

OMEGA-3 COMO ALTERNATIVA NUTRICIONAL AL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

OMEGA-3 AS A ALTERNATIVE NUTRITIONAL TREATMENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS

Irene Aroca División^{a} y Alfonso Forner Juliá^b*

Fechas de recepción y aceptación: 1 de junio de 2018, 12 de junio de 2018

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por la presencia de diversas lesiones en la mielina de los axones neuronales, en las que se da cierto grado de inflamación. Es además una enfermedad de gran impacto social. A pesar de su cada vez mayor incidencia entre la población, se desconoce aún la etiología exacta de la enfermedad, y no existe tratamiento efectivo que la revierta. *Objetivos:* Debido a este desconocimiento de la etiología y tratamiento es importante el estudio de los ácidos grasos como el Omega-3 como posible tratamiento alternativo, dadas sus características antiinflamatorias. Hecho que convierte en nuestro objetivo principal determinar el impacto de este ácido graso sobre el estado inflamatorio de la enfermedad. *Material y método:* Se trata de un estudio descriptivo y transversal llevado a cabo mediante revisión bibliográfica de los artículos extraídos de Pubmed. Para ello, empleamos únicamente artículos que tuviesen impacto JCR (*Journal Citation Report*) y hayan sido publicados en los últimos 12 años. *Resultados/Discusión:* Se revisaron 22 artículos, de los cuales 20 mostraron algún tipo de beneficio producido por el Omega 3 sobre el estado de la enfermedad o a nivel inflamatorio, mientras que por otro lado, en 2 de ellos

^a Departamento del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Centro de Salud zona 1 Hospital.

* Correspondencia: Calle Jose María Sánchez Ibáñez s/n 02008 Albacete. España.
E-mail: iad.96@hotmail.com

^b Departamento de Fisiología. Universitat de València.



no se obtuvieron cambios significativos tras la suplementación con Omega-3. *Conclusiones:* La suplementación dietética con ácidos grasos Omega-3 está asociada a una disminución de las citocinas proinflamatorias y de otros marcadores inflamatorios como la metaloproteína-9 de la matriz. Mientras que a nivel celular se han observado ciertos beneficios y algunos estudios sugieren una disminución de la discapacidad o mejoría de los síntomas, todavía no hay suficientes investigaciones que muestren una mejoría del estado físico del paciente, ya que muchas de ellas son todavía investigaciones preclínicas, o se centran en el estado inflamatorio de las células.

Palabras clave: esclerosis múltiple, ácidos grasos poliinsaturados, múltiple, Omega-3, inflamación.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory and degenerative chronic disease, which affects the central nervous system (CNS). It is characterized by the presence of multiple injuries in the myelin of neuronal axons, where there is a certain degree of inflammation. It is also a disease with high social impact. Despite its increasing incidence among the population, the exact aetiology of the disease is still unknown, and there is no effective treatment to reverse it. *Objectives:* It is due to this lack of knowledge on the aetiology and treatment that the study of fatty acids like Omega-3, an anti-inflammatory agent, as a possible alternative treatment is important. This is why we decided to determine the impact of this fatty acid on the inflammatory state of the disease. *Materials and methods:* A descriptive and transverse study performed through a bibliographic review of the articles from Pubmed. We only considered articles with a JCR (Journal Citation Report) impact and published in the last 12 years. *Results/Discussion:* 22 articles were reviewed. Twenty showed some type of benefit produced by Omega-3 over the disease state or at the inflammatory level, while, on the other hand, 2 of them found no significant changes after supplementation with Omega-3. *Conclusions:* Dietary supplementation with Omega-3 fatty acids is associated with a decrease in pro-inflammatory cytokines and other inflammatory markers such as matrix metalloproteinase-9. Although at the cellular level certain benefits have been observed and some studies suggest a decrease in disability or improvement of symptoms, there are still not enough studies that show an improvement in the physical state of the patient because many of them are still pre-clinical investigations or they focused on the inflammatory state of the cells.

Keywords: multiple sclerosis, polyunsaturated fatty acids, Omega-3, inflammation.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC) y que se caracteriza



por la presencia de diversas lesiones en la mielina de los axones neuronales. Las áreas de la sustancia blanca lesionadas o con cicatrices son también conocidas como “placas de desmielinización”¹.

Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres (3:1), y tiene su mayor incidencia en personas con edades comprendidas entre 20 y 40 años, es decir, adultos jóvenes. Es una enfermedad con un gran impacto social por la gran discapacidad que produce, lo que implica el sufrimiento tanto de quien la padece como de su entorno cercano, llevando además asociada una gran carga socioeconómica^{1,2}.

Factores de riesgo

Se considerada actualmente como una enfermedad multifactorial que resulta de interacciones complejas entre la predisposición genética y factores ambientales. Se contemplan diversas opciones en cuanto a factores de riesgo se refiere, incluyendo infecciones, deficiencia de vitamina D, estilo de vida, estrés o comorbilidades y factores dietéticos³.

La contribución de los hábitos alimentarios en la incidencia y severidad de la EM ha sido en los últimos años objeto de escrutinio⁴. Los diferentes componentes nutricionales tienen efectos independientes sobre distintas células del sistema inmune, pero también pueden influir en el funcionamiento de estas células a través de mecanismos cooperativos. De ahí la gran relevancia de una “dieta occidental” como factor de riesgo para la esclerosis múltiple⁵. Se cree que dietas de este tipo, caracterizadas por un elevado contenido de grasas, colesterol, azúcares y cloruro de sodio, y la falta de productos frescos, promueven los procesos autoinmunes. El consumo de grasa en general es también un factor prominente. No solo induce a obesidad, sino que además se ha observado cierta relación entre el índice de masa corporal y el riesgo de desarrollar EM, especialmente a edades más tempranas. Un mayor consumo de ácidos grasos de cadena larga o media promueve la diferenciación de las células T reactivas a mielina Th1 y Th17 y suprime la generación de células T reguladoras, lo que aumenta las respuestas autoinmunes del SNC. Con relación a estas observaciones, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (AGPI) puede promover la activación de la vía Th17, aumentar la inflamación



y afectar negativamente a la homeostasis inmune del intestino, por lo que es un factor de riesgo que se debe tener en cuenta. Mientras que un trabajo reciente relaciona los AGPI ω -3 con efectos antiinflamatorios⁴.

Signos y síntomas

Los síntomas de la EM son bastante variables, ya que dependen de la zona del sistema nervioso que esté afectada. Pueden ser leves o severos, de corta o de larga duración y aparecer combinados de diferentes maneras.

Entre los más comunes se encuentran los problemas inflamatorios del nervio óptico, también conocidos como neuritis óptica, que provocan síntomas como visión borrosa o doble, distorsión del color rojo-verde o ceguera. Estos son muy comunes en las fases iniciales de la enfermedad, aunque por lo general tienden a remitir en fases posteriores⁶.

Es también muy característica la aparición de signos y síntomas relacionados con la alteración de la sensibilidad, como hipoestesia táctil o disminución de la sensibilidad profunda, y con la alteración motora, siendo frecuentes la debilidad muscular y pérdida de fuerza en uno o más miembros, especialmente los inferiores, lo que produce alteración en la marcha. Además, es también muy común la presencia de paresias o hiperreflexias⁷.

Tratamiento

Todavía no existe un tratamiento eficaz en la cura de la enfermedad, y los diferentes fármacos utilizados como terapia en muchas ocasiones conllevan efectos secundarios bastante graves.

A pesar de ello y de las numerosas investigaciones que se están llevando a cabo para llegar a encontrar un tratamiento que realmente pueda detener o curar por completo la enfermedad, se han observado algunos beneficios en la utilización de ciertas drogas capaces de modificar el curso de esta, entre los que destacan los interferones, siendo el más utilizado el tratamiento con interferon beta (IFN β), medicación oral como el fumarato de dimetilo y medicamentos infundidos. Además, hay otros tipos de tratamientos, como el uso



de inmunosupresores, donde sobresalen los corticosteroides, que se utilizan con frecuencia en caso de recaídas o como tratamiento sintomático. Todos ellos suelen actuar modulando o suprimiendo el sistema inmune del paciente, a diferentes niveles y utilizando distintos mecanismos de acción⁶.

Patogenia

En cuanto a la patogenia de la enfermedad, sabemos que las lesiones que produce la EM sobre el sistema nervioso central se distribuyen por todo este, y suelen ser lesiones múltiples. Las zonas lesionadas de la sustancia blanca o placas de desmielinización pueden ser de dos tipos, según el tipo de actividad de la enfermedad. En aquellas en las que la lesión es aguda, el fenómeno patológico principal es la inflamación. Mientras que en aquellas cuya lesión es crónica destaca la desmielinización, acompañada posteriormente de degeneración axonal y gliosis.

En dichas lesiones predominan básicamente linfocitos y macrófagos, siendo el método de mayor fiabilidad de identificación de una lesión activa la identificación de los productos de degradación de mielina en los macrófagos⁷.

Omega-3 como alternativa terapéutica

Dada la falta de un tratamiento que cure la enfermedad y en función de la patogenia de ésta basada en un proceso inflamatorio, las alternativas nutricionales pueden representar una opción terapéutica para la enfermedad.

La inflamación en el cerebro es beneficiosa como respuesta a la infección, para mantener la homeostasis del órgano. Dicha inflamación involucra a células microgliales, los macrófagos residentes del SNC. Cuando se activan, estas células producen citocinas pro y antiinflamatorias. Sin embargo, cuando se mantiene la producción de citocinas proinflamatorias estas moléculas se vuelven neurotóxicas, lo que conlleva daño neuronal involucrado en muchas patologías cerebrales. Por lo tanto, es de gran importancia para afrontar este tipo de patologías limitar la inflamación e identificar los mediadores capaces



de ello, y poder proporcionar así nuevos objetivos en la prevención y el tratamiento del daño cerebral.

Los AGPI Omega-3 son ácidos grasos esenciales, es decir, los mamíferos no los pueden sintetizar, pero son fundamentales en el organismo para mantener la salud, por lo que son ácidos de ingesta fundamental en la dieta humana, encontrándose en grandes cantidades en pescados y mariscos, particularmente en pescados azules, y en algunas plantas, especialmente semillas de lino⁸.

Hay tres ácidos Omega-3 principales. El ácido α -linolénico (ALA), que es el AGPI n-3 de cadena corta esencial en la dieta, y precursor de los otros dos: el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH). La evidencia respalda la hipótesis de que los ácidos n-3 o sus derivados son buenos candidatos para limitar la neuroinflamación. De hecho, los AGPI n-3 regulan negativamente la expresión del gen inflamatorio, como los de la citocina o las enzimas implicadas en la síntesis de los eicosanoides, al tiempo que inducen mediadores lipídicos implicados en la resolución de la inflamación⁹.

Por lo tanto, los objetivos del estudio son determinar el impacto a nivel inflamatorio y sus consecuencias fisiológicas con relación a la sintomatología de la enfermedad, del Omega-3 como suplemento dietético en la EM, estableciendo qué marcadores son los más utilizados para determinar el efecto a nivel inflamatorio, y qué tipo de muestras biológicas son las más utilizadas para su estudio.

RESULTADOS

En numerosos estudios se valora el efecto del Omega-3 a nivel inflamatorio, teniendo en cuenta la variación de los niveles de metaloproteinasas de la matriz tras su administración. En 2007, GM Liuzzi et al. observaron que el tratamiento de microglia con AGPI Omega-3, o aceite de pescado dependiente de la dosis, inhibió las cantidades de metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP-9) producidas por microglia estimulada por lipopolisacáridos, pero no los niveles de metaloproteinasa-2 de la matriz (MMP-2). No se observó ningún efecto sinérgico en la inhibición de MMP-9 en la microglia tratada con AGPI Omega-3 e IFN β . Por otra parte, la inhibición de MMP-9 fue más



evidente en las células tratadas con AGPI Omega-3 en lugar de aceite de pescado¹⁰.

L Shinto y col. realizaron en 2009 un estudio en el que la administración de Omega-3 a través de concentrado de aceite de pescado resultó en una disminución significativa del 58 % en los niveles de MMP-9 secretados en células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) después de tres meses de suplementación dietética mientras que, por otro lado, no hubo cambios significativos en cuanto a la calidad de vida de los pacientes¹¹.

De nuevo, tras otro estudio en 2011, L Shinto et al. muestran que el ADH y el AEP, individualmente y en bajas concentraciones *in vitro*, tienen la capacidad de disminuir la producción y actividad de la MMP-9 en las CMSP de controles sanos. Además, ambos tipos de Omega-3 fueron capaces de inhibir la migración de células T a través de una barrera de fibronectina de manera dependiente de la concentración. Por lo tanto, estos hallazgos indican que, ambos, el ADH y el AEP, tienen la capacidad de disminuir la secreción de células inmunitarias de la proteína MMP-9 y reducir su actividad; y en conjunto, estos efectos moduladores de la MMP-9 pueden impedir la migración celular a través de la membrana basal del SNC¹².

Con dietas de Omega-3 o mezclas nutracéuticas de ácidos Omega-3 y 6, en 2016 P Riccio et al. demuestran que se incrementa el bienestar de los pacientes con EM, y se reduce la tasa de recaídas anuales en comparación con el placebo. Un régimen dietético basado en la dieta mediterránea, bien con suplementos dietéticos bien sin ellos, determinó un aumento de la concentración sérica de ácidos Omega-3 y Omega-6, apoyando una tendencia general hacia la mejoría del estado inflamatorio, que se estableció en 12 de 29 pacientes, basándose en los niveles reducidos de MMP-9 activa y en los parámetros antropométricos¹³.

La influencia de los ácidos grasos sobre la actividad de las MMP fue también determinada en 2017 por E Nicolai et al. sobre la superficie de piezas dentales obtenidas y utilizadas como muestras, mostrando en sus resultados la inhibición ejercida por los ácidos grasos sobre la actividad de la MMP-9; se observó también un efecto muy similar en la MMP-2. Los datos obtenidos revelan por tanto que los ácidos grasos (Omega-3 y Omega-6) inhiben la actividad de la MMP-2 y MMP-9 de una manera dependiente de la dosis, sugiriendo además que el número y la posición de los dobles enlaces en la cadena del ácido no afectan significativamente a la interacción con la MMP.



Además, atribuyen dichos resultados a la estructura de los ácidos, afirmando que la insaturación de la cadena y una longitud de cadena de carbono de 18-20 son dos factores que favorecen la inhibición de la actividad de las MMP por los ácidos grasos¹⁴.

Tras una revisión bibliográfica realizada sobre el tema en 2014 por AM Adamo, esta concluye que tanto los ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos años como los resultados de su trabajo respaldan la positiva función de los AGPI en la progresión de la enfermedad. En algunos de los artículos revisados se demuestra que el tratamiento de microglia con AGPI Omega-3 disminuye la producción de MMP-9, la penetración de células inflamatorias en el SNC y la desmielinización, y que promueven también la expresión de proteínas relacionadas con la mielina. Muestra, por lo tanto, que los AGPI Omega-3 están relacionados con una mejoría del estado inflamatorio¹⁵.

Por otro lado, muchos estudios basan sus resultados en los niveles de expresión de citocinas proinflamatorias, tales como interleucinas (IL) o el factor de necrosis tumoral (FNT), y el óxido nítrico (ON), relacionados directamente con la diferenciación de células T. El estudio llevado a cabo por W Kong et al. en 2011 es el primero en mostrar una disminución significativa en número de células encefalitogénicas Th1/Th17 en el bazo y SNC de ratones con EAE alimentados con una dieta enriquecida en ADH¹⁶.

Además, en un estudio previo en 2010, comparando ratones alimentados con placebo y ratones alimentados con ADH, concluyeron que aquellos con dieta suplementada con ADH expresaron menos IL-12 e IL-23¹⁷.

En conjunto, estas observaciones apoyan la idea de que el ADH en la dieta inhibe la diferenciación y proliferación de células T y Th1/Th17, al menos parcialmente, a través de efectos sobre las células dendríticas mieloides^{16,17}.

En el estudio realizado por Ramírez-Ramírez et al. también en 2013, se mostró la eficacia que tuvo la administración de 4 g diarios de aceite de pescado en la reducción de los niveles de citocinas mediadoras de la respuesta inflamatoria. A los 12 meses de administración de dicho suplemento, la reducción en los niveles séricos de los diferentes marcadores biológicos tenidos en cuenta en los pacientes con EM fue de un 50,3 % en la IL-1 β , un 48,3 % en la IL-6, de un 42,9 % en el FNT α y de un 36,2 % en los catabolitos de ON, siendo así característica la diferencia frente al grupo placebo, y por tanto,



haciendo evidentes los efectos antiinflamatorios y antioxidantes en los AGPI Omega-3.

Sin embargo, no hubo cambios significativos en el número de recaídas o en el estado de discapacidad tras los 12 meses de estudio¹⁸.

En 2014, en el estudio llevado a cabo por S Chen et al., el pretratamiento con ADH atenuó significativamente la liberación de ON y FNT α en sangre inducida por lipopolisacáridos de membrana bacteriana, de una manera dependiente de la concentración, y disminuyó también significativamente la producción de ON y FNT α inducida por mielina o interferón gamma. Aunque dicho tratamiento no inhibió la expresión de los dos genes inflamatorios, sí redujo significativamente su producción, lo que sugirió que el ADH y el AEP pueden modular la polarización fenotípica de la microglía en condiciones fisiológicas y patológicas¹⁹.

En la misma línea, los resultados obtenidos por K Unoda et al. en 2013 indicaron que la suplementación simple continua de AEP redujo marcadamente la infiltración de células inmunitarias en el SNC e inhibieron el progreso y/o la gravedad de la encefalitis autoinmune experimental (EAE). La suplementación con AEP redujo la gravedad de los puntajes clínicos, y las células infiltrantes del SNC también se redujeron en la histología patológica de los ratones. Además, la administración de AEP siete días después de la inmunización todavía mejoró significativamente la EAE. De acuerdo con los informes anteriores que utilizan modelos de arterosclerosis, el AEP inhibe la expresión de las moléculas de adhesión de las células endoteliales. Además, sus datos mostraron que el AEP bloqueó la producción de citocinas inflamatorias en las células T CD4+ (linfocitos colaboradores) infiltrantes del SNC²⁰.

Tras su estudio en 2014, realizado sobre muestras biológicas de bazo de ratones, MJ Allen et al. afirman que los AGPI Omega-3 alteran la respuesta de las células T CD4+ a la IL-6 en una forma dependiente de la membrana lipídica. Las células CD4+ de los ratones transgénicos exhibieron una expresión superficial del receptor de IL-6 un 30 % menor que las demás. Sus resultados sugieren que los AGPI Omega-3 suprimen la diferenciación de las células Th17 en parte al reducir la respuesta dependiente a la IL-6. La capacidad de los AGPI para reducir dicha expresión es consistente con una respuesta celular disminuida a esta citocina inductora de Th17. Estos hallazgos utilizando células T CD4+ proporcionan nuevos conocimientos sobre el mecanismo por



el cual los AGPI n-3 suprimen la diferenciación de las células Th17 y se suman a los otros mecanismos mediante los que suprimen la inflamación. Desafortunadamente, la ingesta dietética óptima de AEP y ADH se desconoce²¹.

Observando los efectos de los diferentes tratamientos con compuestos de ATR y ADH sobre la expresión de los genes IL-17 y receptor huérfano gamma relacionado con receptor de ácido retinoico (ROR γ t), Mousavi Nasl-Khameneh et al. obtuvieron, en 2018, resultados significativos, como que un único tratamiento de ATR suprimió significativamente los niveles en la expresión de IL-17. El tratamiento combinado con ATR y ADH a concentración completa tuvo también un efecto supresor sobre la expresión del gen IL-17. El tratamiento único de ATR y ADH suprimió la expresión del ROR γ t. El tratamiento de ATR más ADH en combinación causó también mayor represión sobre el gen ROR γ t y, por último, la terapia combinada de ATR y ADH con la mitad de cada componente no presentó ningún cambio significativo. Concluyeron así que la expresión de IL-17 y ROR γ t en CMSP en pacientes con EM son suprimidas por ATR y ADH. Además, la combinación de ambos compuestos presentó un efecto aditivo²².

En otra de las revisiones bibliográficas realizadas a lo largo de los últimos años sobre el efecto de los AGPI Omega-3 en la EM, Calder, en 2006, obtuvo datos que reconocen las propiedades antiinflamatorias de estos ácidos, y afirma así que aumentar su consumo en pacientes con enfermedades inflamatorias a través de suplementos dietéticos puede ser beneficioso clínicamente. Uno de los resultados más característicos de dicha revisión es la inversa relación entre el AEP en células mononucleares humanas y la producción de FNT e IL-1. En conclusión, Calder afirma que los AGPI disminuyen la producción de mediadores inflamatorios y dan lugar a mediadores antiinflamatorios (como resolvinas), por lo que los considera potentes agentes potencialmente antiinflamatorios²³.

En contraposición a los resultados anteriores, en 2012, O Torkildsen et al. no observaron ningún efecto beneficioso de la administración de suplementos de ácidos grasos Omega-3 sobre la actividad de la enfermedad en la esclerosis múltiple como monoterapia o en combinación con IFNB. A pesar de la inclusión de medidas de resonancia magnética repetidas en nuestro estudio, las cuales son muy sensibles y tienen un poder estadístico adecuado para detectar las diferencias reales del grupo incluso en estudios de corta duración o



con un bajo número de participantes, no encontramos ningún efecto positivo de la suplementación de ácidos grasos Omega-3 en la actividad de IRM y ningún efecto en ninguno de los otros puntos finales predefinidos, tales como marcadores séricos de inflamación²⁴.

A su vez, T Holmøy et al. tampoco obtuvieron grandes resultados en su estudio en 2013. En comparación con el placebo, el tratamiento con Omega-3 no indujo ningún cambio significativo en ninguno de los marcadores de inflamación antes o después del inicio de IFN β , o durante todo el periodo de estudio. Es decir, el tratamiento con AEP y ADH no alteró los niveles séricos de ninguno de los marcadores de inflamación. Por otro lado, de todos los marcadores valorados en sangre –que fueron: marcadores generales de inflamación en sentido descendente, tales como pentraxina 3 (PTX3), osteopontina (OPN), receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo 1 (sTNF-R1), osteoprotegerina (OPG) e interleucina antagonista del receptor (IL-1RA); marcadores más específicos de vías inflamatorias corriente arriba, como CXCL16, CCL21 y factor de crecimiento transformante (FCT β), y marcadores de acción endotelial que incluyen moléculas de adhesión a células leucocíticas activadas (ALCAM) y MMP-9–, el marcador CXCL16 destacó en comparación con los otros, ya que reflejaba la actividad de resonancia magnética simultánea, y se asoció con una tendencia a la baja actividad posterior en la RM, por lo que podría ser un novedoso biomarcador y un posible predictor de la actividad de la enfermedad en la EM²⁵.

Sin embargo, otros estudios no determinan el impacto del Omega-3 mediante marcadores biológicos, sino que se basan en otros parámetros fisiológicos, como el nivel de discapacidad, la tasa de recaídas o la pérdida de peso. En el estudio realizado sobre ratones con EAE por Ø Torkildsen et al. en 2009, hubo pequeñas diferencias entre aquellos ratones alimentados con salmón (rico en Omega-3) y aquellos otros alimentados con hígado de bacalao o soja. Los ratones pertenecientes al grupo de la suplementación con salmón presentaron al final del análisis una menor pérdida de peso que el resto, y una menor desmielinización cerebral. Además, este grupo interactuó más que el resto con el medio, lo que indica una mayor actividad locomotora. Por ello, la hipótesis de los autores sobre un efecto positivo en la suplementación de Omega-3 fue confirmada. A pesar de esto los resultados se limitaron, ya que no hubo cambios visibles en el grupo alimentado con hígado de bacalao, tam-



bién rico en Omega-3, por lo que se dedujo que la efectividad de este podría estar influenciada por diferencias en el tipo y fuente de ácidos grasos, al igual que en otros estudios. Sugirieron de este modo que el efecto beneficioso de la dieta del salmón se podría deber a una mejor absorción de AGPI Omega-3 de esta dieta²⁶.

En 2013, Jelinek et al. evidencian la significativa asociación del consumo frecuente de pescado y ácidos Omega-3 con una progresión más lenta de la enfermedad y un aumento de la calidad de vida. Observaron que la probabilidad de aumento de la actividad de la enfermedad era menor cuando se daba una suplementación con aceite de linaza, rico en Omega-3, dándose una reducción de más del 52 % en la tasa de recaídas y una reducción del 61 % en la probabilidad de empeoramiento de dicha tasa en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante. Hubo también una discapacidad significativamente menor para los que tomaban suplementos de Omega-3⁸.

En 2014, Di Biase et al. prueban, mediante un modelo de desmielinización en ratones con EAE, la eficacia del AEP, que además de modular respuestas inflamatorias e inmunológicas tiene efectos beneficiosos y protectores directamente sobre los oligodendrocitos. Observaron que durante los primeros días las ratas tratadas con AEP perdieron menos peso corporal que las no tratadas. A los tres y cuatro días las diferencias fueron estadísticamente significativas. En analogía con los experimentos de EAE que muestran que la alimentación con AEP retrasa el inicio de la gravedad de la enfermedad, en este modelo el tratamiento con AEP retrasó los efectos sobre la pérdida de peso inducida por la toxicidad de cuprizona. Además, casi todos los parámetros indicativos de daño cerebral por la cuprizona se vieron menos afectados en las ratas pretratadas con AEP en comparación con las demás. En conclusión, el AEP mejoró el curso clínico al activar los mecanismos de reparación de la mielina y al modular la respuesta autoinmune, corroborando su papel neuroprotector, aunque aún se desconozca el mecanismo exacto²⁷.

En otro estudio de casos y controles llevado a cabo en 2016 por Hoare et al. se examinó la ingesta de grasas en la dieta de los pacientes, en relación con el riesgo de un primer diagnóstico clínico de desmielinización del SNC, encontrando una mayor ingesta de AGPI Omega-3, en particular los derivados del pescado, asociada a un riesgo de enfermedad significativamente menor. Aunque, por otro lado, la evidencia del papel de la grasa dietética en el riesgo



de EM ha sido inconsistente, lo que posiblemente esté relacionado con el tipo de estudio y los problemas metodológicos, incluida la forma en que se midió la ingesta de grasa y los resultados analizados²⁸.

También Salvati et al. evaluaron en 2013 el efecto del ADH sobre la EAE inducida en ratas, administrándolo como suplemento en su dieta. Se observó un retraso significativo en la severidad de la enfermedad en aquellas ratas alimentadas con ADH, y también un cierto retraso en la aparición de los síntomas. Además, la recuperación de mielina de las ratas alimentadas con AEP frente a los controles fue mayor²⁹.

Mediante el gran estudio prospectivo publicado en 2017 y realizado por Bjørnevik et al., se encontró una asociación inversa entre la ingesta de AGPI en la dieta y el riesgo de esclerosis múltiple, y observaron que solo el ácido AAL derivado de plantas se asoció significativamente con un menor riesgo de enfermedad. En resumen, la ingesta total de AGPI se asoció inversamente con el riesgo de EM, mientras que la ingesta de AAL se asoció también con un menor riesgo, aunque ninguno de los otros tipos de AGPI (AEP, ADH) lo hicieron. En los modelos de sustitución isocalórica, se observaron las reducciones más fuertes de riesgo de EM en la sustitución de carbohidratos con AAL u otros tipos de grasa con éste ácido³⁰.

Por lo tanto, las conclusiones del estudio, respondiendo a los objetivos planteados, son que los procedimientos terapéuticos y suplementos nutricionales que incluyen AGPI Omega-3 pueden ser un objetivo prometedor para futuros tratamientos alternativos o complementarios en la EM, ya que en numerosos estudios se han obtenido beneficios a nivel inflamatorio en las neuronas, siendo la mayoría de estos la reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias, o un aumento en la remielinización neuronal. Los marcadores biológicos que más utilidad parecen tener, en cuanto al estudio efectivo del impacto del Omega-3 a nivel inflamatorio, son la metaloproteinasa-9 de la matriz y las diferentes citocinas proinflamatorias (interleucinas), ya que son en las que más cambian tras la administración del ácido graso. Además, el tipo de muestra más utilizado en investigaciones clínicas sobre humanos es la de suero sanguíneo, mientras que en modelo animal varían mucho, siendo muy frecuentes las de tejido cerebral, médula o bazo.

En cuanto a las consecuencias fisiológicas producidas por la mejoría del estado inflamatorio a causa del Omega-3, no hay muchos estudios que de-



muestran grandes beneficios, ya que la mayoría de ellos se centran solo en los cambios producidos a nivel celular, y tan solo en algunos se ha podido mostrar una cierta disminución en la discapacidad o retraso en la aparición de los síntomas de los pacientes, por lo que en este ámbito queda aún bastante por investigar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple (FELEM). Estudio comparado España-Argentina. Esclerosis Múltiple: Realidad, necesidades sociales y calidad de vida. 2008.
2. Wekerle H. Nature plus nurture: the triggering of multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*. 2015; 145:14189.
3. Amato M.P, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, SoelbergSørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 6: 1352458516686847.
4. Correale J, Farez MF, Gaitán MI. Environmental factors influencing multiple sclerosis in Latin America. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2017; 3(2):2055217317715049.
5. Hammer A, Schliep A, Jörg S, Haghikia A, Gold R, Kleinewietfeld M, et al. Impact of combined sodium chloride and saturated long-chain fatty acid challenge on the differentiation of T helper cells in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2017; 14: 184.
6. Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Accidentes Vasculares (National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Esclerosis Múltiple: Esperanza en la Investigación. 2002.
7. Carretero Ares J, BowakimDib, W, Acebes Rey J M. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001; 11(9)
8. Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. Association of fish consumption and omega 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *The international Journal of Neuroscience*. 2013; 123(11): 792-801.



9. Layé S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 2018; 70(1):12-38.
10. Liuzzi GM, Latronico T, Rossano R, Viggiani S, Fasano A, Riccio P. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells-implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochemical Research*. 2007; 32(12):2184-93.
11. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2009; 80(2-3): 131-136.
12. Shinto L, Marracci G, Bumgarner L, Yadav V. The Effects of Omega-3 Fatty Acids on Matrix Metalloproteinase-9 Production and Cell Migration in Human Immune Cells: Implications for Multiple Sclerosis. *Auto-immune Diseases*. 2011; 2011: 134592.
13. Riccio P, Rossano R, Larocca M, Trotta V, Mennella I, Vitaglione P. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Society of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 241(6):620-35.
14. Nicolai E, Sinibaldi F, Sannino G, Laganà G, Basoli F, Licoccia S. Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids Act as Inhibitors of the Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 Activity. *The protein Journal*. 2017; 36(4):278-285.
15. Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes & Nutrition*. 2014; 9(1):360.
16. Kong W, Yen J.H, Ganea D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation, inhibits antigen-specific Th1/Th17 differentiation and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011; 25(5): 872-82.
17. Kong W, Yen JH, Vassiliou E, Adhikary S, Toscano MG, Ganea D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids in Health and Disease*. 2010; 9:12.



18. Ramírez-Ramírez V, Macias-Islas MA, Ortiz GG, Pacheco-Moises F, Torres-Sanchez ED, Sorto-Gómez TE, et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 2013:709493.
19. Chen S, Zhang H, Pu H, Wang G, Li W, K. Leak R, et al. n-3 PUFA supplementation benefits microglial responses to myelin pathology. *Scientific Reports*. 2014; 4:7458.
20. Unoda K, Doi Y, Nakajima H, Yamane K, Hosokawa T, Ishida S, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2013; 256(1-2):7-12.
21. Allen MJ, Fan YY, Monk JM, Hou TY, Barhoumi R, McMurray DN, et al. n-3 PUFAs reduce T-helper 17 cell differentiation by decreasing responsiveness to interleukin-6 in isolated mouse splenic CD4⁺ T cells. *The Journal of Nutrition*. 2014; 144(8):1306-13.
22. MousaviNasl-Khameneh A, Mirshafiey A, NaserMoghadasi A, Chahardoli R, Mahmoudi M, Parastouei K., et al. Combination treatment of docosahexaenoic acid (DHA) and all-trans-retinoic acid (ATRA) inhibit IL-17 and ROR γ t gene expression in PBMCs of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2018; 40:11-17.
23. Calder PC. n-3Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 83(6): 1505S-1519S.
24. Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H. ω -3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Neurology*. 2012; 69(8): 1044-1051.
25. Holmøy T, Løken-Amsrud KI, Bakke SJ, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H. Inflammation Markers in Multiple Sclerosis: CXCL16 Reflects and May Also Predict Disease Activity. *Plos One*. 2013; 8(9):e75021.
26. Torkildsen Ø, Brunborg LA, Milde AM, Mørk SJ, Myhr KM, Bø L. A salmon based diet protects mice from behavioural changes in the cuprizone model for demyelination. *Clinical Nutrition*. 2009; 28(1):83-7.



27. Di Biase A, Salvati S, Di Benedetto R, Attorri L, Martinelli A, Malchiodi F. Eicosapentaenoic acid pre-treatment reduces biochemical changes induced in total brain and myelin of weanling Wistar rats by cuprizone feeding. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014; 90(4):99-104.
28. Hoare S, Lithander F, van der Mei I, Ponsonby AL, Lucas R. Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: Results from the Ausimmune Study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016; 22(7):884-92.
29. Salvati S, Di Biase A, Attorri L, Di Benedetto R, Sánchez M, Lorenzini L, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid ameliorates the clinical course of experimental allergic encephalomyelitis induced in dark agouti rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013; 24(9):1645-54.
30. Bjørnevik K, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 23(14):1830-1838.



