

Propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Indicaciones en oftalmología

Anti-inflammatory properties of polyunsaturated fatty acid omega 3. Indications in ophthalmology

M.D. Pinazo-Duran y L. Boscá-Gomar

El término inflamación deriva del latín *inflammare*, es decir: encender fuego. En ciencias biomédicas la inflamación es la respuesta inespecífica del sistema inmunológico a agentes causales de muy diversa índole. Estos agentes inductores provocan la señal para que sean transportados por la sangre diversos fenotipos celulares hasta el lugar de la agresión o lesión, destacando los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos, los linfocitos T y B, y también la microglía y astrogliá en el SNC. Entre las moléculas implicadas hay que considerar las citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico y peroxinitrito, eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos), proteínas de fase aguda, anticuerpos, etc. Los signos principales de inflamación son el dolor, enrojecimiento, pérdida de movilidad, hinchazón y calor. La inflamación se considera hoy en día como un agente causal primario de patogenicidad, envejecimiento y muerte¹; al mismo tiempo hay que señalar que constituye una potente respuesta frente a patógenos, tumores y remodelación tisular. La intensidad, duración y características de cada respuesta inflamatoria dependen del área afectada, de su estado previo y del agente causal.

Los ácidos grasos esenciales no pueden ser sintetizados por la mayoría de mamíferos, por lo que deben obtenerse a través de la dieta. Son ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) con todos los dobles enlaces en posición *cis*. En humanos es necesario ingerir estos en la dieta, o bien precursores para las dos series de AGPI, la serie del ácido linoleico (serie omega6: en la que el primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo [-CH₃] de la cadena, se halla entre los carbonos 6 y 7), y la del ácido linolénico (serie omega3: en la que el primer doble enlace, a partir del extremo metilo [-CH₃], se halla entre los carbonos 3 y 4 de la cadena. Para un efecto óptimo sobre la salud, los ácidos grasos omega3 y omega6 deben mantener una relación dietética que puede variar entre 5:1/10:1. Cumplen importantes funciones –aunque sus dianas moleculares no están todavía bien caracterizadas y entre ellas cabe destacar: la producción de energía, constituyentes principales del tejido graso, componentes de membrana y precursores de eicosanoides.

Los AGPI omega3 y omega6 son esenciales porque nuestro organismo no puede introducir dobles enlaces a menor distancia del omega9 (a partir de ácidos grasos saturados), pero sí puede introducir dobles enlaces adicionales antes de dicho C precisamente a partir de la estructura de los omega3 y omega6. Además puede introducir grupos de 2 C en los omega3 y omega6, dando lugar a AGPI con mayor número de átomos de carbono, a partir de C18 (linoleico y linolénico) pudiendo

llegar hasta la síntesis de AGPI con 22 átomos de C. Y es precisamente la capacidad de alargar la cadena e introducir dobles enlaces la que origina los AGPI docosahexaenoico (DHA) (C22:6 omega3), araquidónico (AA) (C20:4 omega6) y dihomogammalinoleico (DGLA) (C20:3 omega6), importantes para la composición y función de las membranas celulares. Hay que reseñar que esta vía metabólica de adición de átomos de C a los ácidos grasos e introducir más dobles enlaces está ligada a la síntesis de los precursores de los eicosanoides. Clave de este proceso son las enzimas elongasas, capaces de añadir al linoleico (C18:2 omega6) o al linolénico (C18:3 omega3) dos o cuatro átomos de C, transformándolos así en C20 y C22, y las enzimas desaturasas, capaces de introducir dobles enlaces. La delta-6-desaturasa introduce un doble enlace en C18 y la delta-5-desaturasa introduce un doble enlace en C20. En la serie omega3, a partir del ácido linolénico se sintetizan los ácidos eicosapentaenoico (EPA) (C20:5 omega3) y DHA (C22:6 omega3). El último paso de C20 a C22 está catalizado por la enzima elongasa, pero es muy lábil y poco efectivo, y es por esta razón por lo que la síntesis endógena es en general insuficiente y a pesar de existir aporte suficiente de linolénico, el DHA puede no alcanzar la concentración necesaria para realizar de forma conveniente todas sus funciones en células y tejidos³. Esta es la base para la administración independiente de EPA y DHA como suplementos nutricionales.

A partir de la serie omega6 (ácido linoleico [C18:2 omega6]) se sintetizan el DGLA (C20:3 omega6) y el AA (C20:4 omega6). La síntesis de eicosanoides comienza por acción de las fosfolipasas (enzimas que hidrolizan los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana), y posteriormente se modifican por enzimas como la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa. Del DGLA derivan las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos de la serie 1, que poseen acción antiinflamatoria, anticoagulante y antivasoconstrictora. Del AA derivan las prostaglandinas de la serie 2, y los tromboxanos y leucotrienos de la serie 4, que por el contrario ejercen funciones proinflamatorias, procoagulantes y vasoconstrictoras. Del EPA derivan las prostaglandinas de la serie 3 y los tromboxanos y leucotrienos de la serie 5, que de forma similar a los de la serie 1 poseen acciones antiinflamatorias, anticoagulantes y antivasoconstrictoras.

Debemos enfatizar la enorme relevancia metabólica del equilibrio de la síntesis de estos 3 ácidos grasos. La serie omega6, si bien el DGLA es beneficioso, el metabolismo tiene una tendencia a sintetizar AA ya que existen muchos factores que activan la 5-desaturasa. Por el contrario, los omega3 aumentarán la síntesis de EPA. Si hay un desequilibrio que favorezca la síntesis de AA sobre el EPA estamos en una situación metabólica proinflamatoria obvia.

En patologías que se originan o progresan en base a procesos inflamatorios es esencial evaluar y corregir los desequilibrios entre AGPI, ya que hay una gran variedad de procesos bioquímicos que favorecen o bloquean alguna de estas vías. Ya hemos mencionado la importancia del balance entre omega6/omega3. Además, la proporción entre AA/EPA repercute en el equilibrio de eicosanoides beneficiosos o perjudiciales para la salud, sobre todo si persisten en situaciones de inflamación crónica de bajo grado como la obesidad, la diabetes o enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, el leucotrieno B4 (LTB4) (sintetizado

a partir del AA) es el metabolito con mayor poder quimiotáctico para los neutrófilos que son inductores de la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Tenemos que recordar que los picos de insulina que resultan al ingerir una cantidad considerable de hidratos de carbono activan las enzimas desaturasas, tanto la $\Delta 6$ como la $\Delta 5$, y como consecuencia el ácido linoleico se metabolizará hasta AA, dando lugar a la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, en lugar de parar la reacción en el DGLA que por el contrario origina eicosanoides implicados en la resolución de la inflamación. Y también, en el caso de ingerir aceites de pescado ricos en omega3, hay que tener en cuenta que tienen un alto contenido en EPA y DHA, mientras que la ingesta de carnes rojas ricas en AA deriva en la síntesis de eicosanoides implicados en la respuesta proinflamatoria.

Para recordar las principales fuentes alimentarias de los ácidos grasos, podemos asumir que los saturados son predominantes en carnes, huevos, mantecas, leches y derivados lácteos. Sin embargo, la leche humana es una excepción por contener menor proporción de grasas saturadas y por poseer una gran cantidad de ácidos omega3, y no únicamente como alfa-linolénico, sino también como el EPA y el DHA, cuyas actividades estructurales y funcionales durante el desarrollo son innegables, sobre todo en el desarrollo del sistema nervioso, incluida la retina. Los ácidos grasos monoinsaturados (principalmente el oleico) se hallan en el aceite de oliva. De los AGPI tipo omega6, el más abundante es el linoleico que encontramos en aceites de semillas y en menor proporción en hortalizas, verduras, frutas, frutos secos y cereales. Y de los AGPI omega3, el DHA y el EPA se hallan principalmente en pescados provenientes de aguas frías y en los azules, aunque también hay cantidades importantes en el aceite de linaza.

Las cantidades recomendadas para la ingesta alimentaria de los AGPI, en términos generales para los adultos se cifran en el 30 al 35% del aporte total de energía. Y considerando las proporciones según los diversos tipos de ácidos grasos, se establece que las grasas saturadas no tienen que aportar más del 10% de las calorías diarias totales, mientras que los ácidos grasos insaturados tienen que proporcionar un 25% del total de la energía diaria. El ácido graso más abundante tiene que ser el oleico (procedente del aceite de oliva) para aportar del 15 al 20% del total de energía diaria. Y para finalizar, los AGPI totales deben aportar el 5% restante de calorías diarias, y de estos el 4% debe provenir de los omega6 y un 1% de los omega3. Nuestra dieta aporta un exceso de grasas saturadas y de omega6, por lo que debemos insistir en la reducción de la ingesta de las grasas saturadas y el incremento en el consumo de los omega3, que podemos incorporar a partir del pescado, alimentos enriquecidos y suplementos nutricionales.

Existen más de 2.500 estudios clínicos públicos sobre el impacto de la administración de aceites de pescado ricos en omega3 (más o menos purificados hasta un 85%) cuyos resultados pueden consultarse en bases de datos públicas a través de PubMed, o en páginas especializadas que los agrupan, como: www.goedomega3.com/ y www.experomega3.com/, esta última en castellano y con expertos en el campo como asesores. Además, existen más de 450 estudios

básicos sobre el efecto de dietas ricas en omega3 sobre el desarrollo de la retina y la corrección de patologías basadas en el uso de dietas ricas en estos AGPI.

James et al. han descrito que el DHA tiene capacidad antiinflamatoria mediante inhibición de hasta el 90% de las citoquinas, principalmente TNF-alfa, IL-6, IL-1betae IL-8. De forma similar, el ácido alfa-linolénico (GLA) disminuye la cantidad de citoquinas proinflamatorias. Además de la producción de citoquinas proinflamatorias hay otras vías de la inflamación que pueden ser modificadas por la dieta, como la sobreproducción de mensajeros proinflamatorios como la prostaglandina E2 y la infraproducción de mensajeros antiinflamatorios como las prostaglandinas E1 y E3. Los AGPI omega3 inhiben la formación de prostaglandina E2 y favorecen la síntesis de la prostaglandina E3⁶. El GLA induce la síntesis de la prostaglandina E1 antiinflamatoria. Ya que se ha demostrado que la prostaglandina E2 es fundamental en el proceso inflamatorio, la reducción de alimentos ricos en AGPI omega6 y el aumento en la ingesta de alimentos ricos en omega3, como el salmón y las anchoas, pueden ayudar a combatir la inflamación. Además, restringiendo alimentos que conviertan el AA, precursor de prostaglandina E2 y LTB4, y evitando ingestas grandes de hidratos de carbono que causen picos de insulina, se crea un medioambiente antiinflamatorio. Además, los alimentos cocinados a altas temperaturas generan glicotoxinas formadas por la reacción de los azúcares, grasas oxidadas y proteínas. Las glicotoxinas pueden contribuir a la inflamación crónica leve. Por todo ello, es recomendable mantener una relación entre omega6/omega3 lo más baja posible (próxima a 1-5, frente a valores de 20, típicos de la dieta occidental) para atenuar la inflamación y promover la síntesis de moléculas resolutivas de los procesos inflamatorios como las maresinas, resolvinas, lipoxinas y prostaglandinas. Las indicaciones en oftalmología son indiscutibles, englobando procesos tan diversos como el glaucoma primario de ángulo abierto, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética, las uveítis, el ojo seco, las escleritis, o las oclusiones vasculares retinianas, entre otras.