

ARTICULO DE REVISION

EFECTO ANTIINFLAMATORIOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA - 3

Univ. Álvaro Gálvez Lima
Estudiante de Segundo Año de la Fac. de Med. UMSA
Miembro Titular SCEM - UMSA

RESUMEN

Los eicosanoides son sustancias fisiológicamente activas cuyas funciones son sumamente variadas, pero todas dirigidas hacia actuar como potentes reguladores de los procesos inflamatorios y en la respuesta inmune. Estos factores inflamatorios provienen del ácido araquidónico, un fosfolípido localizado en la membrana celular que al des-esterificarse por diversas enzimas da como resultado los diversos tipos de derivados eicosanoides. Se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 compiten con el ácido araquidónico y ocasionan la biosíntesis de mediadores inflamatorios eicosanoides mucho menos potentes. Por este motivo, este tipo de grasas se constituyen en elementos anti-inflamatorios de importancia notable.

ABSTRACT

Eicosanoic fatty acids are physiologically active substances who have a variety of functions, all directed towards regulating inflammatory processes and immunologic responses. These inflammatory factors derive commonly from araquidonic acid, a phospholipid component of the cellular membrane that, when unsterified by a wide variety of enzymes, produces various eicosanoic derived products. It has been proven that omega 3 fatty acids compete with araquidonic acid, situation which derives in the production of less potent eicosanoic derived inflammatory mediators. For this reason these types of fatty acids constitute themselves as anti-inflammatory elements of noticeable importance.

ACIDOS GRASOS OMEGA 3

Los ácidos grasos son en sí cadenas de carbono unidas en "zig - zag", las cuales empiezan con un grupo carboxilo (frecuentemente llamado "cabeza" del ácido graso) mediante la cual estos compuestos pueden esterificarse con otros (principalmente el glicerol).

La diferencia entre los distintos ácidos grasos radica en el número de carbonos que contiene la cadena, y el tipo de enlaces que unen a los carbonos dentro de estas cadenas. Llamamos ácidos grasos "insaturados" a los que poseen cadenas sin dobles ligaduras entre carbonos; y "saturados" a los que poseen varias dobles ligaduras uniendo carbonos.

En la antigüedad se propuso que la familia de los ácidos grasos omega - 3 (ω -3) eran vitaminas, la cuales eran denominadas Vitaminas F; hasta que más adelante se que constató que en realidad se trataba

de lípidos. Se caracterizan por poseer un doble enlace a 2 carbonos de distancia del final de la cadena de ácido graso. Esta familia se distingue de igual manera por el número de átomos de carbono que poseen, pero también por la cantidad de dobles ligaduras que presentan. Dentro de los ácidos grasos ω -3 de mayor importancia tenemos: ácido α -linolénico (18 carbonos, 3 dobles ligaduras), eicosapentaenoico (20 carbonos, 5 dobles ligaduras), y al ácido docosahexaenoico (22 carbonos, 6 dobles ligaduras).



*Ácido α -linolénico (ω 3, 18:3, $\Delta^{3,7,11}$)



*Ácido araquidónico (ω 6, 20:4, $\Delta^{5,9,13,17}$)



Ácido eicosapentaenoico (ω 3, 20:5, $\Delta^{3,7,11,15,19}$)

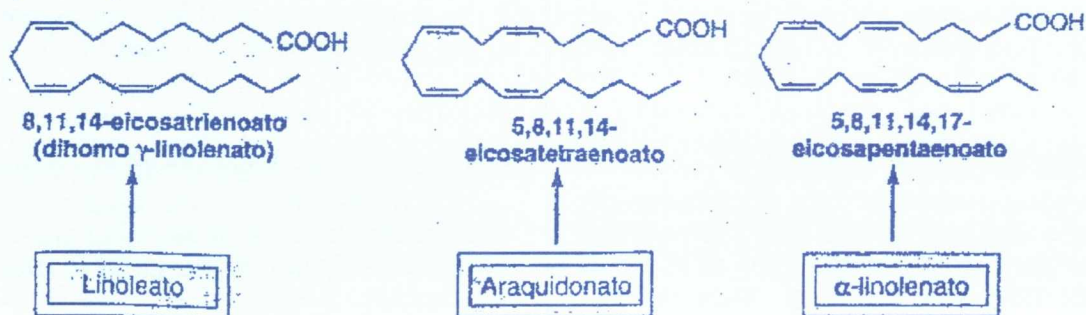
Obtenido de Murray, Granner, Rodwell. Harper Bioquímica Ilustrada. 17 ed. El Manual Moderno. México. 2007

EICOSANOIDES

Han sido llamados eicosanoides a las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 ó 5 dobles ligaduras. En seres humanos el ácido araquidónico es el precursor más abundante. Puede provenir del ácido linoleico de los alimentos (ácido 9, 12 octadecadienoico) o puede ser ingerido directamente como parte de la dieta. Cuando nos referimos a los eicosanoides nos encontramos con dos grandes familias, la de los Prostanoides, que comprenden las prostaglandinas (PG), prostaciclina (PC) y los tromboxanos (TX); y la otra compuesta por los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX).

Estas 2 familias de compuestos poseen varios componentes, los cuales se agrupan en 3 grupos distintos dependiendo del precursor del cual se originen. El ácido

dihomo- gamma linolénico es el precursor del primero grupo, el ácido araquidónico del segundo, y el ácido eicosapentaenoico (EPA) del tercero (el cual puede provenir directamente como EPA, o del ácido docosahexaenoico). Todos los componentes prostanoides de las 3 familias llevan como subíndice a la familia a la que pertenecen (ej. PG E1, TX A1; para los compuestos pertenecientes al grupo 1); mientras que a los LT y LX se le suman 2 unidades al grupo al que pertenece (ej. LT A3 para el grupo 1, LT A5 para el grupo 3). Estos subíndices indican el número de dobles enlaces que presenta el compuesto; el grupo 1 proviene de un ácido graso con 3 dobles enlaces, el grupo 2 de uno con 4, y el grupo 3 de uno con 5. En la biosíntesis de familias de prostanoides el sustrato inicial suele perder 2 dobles ligaduras, cosa que no sucede con los LT y LX. Debido a esto se explica el porque de la disposición de subíndices.



Obtenido de Murray, Granner, Rodwell. *Harper Bioquímica Ilustrada*. 17 ed. El Manual Moderno. México. 2007

Las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico llevan el subíndice 2 y son las más importantes de los mamíferos. Existen pocas evidencias que las prostaglandinas de la primera o la tercera serie se elaboren en cantidades adecuadas para tener importancia en circunstancias normales.

El ácido araquidónico no existe en forma libre en el interior de las células, pero normalmente está esterificado en los fosfolípidos de membrana, especialmente en la posición del Carbono 2 de la fosfatidilcolina y del fosfatidilinositol. Su liberación desde los depósitos celulares de lípidos depende de la acción de

acilhidrolasas y, en particular fosfolipasa A2 y en plaquetas del ser humano por la diacilglicerol lipasa.

OXIDACIÓN DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares (principalmente la fosfolipasa A2), ya sea por incremento de las concentraciones citosólicas de calcio que activan las enzimas o por mediadores de la inflamación que también tienen la capacidad de activar a las enzimas. Una vez liberado, parte del ácido araquidónico es metabolizado en forma

rápida hasta obtener productos oxigenados por acción de 2 diferentes sistemas enzimáticos. Estos dos sistemas reciben el nombre de "vías", y son en base a lo cual se ha hecho la diferenciación de las dos familias de eicosanoides. Los derivados de la Vía de la ciclooxigenasa forman la familia de los prostanooides; y los derivados de la Vía de la lipooxigenasa forman la familia de los LT y LX. Dado que el ácido araquidónico es el sustrato más común para estas vías, y el de más importancia; se describirá la biosíntesis de únicamente los componentes del grupo 2 de las dos familias de eicosanoides.

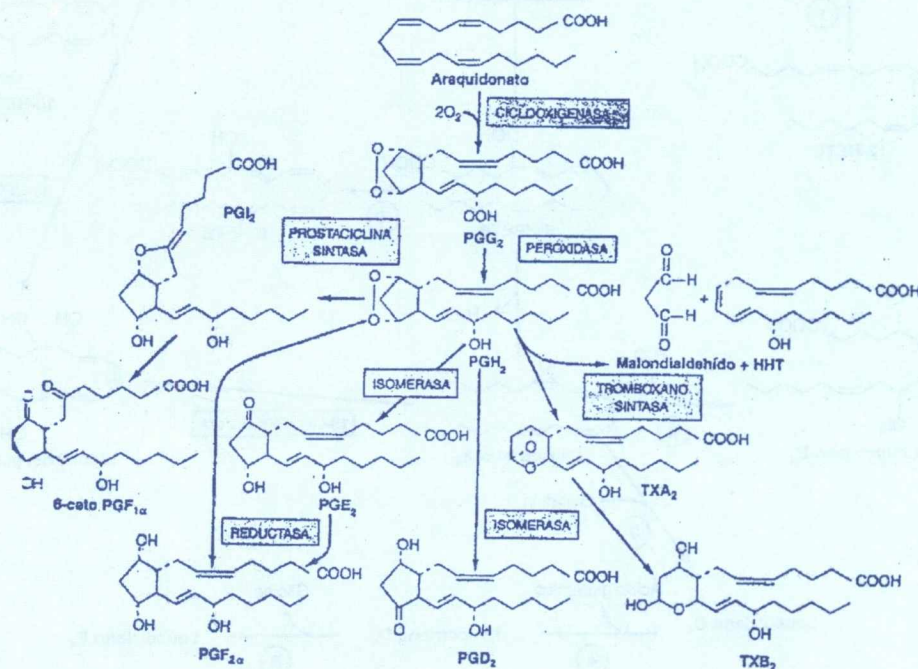
Vía de la ciclooxigenasa

La síntesis de prostaglandinas ocurre en forma gradual por un complejo de enzimas microsómicas de distribución muy amplia. En esta vía de síntesis, la primera enzima es la endoperóxido de prostaglandina, llamada también ciclooxigenasa. Existen 2 isoformas de la enzima que son reconocidas por sus iniciales COX1 y

COX2. La primera se expresa en forma constitutiva prácticamente en todas las células y presenta gran ubicuidad, sin embargo, la COX2 no aparece en forma constitutiva en las células pero puede ser inducida por citoquinas, factores de crecimiento y endotoxinas; efecto que es bloqueado por la administración de corticosteroides los cuales inhiben selectivamente la transcripción de esta enzima.

Las ciclooxigenasas actúan sobre el ácido araquidónico y provocan 2 acciones diferentes: una que oxigena y produce una estructura en anillo y forma el endoperóxido cíclico PG G₂ y una actividad de peroxidasa que transforma el PG G₂ en PG H₂.

Los endoperóxidos PGG₂ y PGH₂ son químicamente inestables, pero por acción enzimática se transforman en diversos productos que incluyen las prostaglandinas PG E₂, PG D₂ y PG F₂ a o prostaciclina PC I₂ y tromboxano TX A₂.



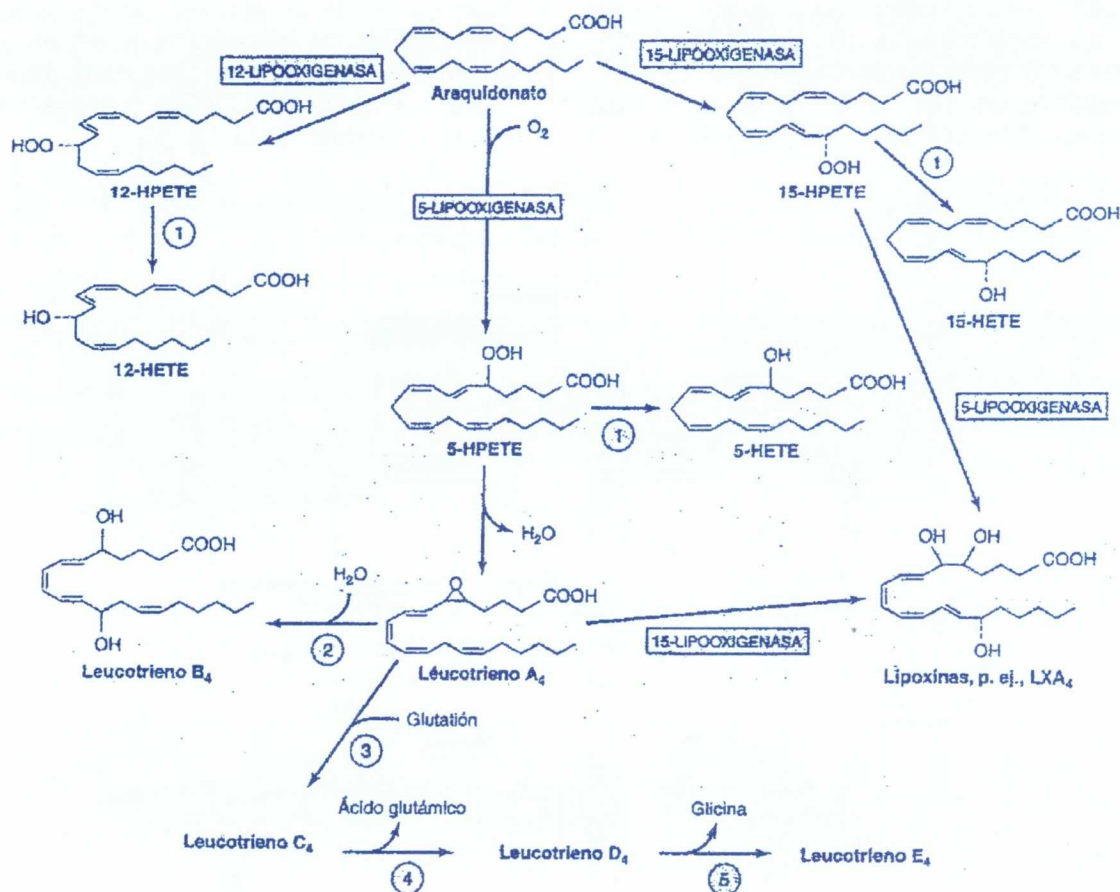
Obtenido de Murray, Granner, Rodwell. Harper Bioquímica Ilustrada. 17 ed. El Manual Moderno. México. 2007

Casi todos los tejidos pueden sintetizar los productos intermedios e inestables denominados endoperóxidos cíclicos a partir del ácido araquidónico, sin embargo, su biotransformación varía en cada tejido y depende de la batería enzimática que exista en él.

Vía de las lipooxigenasas

Los metabolitos provenientes del ácido araquidónico reciben el nombre de ácidos de hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE). Las lipooxigenasas difieren en su especificidad; así por ejemplo, las plaquetas cuentan sólo con la 12-lipooxigenasa y por lo tanto sintetiza 12-

HPETE; pero los leucocitos contienen 5 lipooxigenasa y además 12-lipooxigenasa y producen por lo tanto 5-HPETE y 12-HPETE. Los HPETE son análogos inestables a PG G₂/PG H₂, y son metabolizados por diversas enzimas. La 5-lipooxigenasa constituye una de las enzimas más importantes de este grupo, pues a partir de ellas se sintetizan los leucotrienos. Cuando se incrementan las cantidades de calcio intracelular, la 5-lipooxigenasa se une con la proteína que la activa y dicha unión activa la enzima que aumenta la síntesis de 5-HPETE y leucotrienos.



Obtenido de Murray, Granner, Rodwell. Harper Bioquímica Ilustrada. 17 ed. El Manual Moderno. México. 2007

Como dato interesante se puede destacar que recientemente se han descrito otras vías no enzimáticas que generan nuevos agentes derivados del ácido araquidónico denominados isoprotanos, compuestos que presentan estructuras semejantes a las prostaglandinas y que surgen en vivo de la peroxidación del ácido araquidónico. Esta reacción es catalizada por radicales libres, y su producción no es bloqueada por agentes que suprimen el metabolismo del ácido araquidónico. Es por ello que dichos agentes contribuyen al mecanismo de producción de las respuestas inflamatorias que no mejoran con antiinflamatorios no esteroides, ni esteroideos, disponibles en la actualidad.

ACCIÓN DE LOS EICOSANOIDES

Los eicosanoides pueden actuar como mediadores en todos los pasos de la inflamación aguda. La PGI₂ produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria, así como contrapone el efecto del TXA₂ que constituye un excelente agregante plaquetario y un potente vasoconstrictor. Las acciones de la PG I₂ vienen mediadas por la estimulación de la adenil ciclase, enzima que produce aumento de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) en las plaquetas y en la musculatura lisa vascular. La PG E₂ es un mediador importante de la vasodilatación y también potencia de forma importante el efecto de incremento de la permeabilidad vascular. La PG E₂ y la PG I₂ disminuyen el umbral de excitación de las terminaciones nerviosas aferentes a los efectos de estímulos químicos y mecánicos, constituyéndose como buenos elementos antiinflamatorios y mitigadores del dolor.

La PGE₂ interacciona con las citoquinas interleucina 1 y factor de necrosis tumoral (IL-1 y TNF) para producir la fiebre que se observa en las respuestas inflamatorias sistémicas que aparecen en las infecciones. El leucotrieno B₄ induce la adhesión y agregación leucocitarias en el endotelio vascular y también es un potente agente quimiotáctico.

Otros productos derivados del metabolismo de la lipooxigenasa como el

hidroxieicosatetraenoico (HETE), presentan capacidades de quimiotaxis. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ dan lugar a vasoconstricción, aumento de permeabilidad, así como son potentes broncoconstrictores.

Suele aceptarse que una mezcla de LIC₄ y LID₄ constituía el material conocido originalmente como la "sustancia de reacción lenta de la anafilaxis".

PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

Tras esta revisión de las vías metabólicas, cabe destacar ahora que los ácidos grasos omega w-3 compiten por los sitios activos que utiliza el ácido araquidónico en las vías de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, con lo cual lo desplazan y a la vez sirven como sustrato para crear mediadores mucho menos potentes.

EFFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS SOBRE LA PRODUCCIÓN DE MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Como hemos visto, el ácido graso que se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares más comúnmente es el ácido araquidónico (AA), por lo tanto es el precursor más importante de los eicosanoides. El ácido eicosapentaenoico (EPA) compite con el AA por las enzimas implicadas en su metabolismo. Dependiendo de la disponibilidad del EPA, se sintetizarán eicosanoides de uno u otro grupo, que exhiben diferencia en la velocidad de su síntesis y en la intensidad de sus efectos.

Los ácidos grasos liberados de los fosfolípidos son transformados mediante las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, y luego por enzimas específicas encargadas de concluir la síntesis de prostaciclina (PC), prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT); y, dependiendo del ácido graso precursor y de la célula donde se metabolice, se obtendrán los productos de un determinado grupo. Muchos de los cambios que ejercen los ácidos grasos w-3 en el sistema inmune están mediados por cambios en la producción de estos

eicosanoides menos activos que los sintetizados a partir de n-6 (AA o ácido alfa linolénico).

A partir del AA se sintetizan PG y LT del grupo 2, moléculas con una actividad proinflamatoria bastante elevada, mientras que a partir de la EPA se sintetizan, PG y LT del grupo 3, cuya actividad inflamatoria es menor que las de sus análogos procedentes del AA. Además, la enzima ciclooxigenasa es poco eficiente cuando utiliza el EPA como sustrato. Los AGPI n-3 procedentes de la dieta pueden modificar la composición de los microdominios de las membranas de las células T que participan activamente en los mecanismos de transducción de señales, modulando la producción in vivo de citoquinas proinflamatorias procedentes de los n-6. Estos ácidos grasos también disminuyen la acumulación de estas células en los lugares de inflamación. No se ha esclarecido el porqué de este hecho, pero se podría deber bien a inhibición de la proliferación o por un incremento en el proceso de apoptosis, como se ha demostrado en animales de experimentación.

Se ha comprobado que la suplementación con aceite de pescado además afecta ciertos microdominios de expresión de antígenos en la superficie de los linfocitos, con lo que estos ácidos grasos podrían también actuar como sustancias inmunomoduladoras.

En síntesis podemos decir que los ácidos grasos w-3 tienen su acción antiinflamatoria al actuar como malos sustratos para la biosíntesis de metabolitos activos de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa, lo que da como resultado la creación de mediadores de la inflamación de impacto reducido en el organismo.

FUENTES DE ACIDOS GRASOS OMEGA - 3

El aceite de linaza es considerado como la fuente más rica de ácido alfa linoleico (ALA), constituyendo este compuesto el 57% de los ácidos grasos totales que contiene. La semilla de colza, la soja, el germen de trigo y las nueces contienen

entre un 7% y un 13% de ALA. La carne de origen animal, particularmente la de rumiantes, y los productos lácteos también proporcionan ALA.

En cuanto al EPA (llamado también ácido Timnodónico) y al ácido docosahexaenoico (ácido Cervónico), las fuentes más ricas son los aceites de pescado.

Estos dos últimos son los más beneficiosos de la familia de los w-3, pero como es de esperarse el ALA es el de consumo más difundido.

Marisco/Pescado	g de ácidos grasos w - 3 / 100g
Caballa	1.8 - 5.3
Arenque	1.2 - 3.1
Salmón	1.0 - 2.0
Trucha	0.5 - 1.6
Atún	0.5 - 1.6
Gamba	0.2 - 0.4
Bacalao, Halibut	Aprox. 0.2

Obtenido de Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza JJ. Cardiovascular effects of omega-3-fatty acids and alternatives to increase their intake. Nutrición Hospitalaria. Madrid. Febrero 2005

INGESTA RECOMENDADA

La Organización para Agricultura y Alimentación y la Organización Mundial de la Salud recomiendan que de la ingesta total de los ácidos grasos consumidos 10% sean saturados, 15% sean mono insaturados, y el resto sean ácidos grasos poliinsaturados (principalmente w - 3 y w - 6).

CONCLUSIÓN

Después de revisar todo lo expuesto hasta este punto llegamos a la conclusión que los ácidos grasos w-3 efectivamente poseen propiedades antiinflamatorias, y que el consumo en individuos sanos de una proporción adecuada de ácidos grasos w-6 y w-3 llevaría a una mejor regulación de procesos inflamatorios, los cuales siempre tienen un impacto notable sobre nuestro organismo.

Se podría deducir que el incremento de la proporción de consumo de ácidos grasos w-3 podría constituirse como parte de un efectivo tratamiento para sujetos que padezcan enfermedades autoinmunes o procesos de hipersensibilidad alérgica;

tratamiento que contaría con las propiedades de ser económico (en comparación con los fármacos que se utilizan en la actualidad), de muy fácil administración (simplemente variando ciertos componentes de la dieta), y de ser una alternativa natural y efectiva.

Se puede afirmar que la investigación en este tema se encuentra lejos de finalizar y todavía existe mucho más por investigar, pero con lo que ya se conoce hasta la fecha este tema ya se está tomando forma y encaminándose hacia un área fascinante de la nutrición y la bioquímica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Murray, Granner, Rodwell: Harper Bioquímica Ilustrada. El Manual Moderno. México. 2007.17:207-16
2. Ácidos Grasos Omega 3. Wikipedia, la Enciclopedia Libre. 2007 Encontrado en: [http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cidos_grasos_omega_3]
3. Mendoza MA: Eicosanoides. Su función en la inflamación. Monografías.com. 2006. Disponible en: [<http://www.monografias.com/trabajos11/eico/eico.shtml>]
4. Perez A, Carataya L, Valencia V: Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación. Revista Cubana de Estomatología. Mayo. 1998.35(2):.56-61. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475071998000200004&lng=es&nrm=iso]
5. Montgomery, Conway, Spector, Chapell. Bioquímica. Casos y Texto.6ta Ed. Harcourt Brace. España. 1999
6. Honeyman J, Gaete M, Atalah E. Ácidos Grasos Omega-3 y Atopia. Revista Chilena Pediatría. Oct. 2006.77(5):523-6. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000500012&lng=en&nrm=iso]. ISSN 0370-4106]
7. Sierra S., Lara-Villoslada F., Olivares M., Jiménez J., Boza J., Xaus J: IL-10 expression is involved in the regulation of the immune response by omega 3 fatty acids. Nutr. Hosp. Nov 2004.19(6):376-82. Disponible en: [http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000600011&lng=en&nrm=iso]
8. Mesa MD, Aguilera CM, Gil A: Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria. Revista Nutrición. Hospitalaria, pp. 30-43. Madrid. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500004&lng=es&nrm=iso]
9. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza JJ: Cardiovascular effects of omega-3-fatty acids and alternatives to increase their intake. Nutr. Hosp. Febrero 2005.20(1):63-9. Disponible en: [http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000100010&lng=en&nrm=iso]
10. Calder P: Dietary modification of inflammation with lipids. Proc Nutr Soc 2002.61:345-58. Encontrado en: [<http://www.aeeh.org/contenidos/abstracts2007.pdf>]
11. Switzer KC, McMurray DN, Morris JS, Chapkin RS: (n-3) Polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in murine T lymphocytes. J Nutr 2003.133:496-503 Encontrado en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12566490&dopt=AbstractPlus]