

**Efectos de los ácidos grasos omega-3 y otros suplementos alimenticios
en procesos patológicos relacionados con la tercera edad**

Fèlix Rueda¹

1. Àrea de Ciències de la Salut.

Institut Internacional de Postgrau.

Universitat Oberta de Catalunya.

Supervisora del trabajo: Núria Mach

Este artículo ha sido publicado en la revista Española de Nutrición Humana y Dietética:

Rueda, F., J. C. Domingo, and N. Mach. 2011. Effect of omega-3 fatty acids and other food supplements on elderly-related pathological processes [Article in Spanish: Efectos de los ácidos grasos omega-3 y otros suplementos alimenticios en procesos patológicos relacionados con la tercera edad]. [Revista Española de Nutrición Humana y Dietética, 15: 20-29.](#)

Título abreviado: Los ácidos grasos omega-3 en la tercera edad

Resumen.

El creciente número de personas de la tercera edad en nuestra sociedad ha llevado a un incremento de la prevalencia de ciertas enfermedades cuya etiología de base son procesos inflamatorios o desarreglos metabólicos lipídicos con riesgo cardiovascular.

En la actualidad, la medicina en los países desarrollados, debido a la presión asistencial y de la industria farmacéutica, tiende a actuar de forma agresiva frente a cualquier sintomatología. La consecuencia es que poseemos una población anciana polimedicada.

Junto a nuestra medicina occidental, ha convivido una medicina tradicional oriental con una experiencia milenaria, que se basa en el uso de productos naturales y que actúan de forma menos agresiva, pero no por ello menos eficiente.

Actualmente es conocida la influencia de la dieta en muchas de las patologías que asolan a las sociedades occidentales, mientras que se han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea (ej. Fibra dietética o aceite de oliva). Un caso particular, son los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (n-3), de los cuales son conocidos sus efectos antiinflamatorios y como reguladores del metabolismo lipídico, reduciendo así los riesgos de accidentes cardiovasculares.

En esta revisión se pretenden describir algunos de los mecanismos moleculares mediante los cuales ejercen su acción estos ácidos grasos y sus acciones beneficiosas sobre algunas enfermedades. Asimismo, se describen

las acciones de algunos de los productos naturales utilizados en la medicina tradicional oriental, postulando que, como suplementos alimentarios, podrían ser utilizados para reducir la carga medicamentosa de nuestros pacientes de la tercera edad.

Palabras clave: ácidos grasos, omega-3, inflamación, tercera edad, polimedicación

Effect of omega-3 fatty acids and other food supplements on elderly-related pathological processes

Abstract.

The increasing number of aging people in our society has led to a rise in the prevalence of some diseases, the ethiological base of which are inflammatory processes or lipid metabolic disorders, inducing cardiovascular risk.

Currently, the medicine in the developed countries, due to a patient assistance and pharmaceutical industry pressure, is prone to act in an aggressive way in front of any symptomatology. As a consequence we have a polymedicated elderly population.

Together with our occidental medicine, a millenary experienced traditional oriental medicine has coexisted, which is based in the use of less aggressive natural products, but not for that reason, less efficient.

Up to the present, the negative influence of the diet on several chronic diseases that devastate the western societies is well known, whereas the knowledge

about the beneficial effects on health of the Mediterranean diet has grown in parallel (ie. Dietetic fibre or olive oil). A particular case are the omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids, which are known by its anti-inflammatory effects, as well as its lipid metabolism regulatory role, consequently reducing the cardiovascular events risk. Therefore, in this review, we address some of the molecular mechanisms of the n-3 polyunsaturated fatty acids and their role in health and diseases benefits. Furthermore, we describe some of the natural products used in the traditional oriental medicine and their beneficial action, postulating that, as food supplements, they could be used to reduce drug charge from our aging patients.

Key Words: fatty acids, omega-3, inflammation, aging, polymedication

Introducción

Debido al paulatino incremento del número de personas de la tercera edad y del aumento de su esperanza de vida en las sociedades avanzadas, existe cada vez un mayor interés, tanto por parte de las autoridades sanitarias, como de los profesionales de la salud, sobre el control de las patologías asociadas a la tercera edad, dada la repercusión social y económica que este hecho sociológico conlleva. Es decir, un gran incremento de la prevalencia de ciertas

enfermedades cuya etiología de base son procesos inflamatorios o desarreglos metabólicos lipídicos con riesgo cardiovascular.

La medicina actual tiende a actuar de forma muy agresiva frente a cualquier sintomatología, ya que el médico suele estar sobrecargado de asistencia y existe además una alta presión tanto por parte de los pacientes, como de la industria farmacéutica, como consecuencia poseemos una población anciana polimedicada, que a menudo toma fármacos que previenen los problemas causados por otros (cabe señalar que la administración crónica de 4 fármacos, cosa que sucede frecuentemente, por la presencia de varias patologías o por las prescripciones en enfermedades cardiovasculares comunes, se asocia con eventos adversos entre el 25 y el 50% de los pacientes) (1).

Nuestra medicina occidental, históricamente ha convivido, sin prestarle demasiada atención, con la medicina tradicional y su experiencia milenaria, sobre todo en oriente (Ayurveda, Unani y la medicina tradicional china) (2), basada en el uso de productos naturales (que además no suelen estar sometidos a patentes) y que actúan de forma menos agresiva, pero no por ello menos eficiente. De hecho, la incorporación de los médicos y científicos orientales a un sistema científico cada vez más universalizado y un interés renovado por parte de occidente por conocer las verdades y mitos de la medicina oriental tradicional, ha llevado a visitar los usos y costumbres de aquella medicina y ha estudiar con métodos científicos actuales, los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos terapéuticos observados con los productos de la medicina oriental.

Por otra parte, en el siglo pasado se comprobó la influencia negativa de la dieta en muchas de las patologías que asolaban a las sociedades occidentales y con

un estilo de vida determinado (ej. Enfermedades cardiovasculares), mientras que paralelamente se establecían los efectos beneficiosos para la salud de muchos de los productos de nuestra dieta mediterránea (ej. Fibra dietética o aceite de oliva) que habían perdido presencia por un cambio de hábitos alimentarios (3-15). Un caso muy particular en este sentido son los ácidos grasos poliinsaturados n-3, presentes en cantidades importantes en pescado azul y en frutos secos, y de los cuales son conocidos sus efectos antiinflamatorios y como reguladores del metabolismo lipídico, reduciendo así los riesgos de accidentes cardiovasculares (16-22).

En esta revisión se pretenden describir, bajo la perspectiva de la ciencia actual, algunos de los mecanismos moleculares mediante los cuales los ácidos grasos poliinsaturados n-3 ejercen su acción beneficiosa y secundariamente, de los productos naturales utilizados en la medicina tradicional oriental, postulando que, como suplementos alimentarios (más de dos tercios de estos productos son considerados como plantas nutritivas o especias alimentarias, no como fármacos o medicinas), podrían ser utilizados para reducir la carga medicamentosa de nuestros pacientes de la tercera edad.

Los ácidos grasos omega-3 y omega 6

Los ácidos grasos omega-6 y omega-3, son ácidos grasos esenciales, ya que tanto los humanos, como los demás mamíferos, son incapaces de sintetizarlos y deben obtenerlos de la dieta. Como representante básico de los ácidos grasos omega-6 citaremos al ácido Linoleico (LA; 18:2 ω 6) y como representante básico de los omega-3, al ácido α -Linolénico (ALA; 18:3 ω 3). En

la naturaleza encontramos grandes cantidades de LA, en las semillas de la mayoría de las plantas, salvo en el coco, el cacao y la palma. Por otra parte, ALA se encuentra en los cloroplastos de las hortalizas de hoja verde y en las semillas de lino, colza, albahaca japonesa (*Perilla frustencens* L.), chía (*Salvia hispánica* L.) y nueces. Ambos ácidos grasos esenciales son metabolizados a ácidos grasos de cadena larga de 20 y 22 átomos de carbono y mayor grado de insaturación, mediante la adición de uniones de doble enlace a la terminación carboxílica de la molécula del ácido graso, gracias a elongasas y desaturasas celulares (Figura 1). Mientras el LA es metabolizado a ácido Araquidónico (AA; 20:4 ω 6), el ALA (o LNA; las dos siglas utilizadas) es convertido en ácido Eicosapentanoico EPA (20:5 ω 3) y ácido Docosahexanoico DHA (22:6 ω 3). Tanto los humanos, como otros mamíferos, excepto los carnívoros, tales como el león, pueden convertir el LA a AA y el ALA a EPA y DHA, pero de forma lenta (23, 24). Existe una competencia entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3 por los enzimas de desaturación, pero ambas desaturasas, la Δ -4 y la Δ -6, poseen mayor afinidad por los ácidos grasos omega-3, que por los omega-6 (23-26), pero a pesar de ello, una elevada ingesta de LA interfiere en la desaturación y elongación de los ALA (27), mientras que los ácidos grasos *trans* interfieren en la desaturación y elongación tanto de los LA, como de los ALA. La Δ -6 desaturasa es el enzima limitante de estas reacciones y algunas evidencias señalan que su actividad decrece con la edad (23, 24). Algunos niños prematuros (28), individuos hipertensos (29) y algunos diabéticos (30), poseen limitada su capacidad para generar EPA y DHA a partir de ALA (24). Estos hallazgos son importantes y deben ser tomados en consideración a la hora de hacer recomendaciones dietéticas. En

este sentido, se debe de recordar que EPA y DHA se encuentran de forma relativamente importante en aceites de pescado, particularmente de pescados grasos (pescado azul), mientras que el AA, principalmente se halla en los fosfolípidos de huevo y de animales alimentados con grano (24).

En mamíferos, incluidos los humanos, el DHA se encuentra en abundancia y juega un papel importante en la fisiología de cerebro (donde es uno de los componentes más abundantes entre los lípidos estructurales), testículos y esperma. El DHA y el EPA, sólo se obtienen por ingestión o por síntesis desde EPA o ALA provenientes de la dieta.

Debido a la ausencia en sus células del enzima omega-3 desaturasa, los mamíferos no pueden convertir los ácidos grasos omega-6 a omega-3. Estos ácidos grasos y sus precursores LA y ALA son importantes componentes de las membranas celulares, pero son metabólicamente y funcionalmente distintos, y a menudo, presentan importantes funciones fisiológicas opuestas. Cuando los humanos ingerimos pescado o aceite de pescado, el EPA y el DHA reemplazan a los ácidos grasos omega-6 y especialmente al AA, en las membranas, probablemente de todas las células del organismo, pero en especial de las plaquetas, eritrocitos, neutrófilos, monocitos y células hepáticas (31, 32). Mientras las proteínas celulares están determinadas genéticamente, la composición de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en las membranas celulares son en gran manera dependientes de su ingestión en la dieta. El AA y el EPA son los componentes iniciales en la síntesis de eicosanoides (24, 31).

Se considera que la dieta occidental actual es deficiente en ácidos grasos omega-3, con una relación omega-6 a omega-3 de 15-20 : 1, en lugar de la

relación 1 : 1 como en el caso de los animales salvajes y presumiblemente de los seres humanos en la antigüedad (31,33-36). En consecuencia, los eicosanoides sintetizados como productos metabólicos del AA y especialmente las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos grasos hidroxilados y lipoxinas son producidos en grandes cantidades a expensas de aquellos provenientes de los ácidos grasos omega-3 (24). La excesiva proporción en nuestra dieta de los PUFA omega-6 y la elevada relación omega-6 : omega-3, podría estar implicada en la patogénesis de muchas enfermedades, tales como: enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes, mientras un incremento de los niveles de los PUFA omega-3 y una baja relación omega-6 : omega-3 ejercería un efecto contrario. Así en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, una relación 4 : 1 se ha asociado con un descenso de un 70% de la mortalidad total. Una relación 2,5 : 1 reduce la progresión de las células rectales en pacientes con cáncer colorrectal y en mujeres con cáncer de pecho, se ha asociado un descenso del riesgo. Asimismo, una relación 2-3 : 1 suprime la inflamación en pacientes con artritis reumatoide, y una relación de 5 : 1 se asocia a efectos beneficiosos en pacientes con asma. (37) (Tabla 1).

Mecanismos moleculares de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y sus efectos antiinflamatorios

Existen numerosas evidencias de que los procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (término que

reúne a dos enfermedades crónicas, la colitis ulcerativa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD)), la psoriasis, entre muchas otras enfermedades inflamatorias, poseen algunas características comunes. La mayoría de respuestas inflamatorias normales, siguen un proceso que puede dividirse en tres fases: Iniciación, Escalado y mantenimiento y Resolución. Algunos mediadores químicos normales son responsables de orquestar estas tres fases. Así mientras algunos mediadores químicos inician y mantienen la respuesta inflamatoria (leucotrienos, factor activador de plaquetas (PAF), citocinas), otros deberían revertir y resolver dicha respuesta (Resolvinas, Docosatrienos y Lipoxinas). Sin embargo, por causas diversas, existe un déficit de tales factores en estas enfermedades (38-40). Sin resolución, una respuesta inflamatoria, una vez iniciada seguiría indefinidamente, convirtiéndose en un proceso crónico. Los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) derivados del metabolismo del AA, poseen características pro-inflamatorias, mientras que los PUFA de cadena larga omega-3 (n-3) disminuyen la producción de los mediadores pro-inflamatorios (41, 42) (Tabla 2).

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 están siendo el objeto de un considerable interés por parte de los nutricionistas, debido al gran número de efectos beneficiosos que se han descrito en sus consumidores. Los mecanismos directos por los cuales ejercen tales efectos empieza a ser conocido (43-46), pero parece probable que los metabolitos oxigenados derivados del EPA y del DHA, es decir, las 'resolvinas' o 'docosatrienos', jueguen un papel significativo ya que poseen una potente actividad anti-inflamatoria y inmunoreguladora a concentraciones del rango nanomolar y picomolar. El término resolvina fue acuñado por el Profesor Charles N. Serhan

en el año 2002 (47) al hallar estos compuestos por primera vez en exudados inflamatorios en resolución. Los compuestos derivados de EPA son designados resolvinas de la serie E, mientras que los que provienen del DHA como precursor, se denominan resolvinas, docosatrienos o protectinas (anteriormente 'neuroprotectinas') de la serie D (figura 1). (47-49). Asimismo, las lipoxinas, que provienen del metabolismo del AA, por una vía similar a la de los leucotrienos (LT), poseen efectos opuestos a muchos de estos, así mientras el LTC₄ induce el espasmo bronquial, las lipoxinas lo inhiben. Las lipoxinas, de forma similar a las resolvinas, poseen propiedades anti-inflamatorias en condiciones patológicas, tales como: asma, artritis, desordenes cardiovasculares, gastrointestinales y enfermedades periodontales, de riñón y pulmonares. Tanto la biosíntesis de las 18R resolvinas, como de las epi-lipoxinas poseen elementos en común con la síntesis de leucotrienos. En células endoteliales vasculares, el enzima ciclooxygenasa 2 (COX2) cuando es acetilado por la aspirina introduce un grupo 18R hidropoxido en las moléculas de los estos ácidos grasos. Estos mecanismos podría explicar algunas de las propiedades de la aspirina como fármaco, ya que no sólo inhibe la síntesis de mediadores pro-inflamatorios, por su actividad sobre COX1, si no que por su actividad sobre COX2 induce la síntesis de mediadores anti-inflamatorios. Las lipoxinas y epi-lipoxinas derivados del AA y las resolvinas y docosatrienos, derivados de EPA y DHA, aparecen como miembros de los mediadores lipídicos endógenos, que se ponen en marcha en la fase de resolución de la respuesta inflamatoria, para limitar sus efectos.

Por esta misma razón, un déficit en la ingesta de estos ácidos grasos, como se ha sugerido anteriormente (24,37), puede limitar este proceso de resolución y hacer que los procesos inflamatorios se conviertan en crónicos.

Papel de los PUFA n-3 en inflamación. Mecanismos moleculares.

En la fase inicial de la inflamación, se produce la prostaglandina PGE2 y otras prostaglandinas pro-inflamatorias. La señal que induce la síntesis de tales moléculas, a su vez estimula la transcripción de los enzimas requeridos para la generación de lipoxinas desde el AA y resolvinas desde los ácidos grasos de la familia omega-3, con similares propiedades anti-inflamatorias. Las lipoxinas se cree que funcionan promoviendo la resolución mediante el control de la entrada de neutrófilos en los lugares de la inflamación y en los órganos afectados. También actúan como agentes quimiotácticos para los monocitos, células que parecen ser requeridas para la curación de las heridas. De esta manera, los leucocitos serían programados para progresar de una actividad pro a anti-inflamatoria, utilizando en este proceso tanto los metabolitos derivados de los ácidos grasos omega-6, como omega-3. La posibilidad del uso terapéutico de tales lípidos para reducir los efectos adversos de los procesos inflamatorios es uno de los objetivos que se postulan en este trabajo.

La enzima COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos y células y controla la síntesis de aquellas prostaglandinas principalmente involucradas en la regulación de la función homeostática en el cuerpo (importante para la integridad gastrointestinal y la homeostasis vascular) (41,50). La COX-1 permanece constante tanto en condiciones fisiológicas, como patológicas. Por el contrario, la COX-2 no está expresada en la mayoría

de las células pero es altamente inducible en ciertas células en respuesta a estímulos inflamatorios produciendo así la liberación de prostaglandinas (PGs). Las PGs formadas por la COX-2 intervienen sobretodo en el control del dolor y la inflamación. También esta enzima es inducida por una gran variedad de factores tales como promotores de tumores, citocinas, factores de crecimiento e hipoxia y se encuentra sobreexpresada en la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, además de cánceres colorrectales y de mama (51-56).

El DHA es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa pero no de la lipoxigenasa in vitro. Tanto EPA como DHA, como ya se ha mencionado, son también importantes sustratos para la formación de eicosanoides (57). Los ácidos grasos omega-3 se convierten en 3-prostanoides y 5-leucotrienos (58). Los eicosanoides derivados de ácidos grasos omega-3 se oponen generalmente a aquellos derivados de ácidos grasos omega-6. Tanto el EPA como el AA son convertidos a prostaglandinas (PGs) y a leucotrienos (LTs) por la enzima COX y las lipoxigenasas, respectivamente. Los PUFA n-3 son capaces de inhibir la activación de la expresión genética de citocinas mediadas por COX y 5-LOX (5-lipooxigenasa).

Actualmente se conocen algunos de los mecanismos por los que actúa, siendo sus principales receptores los PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma) y los RXR (Retinoid X Receptor) (46). Receptores nucleares ligados a la actividad de prostaglandinas y leucotrienos el primero y al ácido 9-cis-Retinóico el segundo, aunque existe una gran cantidad de compuestos que actúan sobre dichos receptores, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). Entre las actividades que se conocen relacionadas con

estos receptores, las más conocidas están relacionadas con el metabolismo de los lípidos, pero existen algunas que intervienen en las vías de la inflamación y de la nocicepción derivada de esta (59,60).

Es sabido que agentes pro-inflamatorios como la IL-1, IL-6 o TNF actúan activando la expresión de COX-2, mientras que activadores de PPAR-gamma, como el DHA o EPA entre los naturales, así como la Troglitazone, ciglitazone o rosiglitazone entre los farmacológicos inhiben la expresión de COX-2 (61-65).

Los PUFA de cadena larga n-3 provenientes de la dieta influyen en la producción de los eicosanoides y por tanto en los procesos inflamatorios de diferentes formas:

- Por competición entre los omega-6 y los omega-3 por la regulación de desaturasas y oxigenasas que posibilitan su síntesis. Tanto EPA como DHA son potentes inhibidores competitivos de las lipooxigenasas y las ciclooxigenasas. Esto explica el potencial de los aceites de pescado y de sus componentes activos purificados, para inhibir la producción de eicosanoides omega-6, al mismo tiempo que se incrementa la producción de metabolitos omega-3.

- Por competición de ambas clases de PUFAs por su introducción en los lípidos de las membranas celulares, donde podrán actuar como componentes estructurales y como fuente de segundos mensajeros. Un consumo aumentado de PUFAs omega-3 de cadena larga hace aumentar el nivel de estos en los fosfolípidos de membrana y hace descender los niveles de AA. En consecuencia, las COX y las lipoxigenasas no tienen tanto AA como sustrato disponible para la síntesis de eicosanoides inflamatorios.

- Por regulación de las fosfolipasas A₂ y C. Como los sustratos omega-3 compiten por las mismas enzimas que el AA también compiten por las fosfolipasas.
- Finalmente, como se mencionaba anteriormente, mediante la activación de PPAR-gamma, que inhibe la expresión del gen de la COX-2.

El factor de transcripción NFκB está involucrado en la regulación de un gran número de genes relacionados con la inflamación: COX-2, TNF, IL-1 y moléculas de adhesión. NFκB existe en forma trimérica inactiva en el citosol celular; una de sus subunidades, el inhibidor de NFκB (IκB) es fosforilado tras la activación celular, lo que libera al dímero NFκB, que es entonces traslocado al núcleo, donde se une a la región promotora de sus genes diana, induciendo su transcripción.

Estudios con células en cultivo han mostrado que el AA activa NFκB en monocitos (66). Este podría ser el mecanismo por el cual el AA induce COX-2 y las citocinas inflamatorias. Por el contrario, ni EPA, ni DHA activan NFκB en monocitos en cultivo (66) y por el contrario, previenen la activación de NFκB por TNF en cultivos de células pancreáticas. En este efecto está involucrado un descenso de la degradación de IκB, posiblemente mediante un descenso de su fosforilación (67). Este efecto se ha observado en diversos sistemas (68) y ha sido asociado con un descenso de la activación de MAP cinasas responsables de fosforilar IκB. Estas observaciones sugieren un efecto directo de los PUFAs n-3 de cadena larga en la expresión de genes pro-inflamatorios, mediante la inhibición de la activación de NFκB (figura 1).

Otros componentes de la dieta o de la medicina tradicional, que podrían jugar un papel en la prevención y tratamiento de las patologías asociadas con la tercera edad

De la misma manera otros suplementos alimentarios conteniendo isoflavonoides, como la Genisteina, presente en grandes proporciones en la soja y menor cantidad en otros vegetales, han demostrado capacidad para inhibir el proceso inflamatorio y posiblemente la COX-2 (69). En diversos sistemas *in vitro*, la Genisteina ha demostrado capacidad de suprimir la expresión de COX-2 en presencia de estimuladores como el Oxido Nítrico endotelial, con una eficacia parecida al celecoxib (un inhibidor selectivo de COX-2), pero sin sus efectos secundarios sobre la función cardiovascular (70). Esto sugiere que la Genisteina puede conferir efectos beneficiosos tanto en procesos ateroscleróticos, como en la génesis de procesos tumorales (71).

Los PUFA n-3 de cadena larga, en contraste con el AA, reducen la expresión de COX-2 y NF κ B. En una línea de melanoma, se ha demostrado, que el tumor necrosis factor- α eleva la expresión de mRNA de COX-2 y la producción de PGE₂, lo mismo que el AA, mientras que estas células al ser incubadas con EPA o DHA, descendía la expresión de mRNA de COX-2 (72). La Genisteina, por su parte, combinada con AA, revierte los efectos de éste sobre la expresión de COX-2 y NF κ B. Además ambos ácidos grasos (omega-6 y omega-3) inducen la expresión de PPAR γ en las células estudiadas, cuando se cultivan en presencia de Genisteina. El PPAR γ , a su vez modula la expresión tanto de COX-2 como de NF κ B, al ser activado por DHA. Estos y otros resultados

apoyan la premisa de que la Genisteina y el DHA, podrían ejercer acciones complementarias, jugando un papel coordinado como antagonista del AA, mediante el control de la producción de PGE2 y la expresión NFκB (73). Estos efectos de los ácidos grasos omega-3, también se han observado en sus derivados metabólicos. En un estudio reciente, se demostró que ratones que recibieron resolvina RvE1, sufrían una reducción significativa en la producción de TNF-α, IL-12 p40 y en la expresión de COX-2 y Óxido Nitrico sintetasa inducible. Se ha sugerido que estos efectos podrían ejercerlos mediante la activación de un receptor específico ChemR23, ligado a proteína G, que se ha descrito tanto en humanos, como en ratones (74).

Junto a la Genisteina, existen una gran cantidad de flavonoides e isoflavonoides, que han mostrado modulación de COX-2, pero han sido menos estudiados, entre ellos: Nobiletin, amentoflavone, quercetin, quercetin, pentaacetate, flavone, resveratrol, apigenin, chrysin, kaempferol, galangin, que se han descrito en una gran variedad de sistemas (75). Además de otros componentes alimentarios, tales como: propóleos de las abejas, curcumina en curri, fitoesteroles en soja, polifenoles en té verde y resveratrol en bayas y uvas. El resveratrol se ha descrito que puede limitar la iniciación, promoción y progreso tumoral, además de presentar actividad anti-inflamatoria, mediante la inhibición de Cox-1 y Cox-2 (76). O'Brian (2002), suponía que el reveratrol no era tóxico, ya que representaba el 10% de la biomasa de la piel de las uvas. El Resveratrol ha mostrado capacidad de inhibir la transcripción del gen COX-2 dependiente de la proteína cinasa C.

Por su parte la Curcumina es un producto natural no nutritivo y no tóxico hallado en la cúrcuma, una especie con la que se fabrica el curri y que ha sido

utilizado durante siglos en la India y en la China también como una medicina de herboristeria en el tratamiento de heridas, ictericia y artritis reumatoide (77). La Curcumina es el mayor constituyente de la cúrcuma que se extrae de los rizomas de la planta *Curcuma longa L* hallada en el sur y sudeste asiático (78). En sus países de origen la cúrcuma se ha utilizado en medicina tradicional en el tratamiento de problemas inflamatorios y posteriormente se ha demostrado las propiedades anti-inflamatorias de la curcumina (79). La Curcumina también posee una potente actividad anti-oxidante, que depende de la presencia en su molécula de grupos fenólicos en los anillos aril (80). Posiblemente su capacidad anti-inflamatoria depende de su actividad como bloqueante de la activación de NF-κB (81, 82). Su administración ha demostrado ser segura en protocolos clínicos en los que se suministraban de forma oral hasta 8 gramos/día durante 3 meses (83). Aunque la mayoría de ensayos clínicos de la Curcumina pertenecen al campo de la terapia anti-tumoral, en cáncer de colon, estomago, duodeno y pecho, su mecanismo de acción todavía no es bien conocido.

La administración combinada de estos productos, podría tener grandes ventajas, por una parte, en general son productos naturales, de los que se ha demostrado su potente actividad desde tiempos inmemoriales y la ausencia de efectos tóxicos y por otra, en un mecanismo tan complejo como es el proceso inflamatorio, actúan en las diferentes vías favoreciendo el balance anti-inflamatorio (ej. los PUFA n-3 de cadena larga) sin bloquear una vía concreta, lo que podría presentar efectos secundarios graves, como ha sido el caso de los inhibidores específicos de COX-2, rofecoxib, celecoxib, parecoxib, etoricoxib y valdecoxib, que se han retirado del mercado o se ha restringido

mucho su uso o el de la Rosiglitazona, un agonista específico de PPAR-gamma (84-87), que como en el caso anterior, ha sido prohibido o restringido su uso, debido a sus efectos secundarios. Además, se ha demostrado recientemente, los efectos aditivos o sinérgicos de estos productos cuando actúan por diferentes vías, como son los agonistas de los dos componentes del heterodímero PPAR-gamma – RXR (46, 88).

Conclusiones

En los últimos años algunos científicos han empezado a teorizar sobre la responsabilidad de la dieta en la prevención de las patologías de gran prevalencia, como enfermedades cardiovasculares, procesos inflamatorios, procesos auto-inmunes y cáncer. Asimismo, los efectos beneficiosos para la salud de algunos productos de nuestra dieta (ej. Fibra dietética o aceite de oliva en la dieta mediterránea) son conocidos hoy en día y se recomiendan como parte de una dieta saludable.

Como se ha visto en esta revisión, ya se han desentrañado muchos de los mecanismos moleculares mediante los cuales estos productos y en particular, los de los ácidos grasos poliinsaturados n-3, presentes en cantidades importantes en pescado azul y en frutos secos, ejercen sus efectos antiinflamatorios y reguladores del metabolismo lipídico, reduciendo así los riesgos de accidentes cardiovasculares y mejorando el estado de los pacientes con patologías en las que se encuentran implicados procesos inflamatorios o de dolor, como se ha evidenciado recientemente (89-92), lo que podría ser utilizado para reducir la carga medicamentosa de los pacientes de la tercera edad.

Y para finalizar, sólo recordar que, a pesar de que es una creencia común, que las preparaciones con productos naturales son más seguras, que las farmacológicas. Muchas de ellas pueden presentar interacciones y efectos secundarios importantes, por lo que siempre es importante un asesoramiento profesional.

Bibliografía

1. Blasco F, Martínez J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005;29:152-62.
2. Zhang X. Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/ Alternative Medicine: A Worldwide Review. World Health Organization, 2001;1-188.
3. WHO/FAO expert consultation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. Who technical report series 894, 2000; 1-253.
4. Grupo Internacional de Expertos. Dieta, nutrición y prevención de Enfermedades crónicas: Informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. OMS, Serie de Informes Técnicos 916, 2003;1-152.
5. Special issue - Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: scientific background papers of the joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January - 1 February 2002. Public Health Nutrition, 2004;7(1(A)), Supplement 1001, 1-250.
6. Laposata M. Fatty acids. Biochemistry to clinical significance. Am J Clin Pathol. 1995;104(2):172-9.
7. Williams GM, Williams CL, Weisburger JH. Diet and cancer prevention: the fiber first diet. Toxicol Sci. 1999;52(2 Suppl):72-86.
8. Yaqoob P. Monounsaturated fats and immune function. Braz J Med Biol Res. 1998; 31(4):453-465.
9. Tracy RP. Diet and hemostatic factors. Curr Atheroscler Rep. 1999;1(3):243-48.

10. Wargovich MJ, Cunningham JE. Diet, individual responsiveness and cancer prevention. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl): 2400S-3S.
11. Linares A, Perales S, Palomino-Morales RJ, Castillo M, Alejandre MJ. Nutritional control, gene regulation, and transformation of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2006;6(3):151-68.
12. Casadesus G, Moreira PI, Nunomura A, Siedlak SL, Bligh-Glover W, Balraj E, et al. Indices of metabolic dysfunction and oxidative stress. *Neurochem Res.* 2007; 32(4-5):717-22.
13. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. *Public Health Nutr.* 2006;9(8A):1073-6.
14. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr.* 2009;12(9A):1607-17.
15. Vareiro D, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Bertomeu I, Buckland G, Vaz de Almeida MD, et al. Availability of Mediterranean and non-Mediterranean foods during the last four decades: comparison of several geographical areas. *Public Health Nutr.* 2009;12(9A):1667-75.
16. Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem.* 2009; 9(9):1030-1039.
- 17- Siddiqui RA, Harvey KA, Ruzmetov N, Miller SJ, Zaloga GP. n-3 fatty acids prevent whereas trans-fatty acids induce vascular inflammation and sudden cardiac death. *Br J Nutr.* 2009;102(12):1811-9.
18. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Harris WS. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(12):753-8.
19. Williamson C. Dietary factors and depression in older people. *Br J Community Nurs.* 2009;14(10):422, 424-6.
20. Zuliani G, Galvani M, Leitersdorf E, Volpato S, Cavalieri M, Fellin R. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of dyslipidemias. *Curr Pharm Des.* 2009;15(36):4087-93.
21. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old Tale. *Biochimie.* 2009;91(6):791-5.
22. Seki H, Tani Y, Arita M. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2009;89(3-4):126-30.
23. de Gomez Dumm INT, Brenner RR. Oxidative desaturation of alpha-linolenic, linoleic, and stearic acids by human liver microsomes. *Lipids.* 1975;10:315-7.

24. Simopoulos A P. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Exp Biol Med*. 2008;233:674–688.
25. Hague TA, Christoffersen BO. Effect of dietary fats on arachidonic acid and eicosapentaenoic acid biosynthesis and conversion to C22 fatty acids in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1984;796:205–17.
26. Hague TA, Christoffersen BO. Evidence for peroxisomal retroconversion of adrenic acid (22:4n6) and docosahexaenoic acid (22:6n3) in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1986;875:165–73.
27. Indu M, Ghafoorunissa. N-3 fatty acids in Indian diets—comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) vs product (long chain n-3 polyunsaturated fatty acids). *Nutr Res*. 1992;12:569–82.
28. Carlson SE, Rhodes PG, Ferguson MG. Docosahexaenoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:798–804.
29. Singer P, Jaeger W, Voigt S, Theil H. Defective desaturation and elongation of n-6 and n-3 fatty acids in hypertensive patients. *Prostaglandins Leukot Med*. 1984;15:159–65.
30. Honigmann G, Schimke E, Beitz J, Mest HJ, Schliack V. Influence of a diet rich in linolenic acid on lipids, thrombocyte aggregation and prostaglandins in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1982;23:175(abstract).
31. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:438–63,
32. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(suppl):560S–9S.
33. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *New Engl J Med*. 1985;312:283–9.
34. Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ, Cordain L, Mann NJ. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the Paleolithic. *World Rev Nutr Diet*. 1998;83:12–23.
35. Simopoulos AP. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. In: Papas A, Ed. *Antioxidants in Nutrition and Health*. Boca Raton: CRC Press, pp65–88, 1999.
36. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins, Leukotr Essent Fatty Acids*. 1999;60:421–9.

37. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):365-79.
38. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes. *Nature.* 2007;447:869–74.
39. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Rev Immunol.* 2008;8:349-61.
40. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 2008; 22: 3595–3606.
41. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids,* 2003;38(4):343-52.
42. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;75(3):197-202.
43. Weylandt KH, Kang JX. Rethinking lipid mediators. *Lancet.* 2005;366:618–20.
44. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6:1191–7.
45. 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;278:14677–87.
46. Zapata-González F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroya F, Diaz-Delfin J, et al. Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic acid, mainly through PPAR(gamma):RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids. *J Leuk Biol.* 2008; 84: 1172-1182.
47. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac R-L. 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;196:1025–37.
48. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med.* 2000;192:1197–204.
49. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, Docosatrienes, and Neuroprotectins, Novel Omega-3-Derived Mediators, and Their Endogenous Aspirin-Triggered Epimers. *Lipids.* 2004;39:1125–32

50. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*. 2001;36(9):1007-24.
51. Sano H, Hla T, Maier JA, Crofford LJ, Case JP, Maciag T. and Wilder RL,. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest*. 1992;89:97–108.
52. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl*. 1997;49:15-9
- 53 Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:11–21
54. Howe LR, Subbaramaiah K, Brown AMC, Dannenberg AJ: Cyclooxygenase-2: A target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:97–114.
55. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase- 2 inhibitors. *Cancer Res*. 2000;60:1306–11.
56. Barry EL, Sansbury LB, Grau MV, Ali IU, Tsang S, Munroe DJ, et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms, aspirin treatment, and risk for colorectal adenoma recurrence - data from a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2726-33.
57. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition*. 1998; 14(7-8): 627-33.
58. 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.
59. Bailey ST, Ghosh S. 'PPAR'ting ways with inflammation. *Nat Immunol*. 2005; 6(10):966-967.
60. Marion-Letellier R, De´Chelotte P, Lacucci M, Ghosh S. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gut*. 2009; 58:586–593
61. Subbaramaiah K, Lin DT, Hart JC, Dannenberg AJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress the transcriptional activation of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of activator protein-1 and CREB-binding protein/p300. *J Biol Chem*. 2001;276,12440–8;
62. Yang WL, Frucht H. Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 2001;22:1379–83.

63. Yamazaki K, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Kanemura N, Araki H, et al. Synergistic effects of RXR alpha and PPAR gamma ligands to inhibit growth in human colon cancer cells--phosphorylated RXR alpha is a critical target for colon cancer management. *Gut*, 2007;56(11):1557-63.
64. Sato N, Kozar RA, Zou L, Weatherall JM, Attuwaybi B, Moore-Olufemi SD, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor [gamma] mediates protection against Cyclooxygenase-2-induced gut dysfunction in a rodent model of mesenteric ischemia/reperfusion Shock, 2005;24(5):462-9.
65. Vecchini A, Ceccarelli V, Susta F, Caligiana P, Orvietani P, Binaglia L, et al. Dietary α -linolenic acid reduces COX-2 expression and induces apoptosis of hepatoma cells. *J Lipid Res*, 2004;45:308.
66. Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T, Varesio L, Carini R, Scavazza A, et al. Nuclear factor κ B is activated by arachidonic acid but not by eicosapentenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;229:643-7.
67. Ross JA, Moses AG, Fearon KC. The anti-catabolic effects of n-3 fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:219-26.
68. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF- κ B inhibition by ω -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- α transcription. *Am J Physiol*. 2003;284:L84-9.
69. Paradkar PN, Blum PS, Berhow MA, Baumann H, Kuo SM. Dietary isoflavones suppress endotoxin-induced inflammatory reaction in liver and intestine. *Cancer Letters*, 2004;215:21-8.
70. Ye F, Wu J, Dunn T, Yi J, Tong X, Zhang D. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in head and neck cancer cells by genistein. *Cancer Letters*. 2004;211:39-46.
71. Chung MH, Kim J-H, Keum J-S, Lee SS, Y. Surh Y-J. Genistein Inhibits NF- κ B-dependent COX-2 Expression in Human Breast Epithelial Cells. *Journal of Korean Association of Cancer Prevention* 2002;7(4):229-32.
72. Denkins Y, Kempf D, Ferniz M, Nileshwar S, Marchetti D. Role of ω -3 polyunsaturated fatty acids on cyclooxygenase-2 metabolism in brain-metastatic melanoma. *J. Lipid Res*. 2005;46:1278.
73. Horia E., Watkins BA. Complementary actions of docosahexaenoic acid and genistein on COX-2, PGE2 and invasiveness in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 2007;28:809.
74. Arita, M., Bianchini, F., Aliberti, J., Sher, A., Chiang, N., Hong, S., et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*. 2005;201:713-22.

75. O'Leary KA, de Pascual-Tereasa S, Needs PW, Bao YP, O'Brien NM, Williamson G. Effect of flavonoids and Vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutation Res.* 2004;551:245–54.
76. O'Brian C. Resveratrol: A Nutritional Suppressor of EGFR-Dependent Erk 1/2. *Nutritional Genomics and Proteomics in Cancer Prevention.* (Abstract), 2002.
77. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 1991;57(1):1-7.
78. Govindarajan VS. Turmeric--chemistry, technology, and quality. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1980; 12(3):199-301.
79. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.* 2009;14(2):141-53. Erratum in: *Altern Med Rev.* 2009;14(3):277.
80. Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, Deck LM, Vander Jagt DL. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorg Med Chem.* 2005;13(11):3811-20.
81. Yamamoto Y, and Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest.* 2001;107:135–42.
82. Bharti AC, Donato N, Singh S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and I κ B α kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood.* 2003; 101(3):1053-62.
83. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003; 9(1):161-8.
84. Nissen SE, and Wolski, K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
85. Liebson PR. The Thiazolidinedione Controversy in Cardiovascular Risk. *Preventive Cardiology.* 2010; 13:4, 209-212
86. Rennings J, Smits P, Stewart MW, Tack CJ. Autonomic neuropathy predisposes to rosiglitazone-induced vascular leakage in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled trial on thiazolidinedione-induced vascular leakage. *Diabetologia.* 2010; 53:9, 1856 -1866

87. Clifford RJ. Revisiting the Rosiglitazone Story — Lessons Learned. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363:9, 803-806

88. Zapata-Gonzalez F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroya F, de Madariaga A, and Domingo JC. 9-cis-Retinoic Acid (9cRA), a Retinoid X Receptor (RXR) Ligand, Exerts Immunosuppressive Effects on Dendritic Cells by RXR-Dependent Activation: Inhibition of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor {gamma} Blocks Some of the 9cRA Activities, and Precludes Them to Mature Phenotype Development. *J Immunol*. 2007;178:6130-9.

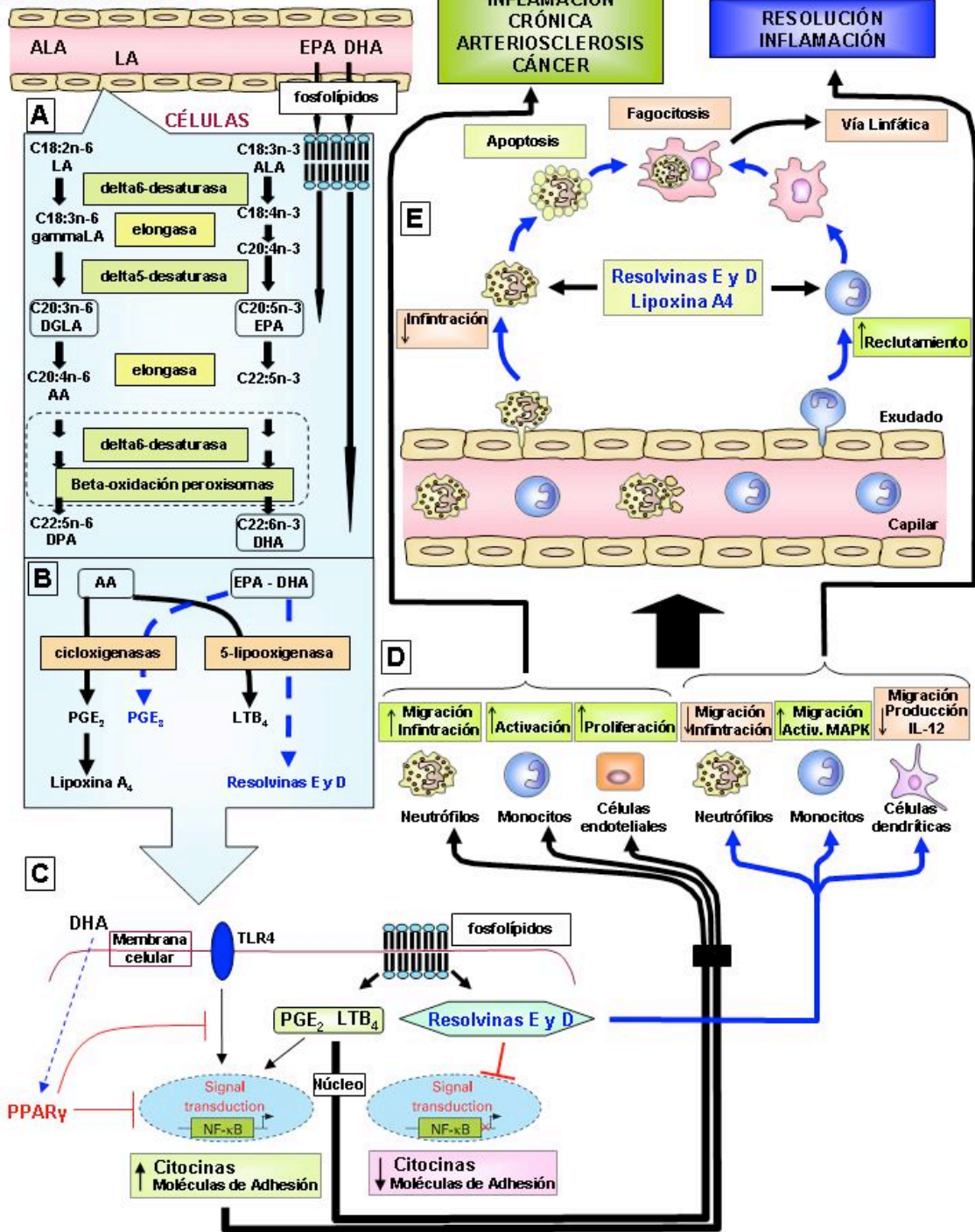
89. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nature Chemical Biology*. 2010; 6: 401-402

90. Groeger AL, Cipollina C, Cole MP, Woodcock SR, Bonacci G, Rudolph TK, Rudolph V, Freeman BA, Schopfer F. J. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nature Chemical Biology*, 2010; 6: 433-41

91. Sommer C, Birklein F. Fighting off pain with resolvins. *Nature Medicine*. 2010; 16 (5): 518-20

92. Xu Z-Z, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, Serhan CN, Ji R-R. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nature Medicine*. 2010; 16 (5): 592–97.

LÍPIDOS DE LA DIETA



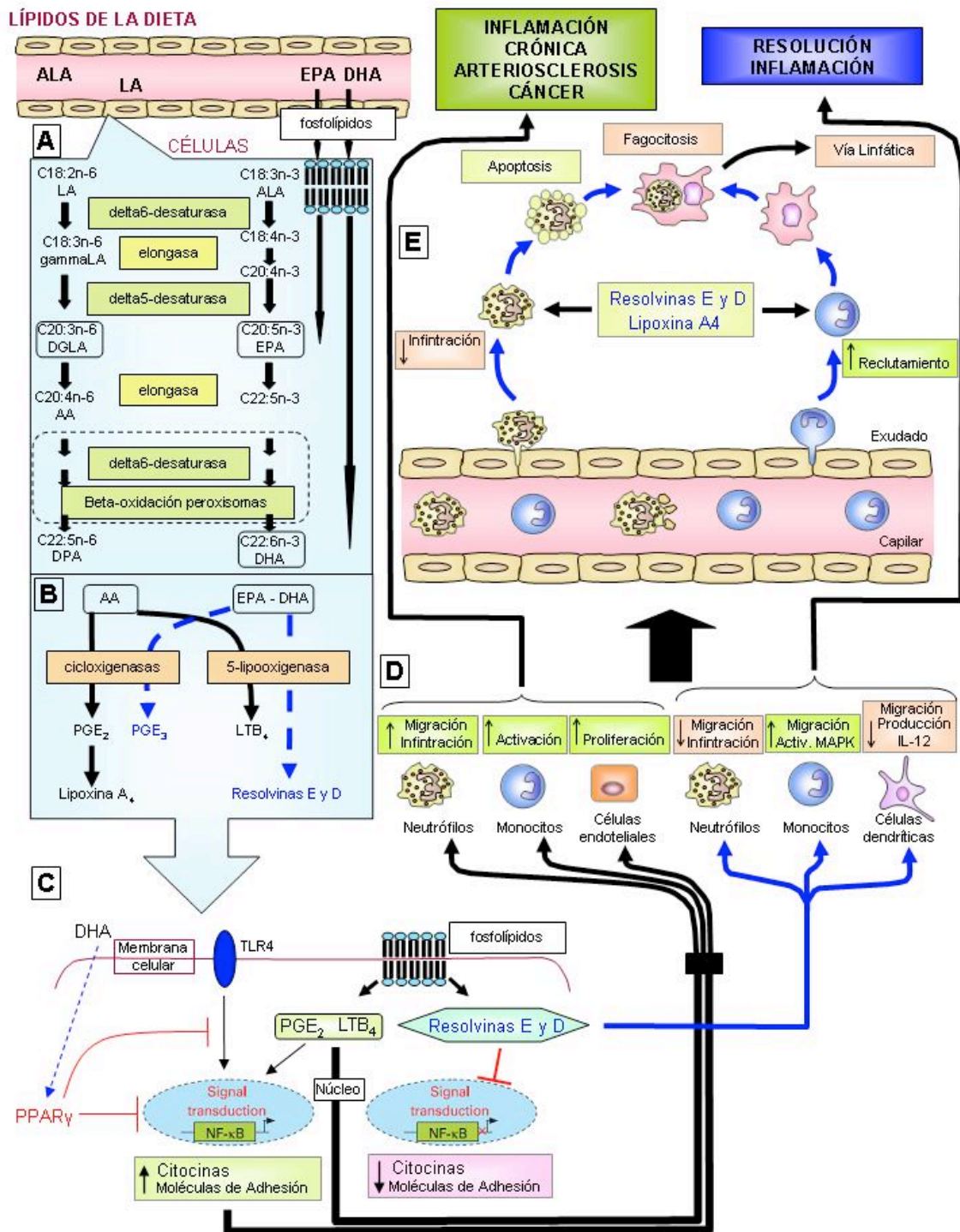


Figura 1.- Cuando ingerimos ácidos grasos en la dieta (Ácidos grasos Omega-6: LA, ácido Linoleico (18:2ω6); AA, ácido Araquidónico (20:4ω6); DGLA, ácido Dihomo gamma Linoleico (20:3ω6); DPA, ácido Docosapentanoico (22:5ω6). Ácidos grasos Omega-3: ALA, ácido α-Linolénico (18:3ω3); EPA, ácido Eicosapentanoico (20:5ω3); DHA, ácido Docosahexanoico (22:6ω3)) estos pasan las células y en gran parte son incorporados a las membranas celulares en forma de fosfolípidos. Cuando las células son activadas la fosfolipasas los liberan y entran en el metabolismo, o bien son directamente transformados

enzimáticamente a cadenas más largas y con un mayor grado de insaturación, por medio de elongasas y desaturasas respectivamente, también se forma isómeros y epímeros, que no se han presentado en el gráfico (A). Estos ácidos grasos, por medio de las enzimas Cicloxigenasas y Lipoxigenasa, producen mediadores químicos con muy variadas funciones, los prostaglandinas o eicosanoides y los leucotrienos (B). Dependiendo del sustrato (omega-6 u omega-3), los productos finales son distintos y sus funciones a menudo opuestas. Así, los derivados de los ácidos grasos omega-6, suelen ser pro-inflamatorios, mientras que los que derivan de los omega-3, suelen ser anti-inflamatorios. Por esta misma vía metabólica se producen también las Lipoxinas (ω 6) y las Resolvinas y Protectinas (ω 3) de las series E o D, dependiendo de si proceden de los ácidos Eicosapentanoicos (EPA) o de los ácidos Docosahexanoicos (DHA). Las prostaglandinas y los leucotrienos (ω 6) activan algunos factores de transcripción, entre ellos el NF κ B como uno de los más importantes, para inducir la expresión de multitud de genes de proteínas implicadas en estos procesos (citocinas, proteínas reactivas de fase aguda), mientras que los ácidos grasos omega-3 y sus derivados como las Resolvinas, inhiben la transcripción, por diversas vías, entre ellas al activar PPAR-gamma, que impide la activación del NF κ B (C). Las prostaglandinas y leucotrienos, y las Lipoxinas y Resolvinas, así como las proteínas que son sintetizadas durante la activación del proceso, inducen una serie de actividades en las células del sistema inmunológico y en los tejidos adyacentes donde se produce el proceso inflamatorio (D), que según sean de un signo u otro, conducirán a la prolongación del proceso inflamatorio y en caso de no ser resultado, a patologías inflamatorias crónicas y a otros procesos patológicos asociados, como arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer. En el proceso de resolución de la inflamación intervienen de forma decisiva las Lipoxinas y las Resolvinas, Docosatrienos y Protectinas, formas isoméricas o derivadas unas de otras, que provienen de los ácidos grasos EPA y DHA (E). Este esquema se ha inspirado en parte en Serhan CN, *et al.* (39).

Tabla 1. Beneficios nutricionales y terapéuticos de los Omega 3.

| Especialidad Médica | Reducción del riesgo o impacto |
|--------------------------|--|
| Cardiología | Muerte súbita, isquemia, infarto cerebral, regulación lipídica, presión arterial y reducción de taquicardias |
| Cirugía | Mejora la recuperación en el post-operatorio |
| Reumatología | Artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis. |
| Psiquiatría | Depresión, desorden bipolar, esquizofrenia, desorden de falta de atención-hiperactividad |
| Oftalmología | Degeneración macular asociada a la edad, retinitis pigmentosa, glaucoma |
| Oncología | Cáncer de mama, colorectal, de endometrio, leucemia, melanoma, de ovario, de páncreas, de próstata, renal. Incrementa la eficacia de los citostáticos e inhibe la caquexia asociada al tumor |
| Neurología | Enfermedad del Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia |
| Enfermedades infecciosas | Asma, hepatitis, nefropatías. |
| Gastroenterología | Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) |
| Urología | Prostatitis, hiperplasia prostática benigna. |

Tabla 2. Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 sobre los factores que intervienen en patología inflamatoria

| EFEECTO | FACTOR | FUNCIÓN |
|----------------|---|--|
| ↓ | Prostaglandina E ₂ | Pro-inflamatoria |
| ↓ | Tromboxano A ₂ | Potente agregador plaquetar y vasoconstrictor |
| ↓ | Leucotrieno B ₄ | Pro-inflamatorio; Quimiotáctico para Neutrófilos |
| ↑ | Prostaciclina I _{2/3} | Inhibidores de la agregación plaquetar; vasodilatador |
| ↓ | Factor Activador de Plaquetas (PAF) | Activa plaquetas y leucocitos |
| ↓ | Radicales libres de O ₂ | Daño tisular; Estimula el metabolismo de la AA |
| ↓ | Hidroperóxidos Lipídicos | Estrés oxidativo |
| ↓ | Interleucina 1 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) | Pro-inflamatorias; Estimulan Neutrófilos; Estimulan proliferación de linfocitos; Estimulan PAF |
| ↓ | Interleucina 6 | Pro-inflamatoria; Estimulan la síntesis de proteínas reactivas de fase aguda en la inflamación |
| ↓ | Proteína C Reactiva (CRP) | Proteína reactiva de fase aguda; es un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares |
| ↑ | Insulina | Incrementa la sensibilidad a la Insulina |
| ↓↑ | Lípidos | Reduce VLDL y Triglicéridos; Incrementa HDL |

