrienos de la serie 4 (*LTA₄*, *LTB₄*, *LTC₄*, *LTD₄*, *LTE₄*), juegan un rol en la inmunidad. *LTB₄* promueve la quimiotaxis, la producción de especies reactivas de oxígeno y de citosinas pro-inflamatorias por parte de los leucocitos, incluyendo al TNF- α . *LTC₄*, *LTD₄*, *LTE₄* incrementan la permeabilidad vascular [1, 5, 8].

Entre eicosanoides derivados del EPA encontramos a las prostaglandinas de la serie 3 (*PGD₃*, *PGE₃*, *PGF₃* y *PGI₃*), que al igual que los derivados del AA ejercen efectos tanto pro- como anti-inflamatorios, con la particularidad de que suelen ser muy ineficientes en ejercer los primeros. La *PGD₃* es al igual que *PGD₂* se une a los receptores DP1 de los neutrófilos, pero en contraste con este, la *PGD₃* no modifica la adhesión de los mismos [6]. La *PGE₃* inhibe la secreción de TNF- α por células mononucleares, y junto con *PGI₃* ejercen un efecto anti-inflamatorio [2]. Los tromboxanos de la serie 3 (*TXA₃* y *TXB₃*) son también sintetizados a partir del EPA, y sus efectos son insignificantes, en contraste con los de la serie 2, que tienen efectos potentes a

nivel de los vasos sanguíneos (*ya descritos*). Los leucotrienos de la serie 5 (LTA_5 , LTB_5 , LTC_5 , LTD_5 , LTE_5) son similares en cuanto a efectos, pero no en potencia a los de la serie 4: por ejemplo, se estima que el LTB_5 tiene una potencia 10-30 veces menor a la del LTB_4 como promotor de la quimiotaxis [5].

Por último tenemos a las resolvinas sintetizadas principalmente a partir del EPA y DHA, y a las protectinas, sintetizadas de forma exclusiva a partir del DHA. Estos agentes han demostrado poseer actividad anti-inflamatoria, destacando en ambos grupos su habilidad para prevenir la infiltración de neutrófilos en sitios con inflamación, y para disminuir la síntesis de ciertas citosinas pro-inflamatorias, como la interleucina 1 ($IL-1$). Las protectinas además regulan la síntesis de $TNF-\alpha$ e $IL-1$ e inhiben la apoptosis, y muestran gran actividad en el tejido nervioso, en donde se conocen como “neuroprotectinas” [6].

5.1.3 Interacción entre los AGP n-3 y n-6, consecuencias metabólicas de una modificación en la proporción n-6/n-3.

El metabolismo de los AGP n-3 y n-6 se encuentra íntimamente entrelazado entre sí: desde el hecho de que los intermediarios de ambas familias son en casi todos los casos sustratos para las mismas enzimas (*desaturasas, elongasas*), por la forma en que compiten por las enzimas para la síntesis de sus metabolitos activos (*ciclooxigenasas, lipooxigenasas*) y finalmente por el hecho de que sus metabolitos activos poseen efectos antagónicos entre sí y/o compiten por los mismos receptores para ejercerlos. Las enzimas Δ -5-desaturasa y Δ -6-desaturasa se comportan de forma distinta al variar la proporción n-6/n-3, teniendo mayor afinidad por el ALA y sus derivados cuando la proporción n6/n-3 es $<4/1$, y mayor afinidad por el AL y sus derivados n-6 cuando es más elevada. El AA tiende a concentrarse en la membrana de ciertas células, como los leucocitos, eritrocitos, plaquetas y hepatocitos, lo cual se puede mitigar aumentando la concentración tisular de EPA y DHA [1, 8].

Una disminución de la proporción de AGP n-6/n-3 presentes en los tejidos tenderá a disminuir la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios derivados del AA, mientras que el aumento de dicha proporción disminuirá la síntesis de eicosanoides anti-inflamatorios derivados del EPA y DHA [8].

5.2 Modulación de la inflamación por AGP n-3 y n-6 en diversos estados patológicos.

5.2.1 Estadísticas de diversas enfermedades que cursan con un componente inflamatorio importante

La incidencia y prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas ha ido en aumento con el paso de los años. En el desarrollo de estas enfermedades casi siempre podemos encontrar un componente inflamatorio, siendo en muchas de ellas parte de la enfermedad (ej. enfermedades reumatológicas e inflamatorias) o parte de la causa (ej. enfermedades isquémicas). La aterosclerosis, una condición en la que existe un estado de inflamación de bajo grado continua en la pared arterial, es la causa subyacente de las enfermedades isquémicas del corazón, que suelen ser la principal causa de mortalidad en países desarrollados, y recientemente en países en vías de desarrollo también, debido a la transición demográfica [1, 11]. En la diabetes mellitus existe un estado de aterosclerosis acelerada, debido a la disfunción endotelial secundaria a la hiperglicemia, por lo que en estos pacientes la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón se encuentra elevada [12].

Las enfermedades reumatológicas comprenden un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación anormal y excesiva de ciertos tejidos (característicamente las articulaciones), que suele ser crónica y dolorosa, y que culmina en muchos casos en discapacidad y aumento en la mortalidad. La artritis reumatoide es la enfermedad reumatológica más destacable, y tiene una prevalencia de entre 0.5% y 1% en la población adulta en países desarrollados. Estudios llevados a cabo en el estado de Minnesota, en Estados Unidos revelaron que la incidencia de artritis reumatoide disminuyó de forma importante en gran parte del siglo pasado, pero comenzó a aumentar de nuevo a mediados de la década de los noventa hasta el 2007 [13, 14]. La forma juvenil de la artritis reumatoide tiene una incidencia de entre 11 a 14 nuevos casos por 100,000 niños [14]. La osteoartritis es otra enfermedad que causa el desgaste de las articulaciones, y es común en adultos mayores. En un cohorte realizado en personas mayores de 45 años en una comunidad de Estados Unidos, se precisó que el riesgo de desarrollar osteoartritis en al menos una rodilla era de 44.7%, afectando 2 a 3 veces más a personas con sobrepeso [14, 15]. Estos datos confirman a la osteoartritis como una de las enfermedades reumatológicas más comunes. El lupus eritematoso sistémico ha triplicado su incidencia en los Estados Unidos en las últimas décadas, pasando de una incidencia de 1.51 por 100,000 habitantes en el periodo de 1950-1979 a 5.56 por 100,000 habitantes en el periodo de 1980-1992 [13]. Un estudio reporta que la incidencia de la artritis psoriática ha aumentado de 3.6 por 100,000 habitantes en el periodo de 1970-1979 a 9.8 por 100,000 habitantes entre 1990 y el 2000. Por último, la espondilitis anquilosante es una enfermedad con un gran componente genético, y su incidencia varía de una región del mundo a otra, y según estudios se ha mantenido estable en las últimas décadas. Tiene una prevalencia que varía del 0.036% al

0.15%, y según un estudio estadounidense realizado entre 1935-1989, la incidencia fue de 7.3 por 100,000 habitantes [14].

Las enfermedades inflamatorias intestinales comprenden un grupo de enfermedades crónicas entre las cuales destacan la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). La incidencia anual más alta de la EC en Europa alcanza la cifra de 12.7 por 100,000 habitantes, mientras que la incidencia de CU en la misma región es de hasta 24.3 por 100,000, según estudios. En Norteamérica se reportó una incidencia anual de hasta 20.2 por 100,000 habitantes para la EC, mientras que para la CU fue de hasta 19.2 por 100,000 habitantes. En Asia y el medio oriente la incidencia anual es más baja, habiéndose reportado en torno a los 5 por 100,000 para la EC, y 6.3 por 100,000 habitantes para la CU. Este grupo de enfermedades está aumentando su incidencia y prevalencia al paso de los años, y están afectando a poblaciones cada vez más jóvenes [16, 17].

Región	Incidencia (expresada en personas-año, 1930-2008)		Prevalencia (1930-2008)	
	EC	CU	EC	CU
Europa	0.3-12.7/100,000	0.6-24.3/100,000	0.6-322/100,000	4.9-505/100,000
Norteamérica	0-20.2/100,000	0-19/100,000	16.7-318.5/100,000	37.5-248.6/100,000
Asia y Medio Oriente	0.04-5/100,000	0.1-6.3/100,000	0.88-67.9/100,000	4.9-168.3/100,000

Tabla 2 Incidencia y prevalencia por regiones de la EC y CU. Con información de estudios realizados entre 1930 y el 2008. Elaborada con datos de [17].

5.2.2 Efectos de los AGP n-3 y n-6 y de su proporción en personas sanas y sobre la fisiopatología de diversas enfermedades relevantes.

La proporción de los AGP n-6/n-3 en el organismo tiene el potencial de afectar el componente inflamatorio de enfermedades que aquejan al hombre moderno, y se ha estudiado su rol en la prevención de las enfermedades ha sido estudiado desde que se descubrió que los esquimales, una población que lleva una dieta muy rica en AGP n-3 gozaban de una esperanza de vida prolongada y baja mortalidad por males cardiovasculares [18]. En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, específicamente aquellas derivadas de la aterosclerosis, como el infarto agudo al miocardio (IAM), una proporción de AGP n-6/n-3 menor favorece la síntesis de los eicosanoides derivados de los AGP n-3, lo cual disminuye la síntesis de sus contrapartes derivadas de los AGP n-6, como la PGE-2, TXA₂. Estos últimos son potentes agentes pro-inflamatorios y activadores de la agregación plaquetaria, que es lo que a final de cuentas forma el coagulo que culmina en la oclusión arterial y en el IAM [7]. Una proporción n-

6/n-3 de 4/1 se asoció con una disminución de la mortalidad secundaria a enfermedades cardiovasculares en un 70% [3]. El rol de estas moléculas en la patogénesis del IAM es tan relevante, que organizaciones como la *American Heart Association* recomiendan la administración rutinaria de dosis profilácticas de aspirina, un antiinflamatorio no-esteroides (AINE) inhibidor de las enzimas COX-1 y COX-2 que transforman al AA en sus metabolitos activos, en pacientes con alto riesgo de presentar algún evento cardiovascular (como aquellos con *ateroesclerosis avanzada*) o aquellos con algún evento cardiovascular previo. Esta recomendación está fundada en una gama de estudios que se han realizado que demuestran la eficiencia de la administración de aspirina a dosis bajas en estos pacientes para disminuir la morbilidad y mortalidad secundaria a estas condiciones [19].

Los AINEs son el grupo de fármacos más utilizados en el mundo, estimándose que a diario más de 30 millones de personas los utilizan. Las personas que sufren de enfermedades reumatológicas los toman de forma crónica para disminuir su sintomatología, sobre todo el dolor e inflamación articular [20]. En algunas de estas enfermedades, como en el caso de la espondilitis anquilosante, hay algunos estudios que señalan que los AINEs no solo alivian la sintomatología asociada, sino que modifican la progresión de la enfermedad, previniendo o retardando la aparición de formaciones óseas en la columna vertebral [21]. Una proporción n-6/n-3 disminuida minimiza la conversión de AA en sus metabolitos activos, por la saturación de la COX-1 y COX-2 por los AGP n-3, lo cual según algunos estudios, consigue un efecto similar a la administración de AINEs en pacientes con artritis reumatoide pero sin los efectos adversos como la toxicidad gastrointestinal y renal [20, 21]. Un estudio comparó la suplementación de EPA y DHA en forma de aceite de pescado por 3 meses en dos grupos de pacientes que sufrían de artritis reumatoide, y se les dio seguimiento por 8 meses. Los del primer grupo fueron sujetos a una dieta “anti-inflamatoria” (con una ingesta muy reducida de AA) y los del otro llevaron a cabo una dieta occidental “normal”, además ambos grupos se sub-dividieron en un grupo placebo y otro que recibía el suplemento. Se encontró que los pacientes del grupo que recibía aceite de pescado + dieta “anti-inflamatoria” tuvieron una mejora muy considerable en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas en 34% y 28%, respectivamente, mientras que en el grupo de pacientes que recibían el aceite de pescado y llevaban una dieta “normal” esta reducción fue de tan solo 22% y 11%. Pero lo interesante es que en los pacientes que recibían placebo y llevaban una dieta “anti-inflamatoria”, se observó una reducción del 14% en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas. Al finalizar el estudio se encontraron niveles más bajos de eicosanoides pro-inflamatorios en los pacientes que seguían la dieta “anti-inflamatoria” [22]. Se ha señalado que una proporción n-6/n-3 de menor a 3 disminuye la

inflamación en estos pacientes ^[3]. En cuanto a la osteoartritis, un estudio encontró que hay una asociación positiva entre los niveles séricos de AA y la presencia de sinovitis en la rodilla, mientras que a la vez se observó una disminución en la pérdida de cartílago articular en aquellos con niveles altos de DHA ^[23].

Los eicosanoides derivados del AA parecen jugar un rol central en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales, y forman parte de los agentes pro-inflamatorios que se encuentran con abundancia en biopsias de la mucosa intestinal de estos pacientes. Entre estas moléculas destaca el LTB₄, que favorece el reclutamiento de leucocitos a la mucosa ^[1]. Una revisión sistémica asocio la ingesta alta de AGP n-6 con un aumento en el riesgo de desarrollar EC y CU ^[24].

5.2.3 Efectos de la suplementación de AGP n-3 y n-6 en diversas patologías

Los suplementos de AGP n-3 usualmente se encuentran en la forma de aceite de pescado, que es alto en EPA y DHA. Los efectos de la suplementación de AGP n-3 más estudiados son aquellos que inciden sobre el riesgo cardiovascular. De estos, el que tiene mayor evidencia a favor (*específicamente hablando de la suplementación EPA + DHA*) es la habilidad que los AGP n-3 tienen para disminuir los niveles séricos de triglicéridos; en Estados Unidos, el EPA y DHA están en conjunto aprobados como fármaco para el tratamiento de la hipertrigliceridemia ^[25]. Otros efectos benéficos que se le han atribuido a la suplementación de AGP n-3 incluyen la disminución de la síntesis hepática de VLDL, disminución de la presión arterial en reposo, disminución en la frecuencia de arritmias, disminución en la frecuencia cardiaca, disminución de la síntesis de TXA₂ Y LTB₄ (*efecto anti-trombótico*), sin embargo, la evidencia es mixta en muchos de estos casos ^[26]. Estudios recientes, incluyendo un metaanálisis analizaron los efectos de la suplementación de AGP n-3 en la prevención de complicaciones y disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria del corazón, y ambos encontraron que la suplementación de AGP n-3 no ejercía un efecto protector, a pesar de que en muchos casos se observó la disminución marcadores séricos asociados con efectos negativos como los triglicéridos, VLDL y LDL ^[27, 28]. La suplementación de EPA y DHA, sobre todo en dosis altas, puede aumentar los tiempos de coagulación, lo cual puede desencadenar hemorragias en personas susceptibles ^[26], aunque en general se consideran seguros. Una revisión sistemática que investigo los efectos adversos de la suplementación de ≤ 1.86 de EPA + DHA (*en la forma de aceite de pescado*) en personas mayores a 60 años no encontró que evidencia de que produjeran efectos adversos severos, y llegó a la conclusión de que la suplementación de EPA

y DHA a esta dosis parece ser segura y los efectos adversos, de aparecer, aparentan ser leves o moderados [29].

Los efectos de la suplementación de AGP n-6 para disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular es un tema controversial en la comunidad científica, ya que se le atribuyen efectos paradójicos [30]. Hay algo de evidencia de que un consumo elevado de AGP n-6 no eleva la morbimortalidad cardiovascular, en estudios en donde se elevó el consumo de AA no se encontró una relación de ello con la morbimortalidad, mientras que otros estudios en donde se elevó el consumo de AL encontraron que niveles séricos altos del mismo se asociaban con un efecto cardioprotector [30]. Por otro lado, un metaanálisis encontró que el reemplazar grasas y aceites con alto contenido en AGS por sus equivalentes altos en AGP n-6 (predominantemente AL) aumento la mortalidad por todas las causas [31]. La suplementación de AA ha sido poco estudiada en humanos. Un estudio en ratas en las que se les inducía artritis y se suplementaban con AA concluyo que si bien, se aumentaron los niveles de AA en los tejidos de manera proporcional a la dosis, los niveles de PGE2 y la severidad de la enfermedad no parecieron modificarse [32].

En las enfermedades reumatológicas se estudia la suplementación de AGP n-3 por sus efectos atenuantes sobre la inflamación. Un metaanálisis encontró evidencia de que la suplementación de AGP n-3 en dosis >2.7g/día por más de 3 meses reducía el consumo de AINE en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide de forma significativa. En algunos pacientes se reportó además una disminución en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y en la rigidez matutina, aunque estos efectos no fueron estadísticamente significativos [33]. Otro metaanálisis evaluó estudios en los que se administraban AGP n-3 en pacientes con artritis reumatoide, y encontró evidencia de que la suplementación con AGP n-3 disminuía el dolor articular en estos pacientes cuando se administraban por más de 3 meses, en dosis que iban desde los 1.7g de AGP n-3 [34].

En pacientes con lupus eritematoso sistémico, un metaanálisis evaluó la administración de 4.5g/día de AGP n-3 (2.25g de EPA y 2.25g de DHA) por un periodo de 6 meses. Los resultados fueron una mejoría en la evaluación de calidad de vida de los pacientes, una disminución en la fatiga y de marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular y los niveles circulantes de IL-12 [35].

Respecto a la osteoartritis y la suplementación de AGP n-3, hay pocos estudios publicados, y la evidencia de su efectividad en humanos es mixta [36]. En estudios en animales con osteoartritis

generalmente se ha establecido a la suplementación de AGP n-3 como efectiva en la mejora de signos clínicos y marcadores de actividad de la enfermedad. En uno de ellos se analizó la suplementación de 68.9 mg/kg/día de EPA + DHA en perros, y se encontró una disminución considerable en los signos clínicos de la enfermedad, sobre todo en torno a los 3 meses de haber comenzado la suplementación [37, 38]. El análisis bioquímico mostró que los niveles séricos de AA disminuyeron rápidamente en los perros que eran suplementados, pero no en los del grupo control [37]. Un estudio que utilizó modelos osteoartríticos de conejillos de india, encontró que una dieta alta en AGP n-3 por un periodo de 10 a 30 semanas mejoraba de forma notable signos y marcadores de actividad de la enfermedad, volviéndolos en algunos casos comparables con aquellos del grupo control. El mismo estudio no pudo encontrar efectos negativos relevantes en los conejillos de india sanos que fueron sujetos a una dieta alta en AGP n-3 [38]. En pacientes con espondilitis anquilosante, la suplementación de AGP n-3 ha sido poco estudiada. Uno de los pocos estudios al respecto encontró que la suplementación de AGP n-3 a dosis >4.55g/día disminuyen significativamente la actividad de la enfermedad en pacientes previamente diagnosticados [39].

Un metaanálisis que estudio la efectividad de la suplementación de AGP n-3 para inducir o mantener periodos más largos de remisión en pacientes que sufrían de enfermedad inflamatoria intestinal (CU y EC) concluyó que la evidencia actual apunta a que esta suplementación es inefectiva para inducir o mantener la remisión en estos pacientes, lo cual fue decepcionante ya que estudios en donde se estudiaban los efectos de los AGP n-3 sobre la enfermedad inflamatoria intestinal en modelos animales y en tejidos aislados fueron muy prometedores [40]. Según este mismo estudio, la inefectividad de la suplementación de AGP n-3 fue más marcada en la CU, en la EC si parecía haber algunos beneficios en los grupos de pacientes sujetos a la suplementación, pero estos fueron solo marginalmente significativos. Un metaanálisis más reciente que evaluó específicamente la efectividad de la suplementación de aceite de pescado en pacientes con EC llegó a una conclusión similar que el estudio anteriormente mencionado [41]. En ninguno de los estudios evaluados por los metaanálisis se encontraron efectos adversos serios secundarios a la suplementación de AGP n-3.

Un metaanálisis reciente analizó los efectos de la suplementación de AGP n-3 en la demencia, y no encontró evidencia que justifique su uso en demencia por enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o demencia por enfermedad de Parkinson, ya que no retrasaba la progresión de la misma, ni mejoraba la función cognitiva en estos pacientes cuando se comparaba con la administración de placebo [42]. Otro metaanálisis que reviso múltiples

estudios de cohorte previos en donde se estudiaba la relación del consumo de AGP n-3 con la incidencia de demencia y enfermedad de Alzheimer no encontró evidencia estadísticamente significativa de que la suplementación fuera efectiva en disminuir la incidencia de demencia y enfermedad de Alzheimer, aunque por otro lado si se relacionó al consumo elevado de pescado con un riesgo menor de desarrollar enfermedad de Alzheimer ^[43].

5.3 AGP n-6 y n-3 y alimentación.

5.3.1 Cambios de la proporción de AGP n-6/n-3 en la dieta a través del tiempo

Estudios epidemiológicos y antropológicos indican que el ser humano evolucionó a base de una dieta en donde la proporción de AGP n-6/n-3 era cercana o menor a 1. Con el descubrimiento de la agricultura y con la consecuente modificación a la dieta, sin embargo, esta proporción comenzó a sufrir cambios, pero no fue hasta la revolución industrial, y más notoriamente durante el siglo XX que ocurrió una rápida modificación que culminó con la proporción n-6/n-3 actual que alcanza cifras de hasta 20/1 en ciertas poblaciones del mundo occidental ^[2, 44].

Según estimaciones, la dieta del hombre paleolítico, que vivió 2, 000,000 a 10,000 años antes, obtenía entre el 30-39% de las calorías diarias de las grasas. Si bien, no se puede determinar si eran más sanos o no que el hombre actual, la diferencia en su dieta respecto a la del hombre actual es importante. En su dieta, los AGP proveían entre el 8,6–15,2% de las calorías diarias, las cuales provenían de forma predominante del ALA, que aportaba un 3.7 – 4.7% de las mismas. El AL proveía un 2,3 – 3,6% de las calorías. El porcentaje restante provenía de AGP de cadena larga, que incluyen al EPA, DHA y al AA. De forma interesante, la proporción de AGP de cadena larga n-6/n-3 (AA / EPA+DHA) era similar a la actual, aunque su consumo diario era mucho mayor ^[44].

5.3.2 AGP n-6 y n-3 en la dieta: Alimentos con alto contenido de AGP, características de los AGP contenidos en ellos y estadísticas sobre su consumo

Hoy en día se consumen más alimentos ricos en AGP n-6 que nunca, lo cual ha movido el balance n-6/n-3 cada vez más a favor del primero ^[1-3]. Los alimentos que comúnmente podemos encontrar en la dieta moderna con mayor contenido de AGP son por mucho los aceites vegetales (*tabla 3*). En otros alimentos como las grasas y los frutos secos también podemos encontrar cantidades altas de AGP (*tablas 4, 5*). Las carnes y otros alimentos de

origen animal proveen AGP n-6 y n-3 que normalmente no se encuentran en cantidades apreciables en los de origen vegetal, como el AA, EPA y DHA (tablas 6, 7).

Aceite de	AGS totales	AGM totales	AGP totales	AL	ALA
Algodón	25.9	17.8	51.9	51.5	0.4
Cacahuete	10.7	71.1	18.2	18.2	-
Canola	6.4	63.3	28.1	18.6	9.1
Cártamo	9.3	11.6	79.2	79	0.2
Cártamo alto monoinsaturado	7.5	75.2	12.8	12.7	0.1
Coco	92.1	6.2	1.6	1.6	-
Girasol	9.4	28.3	62.4	62.2	0.2
Girasol alto monoinsaturado	9.9	83.7	3.8	3.6	-
Linaza	9	18.4	68	14.3	53.4
Maíz	13.0	27.6	54.7	53.2	1.2
Palma	81.5	11.4	1.6	1.6	-
Oliva	19.4	68.2	18.0	16.4	1.6
Soya	15.7	22.8	57.7	50.4	6.8

Tabla 3 Aceites vegetales, cantidad del nutriente expresada en g/100g. Elaborado con datos de United States Department of Agriculture - National Nutrient Database y [1, 45]

Alimento	AGS T.	AGM T.	AGP T.	AL	AA	ALA
Manteca de cerdo	39.2	45.1	12.2	10.1	1.1	1.0
Mantequilla	34.3	15.9	2.1	1.24	-	0.8
Margarina	8.8 – 20.4	16.4 – 46.7	9.3 – 26.7	5.0 – 25.1	-	0.8 – 6.8
Manteca vegetal	17.4 – 91.3	29.6 – 73.7	0.4 – 38.0	5.0 – 35.0	-	0.0 – 2.4
Mayonesa	3.3 - 10.8	4.5 - 18.0	4.0 - 45.5	3.7 – 40.6	-	0.3 – 5.0

Tabla 4 Grasas vegetales y animales, cantidad de nutrientes expresadas en g/100g. Elaborado con datos de USGA-NND y [1, 45]

Alimento	Grasas T.	AGS T.	AGM T.	AGP T.	AL	ALA	Proteína	Fibra
Almendras	50.6	3.9	32.2	12.2	12.2	0	21.3	8.8
Avellana	60.8	4.5	45.7	7.9	7.8	0.09	15.0	10.4
Cacahuete*	49.2	6.8	24.4	15.6	15.6	0	25.8	8.5
Macadamia	75.8	12.1	58.9	1.5	1.3	0.21	7.9	6.0
Nuez	65.2	6.1	8.9	47.2	38.1	9.08	15.2	6.4
Nuez de Brasil**	66.4	15.1	24.5	20.6	20.05	0.05	14.3	8.5
Nuez de la India	46.4	9.2	27.3	7.8	7.7	0.15	18.2	5.9
Nuez pacana	72.0	6.8	40.8	21.6	20.6	1.0	9.2	8.4
Piñón**	68.4	4.9	18.8	34.1	33.2	0.16	13.7	3.7
Pistacho	44.4	5.4	23.3	13.5	13.2	0.25	20.6	9.0

Tabla 5 Frutos secos, cantidad de nutrientes expresadas en g/100g [1, 46]

*Se clasifica también como una legumbre **Desecado

Alimento	AL	AA	ALA	EPA	DHA
Atún	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Camarón	0.1	-	-	0.1	0.1
Salmón	0.4	0.3	0.2 - 0.6	0.3 – 0.9	1.1
Tilapia	0.1	-	-	-	0.1
Trucha	0.1	-	0.2	0.2	0.5

Tabla 6 Pescados y mariscos, cantidades de nutrientes expresadas en g/100g. Elaborado con datos de USGA-NND y [1]

Alimento	AL*	AA*	ALA*	EPA*	DHA*
Carne de cerdo	0.3 – 0.8	0.1	-	-	-
Carne de res	0.3	0.1	-	-	-
Leche	0.2	-	-	-	-
Huevo	1.6	0.2	-	-	0.1
Pollo	0.3 – 2.0	0.1	-	-	-

Tabla 7 Carnes y otros alimentos de origen animal, cantidades de nutrientes expresadas en g/100g. Elaborado con datos de USGA- NND

*Las cantidades aquí mostradas son altamente variables y dependen de una multitud de factores, como la técnica analítica utilizada y el tipo de alimentación que llevaba a cabo el animal.

En los países europeos las grasas suelen proveer >35% de las calorías diarias. Según una revisión sistémica que analizó los patrones de alimentación en Europa, en esta región los AGP

en total proveen en promedio entre un 3.9 - 11.3% de las calorías totales de la dieta, siendo las principales fuentes de AGP los aceites y otras grasas vegetales y animales, que representan un 12 – 64% de la ingesta diaria de AGP, seguidos por las carnes y derivados, que lo hacen en un 11 - 25%, y finalmente los cereales y derivados, que a su vez contribuyen entre un 6 – 25% de los AGP de la dieta ^[47, 48].

Continente	Grasas (total)	AGS T.	AGM T.	AGP T.
África	13.1 – 50.7	4.1 – 25.4	4.7 – 16.4	4.0 – 5.9
América	25.7 – 37.2	7.4 – 12.2	7.2 – 14.3	4.4 – 7.1
Asia	11.1 – 35.6	3.1 – 10.6	3.5 – 12.6	3.3 – 11.3
Australia	32.5 – 35.0	12.7 – 15.0	11.8 – 12.0	5.0
Europa	28.5 – 46.2	8.9 – 16.5	10.9 – 22.3	4.0 – 8.5

Tabla 8 Consumo promedio de grasas por continente, expresado en gramos/día. Tabla tomada de **[48]**.

El consumo de AL suele estar muy por encima del de ALA en todos los países occidentales en donde el consumo del primero suele ser en promedio de 11-18g/día, y el del segundo de tan solo 1.2-1.8g/día. El consumo de AA aparenta ser muy constante en los países occidentales, rondando 0.16 – 0.23g/día en hombres, y 0.12 – 0.2g/día en mujeres, respectivamente ^[18]. Un estudio que evaluó el consumo de AGP en distintos países, encontró que en Estados Unidos el aporte calórico diario de AL fue en promedio 9 veces mayor que el de ALA. Así mismo, en Austria fue 11 veces mayor, en Francia 10 veces mayor, y en Reino Unido 8 veces mayor ^[48]. Este mismo estudio encontró que solo Japón, Corea del Sur y Noruega tenían un consumo de AGP n-3 >0.4g/día. Para el consumo de EPA + DHA se encontró que la mayoría de los países evaluados se tenía un consumo de ambos nutrientes de alrededor de 0.2g/día, exceptuando Corea del Sur y Francia, en donde su consumo se ubicaba ligeramente por encima y por debajo de 0.4g/día, respectivamente, además de Noruega y Japón, en donde el consumo promedio ascendió a alrededor de 0.8g/día y 1.05g/día, respectivamente, siendo los países con más alto consumo de EPA + DHA. China fue el país con el menor consumo de estos nutrientes, rondando los 0.03g/día en promedio, mientras que en países como Alemania y Estados Unidos se reportó un consumo de tan solo 0.21 – 0.31g/día en promedio ^[18].

Entre grupos específicos, es destacable que los esquimales llevan una dieta muy alta en AGP n-3, alcanzando según estimaciones hasta 14g/día. Por otro lado, se estima que los vegetarianos consumen tan solo 30mg de DHA al día ^[18].

6- Discusión

Queda claro que desde el punto de vista bioquímico los AGP n-3 y n-6 inciden de forma importante sobre la respuesta inflamatoria, teniendo estos últimos un efecto por lo general pro-inflamatorio, a diferencia de los primeros que ejercen un efecto neto anti-inflamatorio en el organismo, por sus efectos antagónicos y por inhibición competitiva de la producción de metabolitos n-6 [1-8]. El efecto modulador de la inflamación es ejercido por los eicosanoides y otras moléculas derivadas del metabolismo de los AGP n-3 y n-6, por lo que lo esperado entonces es que aumentando la presencia de AGP n-3 en el organismo se obtenga un efecto antiinflamatorio que sea beneficioso sobre todo en personas que sufren de enfermedades en donde la inflamación juega un rol central. Sin embargo, la mayoría de los estudios al respecto han tenido resultados mixtos, a tal grado que en algunos casos se contradicen entre sí [26, 30, 31]. Se debe analizar la metodología de dichos estudios, ya que se pueden estar pasando por alto datos importantes, como el que existen diferentes tipos de AGP en nuestra dieta que se comportan de forma muy distinta respecto a las otras moléculas de la misma familia: el ritmo de conversión de ALA en EPA y DHA (*y posteriormente en sus metabolitos activos*) es ineficiente en el ser humano, y si tomamos en cuenta las estimaciones de conversión de ALA en EPA y DHA [9, 10], entonces estamos hablando de que cada 10 unidades de ALA de la dieta equivalen de forma efectiva a aproximadamente 0.8 – 2 de EPA, y 0.05 – 0.9 de DHA. Entonces puede surgir un caso en donde se busca evaluar si la suplementación de AGP n-3 tiene un beneficio sobre cierta patología, y los resultados de un estudio en donde se suplementa ALA y otro en donde se suplementa EPA serán muy diferentes.

Ya que el AL debe pasar por las mismas reacciones de desaturación y elongación que el ALA para ser transformado en AA, su conversión es también poco eficiente. Sin embargo, el AL suele estar presente en cantidades mucho más elevadas que el ALA en la dieta [2, 3], y se sabe que las desaturasas aumentan su afinidad por el AL cuando la proporción n-6/n-3 de la dieta es >4/1 [1, 8]. Muchos alimentos comunes contienen AL en cantidades elevadas: una sola ración de 15g del aceite vegetal promedio suele contener varias veces más AL que el ALA que se consume en todo un día, y la mayoría de los alimentos que contienen cantidades razonables de ALA suelen ser también altos en AL (*tablas 3 – 7*).

En las últimas décadas, la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas (incluyendo a las enfermedades inflamatorias) ha ido en aumento [1, 12, 14, 17]. La esperanza de vida de igual forma ha ido aumentando, pero ¿a qué se debe que ciertas enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, artritis psoriática o las enfermedades inflamatorias intestinales

hayan duplicado o inclusive triplicado su incidencia en las últimas 3 a 4 décadas? El aumento en la esperanza de vida es un proceso lento que no corresponde con el aumento explosivo en la incidencia de estas enfermedades. Un cambio en los hábitos dietéticos constituye el principal sospechoso de que esto haya ocurrido ^[2], a mediados del siglo XX hubo un aumento en el consumo de AGP, a expensas de los AGP n-6, lo cual pudiera estar relacionado con el aumento en la incidencia de enfermedades inflamatorias. Si los hábitos dietéticos, a través del desequilibrio n-6/n-3, están involucrados o no en el aumento en la incidencia de estas enfermedades es un tema que requiere ser estudiado meticulosamente.

Con los datos anteriores, en dietas en donde se busca un efecto terapéutico de la administración de AGP n-3 (*específicamente un efecto anti-inflamatorio*), se debe procurar limitar la ingesta de AL y AA, y aumentar la ingesta de AGP n-3 en forma de EPA y DHA (de preferencia EPA, que es el intermediario a partir del cual se derivan la mayor variedad de eicosanoides antiinflamatorias (*fig. 2*). Esto se puede lograr siendo selectivo con los alimentos de la dieta, principalmente optando por aceites vegetales con bajo contenido de AL (*y de AGS, debido a los conocidos efectos negativos sobre el sistema cardiovascular que conlleva su consumo*). El aceite de olive, el de girasol alto monoinsaturado y el de cártamo alto monoinsaturado son algunos de los aceites vegetales con menor contenido de AL y también bajos en AGS (*tabla 3*). El EPA se puede obtener de alimentos de origen marino, principalmente de aquellos pertenecientes al grupo de pescados azules, como el salmón (*tabla 6*), por lo que se ha de aumentar el consumo de estos alimentos. Las margarinas suelen ser altas en AL, y se debe limitar su consumo si se busca reducir la ingesta de AGP n-6 (*tabla 4*). En cuanto a los frutos secos, el único que es bajo en AL es la macadamia, aunque también es el más alto en AGS (*tabla 5*). El que tiene la relación AL/ALA más óptima es la nuez (*aproximadamente 4/1*), aunque es también el fruto seco con el mayor contenido de AL. En general los frutos secos constituyen una excelente fuente de fibra, proteína vegetal además de ser ricos en antioxidantes, por lo que se debe considerar el costo-beneficio de limitar su consumo antes de emitir una recomendación al respecto ^[46].

El modificar la proporción n-6/n-3 mediante la dieta o suplementación de AGP n-3 mostro mayor beneficio en las enfermedades reumatológicas, demostrando en general un efecto similar a la administración de AINE, como la disminución en el dolor e inflamación articular. En las enfermedades cardiovasculares resulta intrigante que a pesar de que la suplementación de AGP n-3 parece disminuir la presión arterial, la presentación de arritmias, nivel de triglicéridos séricos y otros elementos que se asocian con la progresión de estas enfermedades, esto no se

refleja en una disminución en la morbimortalidad. Un estudio encontró que la modificación de la proporción n-6/n-3 por debajo de 4/1 si se relacionó con una disminución en la morbimortalidad [3], pero al ser un tema poco estudiado se debe investigar más al respecto. En las enfermedades inflamatorias del intestino sucede algo similar, y en la demencia por múltiples causas no se encontró beneficio alguno por la suplementación de AGP n-3. En teoría todo parece indicar que el la suplementación de AGP n-3 sería un excelente adyuvante en el tratamiento de estos pacientes, pero en la práctica los resultados han sido en su mayor parte decepcionantes, no encontrándose efectos lo suficientemente significativos para recomendar su uso [26-28, 36, 40-42]. Pero, ¿por qué suelen diferir los datos obtenidos de estudios en modelos animales con aquellos obtenidos a partir de estudios en humanos? Un caso específico que se evaluó fue el de la suplementación de AGP n-3 en la osteoartritis: en estudios realizados en perros y conejillos de india osteoarthríticos [37, 38] se obtuvo una excelente respuesta a la suplementación, y por otra parte, los resultados de estudios similares en humanos fueron decepcionantes [36]. Un aspecto de los estudios en animales que difiere de aquellos realizados en humanos es que en los primeros se tiene un control total sobre la dieta del animal, cosa que es casi imposible de lograr en estudios en humanos. Por tanto, la dieta de los individuos estudiados pudiera ser un factor que interfiera con los resultados que se están buscando en estos estudios, y los nutrientes responsables de ello son probablemente los AGP n-6. El hecho de que se requiera de dosis altas de AGP n-3 o restricción de la ingesta de AGP n-6 para que se aprecie un efecto anti-inflamatorio, parece reafirmar la idea de que en el organismo los AGP n-6 actúan como contrapeso a los AGP n-3 [34, 35, 39]. El que los efectos deseables de esta suplementación no sean aparentes hasta varios meses después de haberse iniciado la suplementación puede ser debido a que el AA debe ser desplazado de la membrana de las células que lo almacenan por el EPA para que se pueda inclinar la producción de eicosanoides a favor de aquellos derivados de los AGP n-3 [1, 8]. Se han estudiado los efectos de una dieta baja en AA, y en el caso de la osteoartritis, por ejemplo se encontró una mejoría significativa en el dolor e inflamación articular, lo cual no se vio con la suplementación simple de AGP n-3 [23, 36].

No cabe duda de que una dieta saludable debe incluir tanto AGP n-3 como n-6, pero ¿cuál es la ingesta diaria ideal de cada familia de nutrientes? Hay pocos datos sobre los efectos a largo plazo de una dieta alta en AGP n-6 o viceversa, y si bien, debe seguirse estudiando el tema antes de emitir recomendaciones precisas, es una realidad que actualmente la dieta occidental promedio es muy elevada en AGP n-6 y deficiente en n-3, y la proporción n-6/n-3 ha ido aumentando con el paso del tiempo, especialmente durante la segunda mitad del siglo pasado

[2]. Por tanto, la recomendación más sensible según lo evaluado por este estudio es la de disminuir la proporción n-6/n-3 de la dieta actual, sobre todo en personas que sufren de enfermedades inflamatorias, en quienes una proporción n-6/n-3 menor puede conllevar efectos terapéuticos. Sin embargo, es importante no olvidar que algunos alimentos con menor contenido de AGP n-6 y/o mayor contenido de AGP n-3 pueden ser también más altos en el contenido de AGS, o menores en el de proteína, fibra o ciertos micronutrientes (*tablas 3-7*).

7- Conclusiones / Recomendaciones

- Los AGP n-3 y n-6 comparten vías metabólicas y enzimáticas, e interactúan entre sí no solo por los efectos antagónicos de sus metabolitos, sino porque sus intermediarios funcionan como sustrato para las mismas enzimas.
- El ser humano no puede convertir el n-3 de origen vegetal o ALA en sus metabolitos activos de forma eficaz, por lo que se debe optar por obtener los AGP n-3 de la dieta en forma de EPA y DHA cuando sea posible, siendo el EPA el que mayor efecto antiinflamatorio tiene ya que de él se derivan directamente los eicosanoides. Para ello se debe aumentar el consumo de pescado azul, aunque para llegar a las cantidades de ingesta diarias que se evalúan en algunos de los estudios expuestos en el presente trabajo, probablemente se tendrá que recurrir a los suplementos de EPA + DHA. Las personas que llevan a cabo una dieta estrictamente vegetariana tendrán que elevar, en lo posible, su ingesta de ALA.
- El AL suele encontrarse en cantidades muy altas en la dieta occidental promedio, y su consumo elevado parece desviar la producción de eicosanoides en favor de aquellos derivados de los AGP n-6. Limitar la ingesta de AL es por tanto el paso más importante para disminuir la proporción n-6/n-3 de la dieta.
- El disminuir la proporción n-6/n-3 de la dieta parece potenciar los efectos de la suplementación de AGP n-3, y sería interesante que se evaluaran en conjunto en las patologías para las cuales la suplementación de AGP n-3 por sí misma no conlleva cambios significativos positivos en la morbilidad u otros parámetros evaluados.

8- Bibliografía

- 1:** E. Patterson, R. Wall, G. F. Fitzgerald, R. P. Ross, C. Stanton. "Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids". *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 539426.
- 2:** Artemis P. Simopoulos. "An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity". *Nutrients* 2016, 8(3), 128.
- 3:** Artemis P. Simopoulos. "The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases". *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Jun;233(6):674-88.
- 4:** Lorente-Cebrián S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Laiglesia LM, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. "An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases". *J Physiol Biochem.* 2015 Jun;71(2):341-9.
- 5:** Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. "Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease". *Pharmacol Ther.* 2014 Mar; 141(3):272-82.
- 6:** Calder PC. "Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance". *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):469-84
- 7:** Gogus, U. and Smith, C. (2010), n-3 "Omega fatty acids: a review of current knowledge". *International Journal of Food Science & Technology*, 45: 417–436. doi: 10.1111/j.1365-2621.2009.02151.x
- 8:** Schmitz G, Ecker J. "The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids". *Prog Lipid Res* (2008) 47(2):147–55.10.1016/j.plipres.2007.12.004
- 9:** Karsten H. Weylandt, Simona Serini, Yong Q. Chen, et al., "Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: The Way Forward in Times of Mixed Evidence". *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 143109, 24 pages, 2015. doi:10.1155/2015/143109
- 10:** Welch AA, Shrestha SS, Lentjes MAH, et al. "Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the precursor-product ratio of alpha-linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids results from the EPIC-Norfolk cohort". *Am J Clin Nutr* 92, (2010) 1040–1051.

- 11:** Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al. "Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries". *Curr Probl Cardiol* 2010;35:72-115.
10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002
- 12:** Maiti R, Agrawal NK. "Atherosclerosis in diabetes mellitus: Role of inflammation". *Indian J Med Sci.* 2007;61:292–306.
- 13:** Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. "Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007". *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1576–1582..
- 14:** Gabriel SE, Michaud K. "Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases". *Arthritis Res Ther.* 2009;11:229. doi: 10.1186/ar2669.
- 15:** Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1207–13. doi: 10.1002/art.24021.
- 16:** Yulan Ye, Zhi Pang, et al. "The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease". *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(12): 22529–22542.
- 17:** M'Koma AE. "Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem". *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33–47.
- 18:** Frits A.J. Muskiet. "Pathophysiology and Evolutionary Aspects of Dietary Fats and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids across the Life Cycle". Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010.
- 19:** Berger JS, Brown DL, Becker RC. "Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis". *Am J Med.* 2008 Jan;121(1):43-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.002.
- 20:** Wahinuddin Sulaiman, Ong Ping Seung, Rosli Ismail. "Patient's Knowledge and Perception Towards the use of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Rheumatology Clinic Northern Malaysia". *Oman Med J.* 2012 Nov; 27(6): 505–508. doi: 10.5001/omj.2012.121
- 21:** Nigil Haroon, Tae-Hwan Kim, Robert D Inman "NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis Bagging big game with small arms?" *Ann Rheum Dis* 2012;71:1593-1595 doi:10.1136/annrheumdis-2012-201844

- 22:** O. Adam, C. Beringer, T. Kless et al., “Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis,” *Rheumatology International*, vol. 23, no. 1, pp. 27–36, 2003.
- 23:** Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, Grainger A, Nevitt MC, Clancy M, Lewis CE, et al. “Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*”. 2012;20:382–387. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.021.
- 24:** Hou JK, Abraham B, El-Serag H. “Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature”. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:563–573
- 25:** Weintraub HS. “Overview of prescription omega-3 fatty acid products for hypertriglyceridemia”. *Postgrad Med*. 2014;126(7):7–18
- 26:** Azin Mohebi-Nejad, Behnood Bikdeli. “Omega-3 Supplements and Cardiovascular Diseases”. *Tanaffos*. 2014; 13(1): 6–14.
- 27:** Rizos E. C., Ntzani E. E., Bika E., Kostapanos M. S. & Elisaf M. S. “Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis”. *JAMA* 308, 1024–33 (2012).
- 28:** Wen YT, Dai JH, Gao Q. “Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials”. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:470–475. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.004.
- 29:** Villani AM, Crotty M, Cleland LG. “Fish oil administration in older adults: is there potential for adverse events? A systematic review of the literature”. *BMC Geriatr*. 2013 May 1;13:41. doi: 10.1186/1471-2318-13-41.
- 30:** William S. Harris, Dariush Mozaffarian, Eric Rimm, et al. “Omega-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular Disease”. *Circulation*. 2009; 119: 902-907
- 31:** Christopher ER, Daisy Z, Boonseng L, et al. “Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis” *BMJ* 2013;346:e8707
- 32:** Tateishi N, Kaneda Y, Kakutani S, Kawashima H, Shibata H, Morita I. “Dietary supplementation with arachidonic acid increases arachidonic acid content in paw, but does not

affect arthritis severity or prostaglandin E2 content in rat adjuvant-induced arthritis model".
Lipids Health Dis 14:3. (2015)

33: Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. "Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis". *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(5):663-80.

34: Goldberg RJ, Katz J. "A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain". *Pain.* 2007 May;129(1-2):210-23

35: Cristina A, Linda SH, Robert HL, et al. "Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus" *Nutrition Journal* 14:82(2015) doi: 10.1186/s12937-015-0068-2

36: Boe C, Vangsnæs CT. "Fish oil and osteoarthritis: current evidence". *Am J Orthop* 2015;44:302–5.

37: Mehler SJ, May LR, King C, et al. "A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016 Jun;109:1-7. doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.015.

38: Knott L, Avery NC, Hollander AP, Tarlton JF. "Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease". *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(9):1150-7.

39: Sundström B, Stålnacke K, Hagfors L, et al. "Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis". *Scand J Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;35(5):359-62.

40: Turner D., Shah P. S., Steinhart A. H., et al. "Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses". *Inflammatory Bowel Diseases.* 2011;17(1):336–345. doi: 10.1002/ibd.21374.

41: Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, et al. "Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease". *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006320. doi: 10.1002/14651858.CD006320.pub3.

- 42:** Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, et al. "Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia". *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 11;4:CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002.pub3.
- 43:** Wu S, Ding Y, Wu F, et al. "Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis". *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Jan;48:1-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008.
- 44:** Kuipers RS, Luxwolda MF, Dijck-Brouwer DA, et al. "Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet". *Br J Nutr* 2010;104:1666-87. doi:10.1017/S0007114510002679
- 45:** Jana Orsavova, Ladislava Misurcova, Jarmila Vavra A, et al. "Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids". *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16(6), 12871-12890; doi:10.3390/ijms160612871
- 46:** Ros E. "Health benefits of nut consumption". *Nutrients*. 2010;2:652–682. doi: 10.3390/nu2070652.
- 47:** Ellander A., Harika R.K., Zock P.L. "Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations?". *Eur. J.Lip. Sci. Technol.*, 2015,117,1370–1377.16.
- 48:** Elmadfa I, Kornsteiner M. "Dietary Fat Intake – A Global Perspective". *Ann Nutr Metab*. 2009;54 Suppl 1:8-14. doi: 10.1159/000220822
- 49:** Abedi E., Sahari M.A. "Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties". *Food Sci. Nutr*. 2014;2:443–463. doi: 10.1002/fsn3.121.