

Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

www.elsevier.es/dietetica



REVISIÓN

Papel de los ácidos grasos omega 3 en la prevención del cáncer de colon

Xavier Villanueva^{a,b,*} y Nuria Mach^{a,c}

^aÀrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España

^bI.I.B. Sant Pau, Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^cAnimal Breeding and Genomics Centre, Wageningen UR Livestock Research, AB Lelystad, Países Bajos

Recibido el 31 de agosto de 2010; aceptado el 22 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;
Omega 3;
PUFA;
EPA;
DHA

Resumen El resultado de estudios *in vitro* y en animales ofrecen evidencias científicas de que el consumo de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados n-3 reduce el desarrollo y el riesgo de sufrir cáncer de colon, además de incrementar la eficacia de la quimioterapia y reducir sus efectos secundarios. No obstante, los estudios epidemiológicos que relacionan el cáncer de colon y la ingestión de n-3 presentan resultados heterogéneos y, por lo tanto, no ofrecen suficientes evidencias que confirmen las propiedades para reducir el crecimiento y el riesgo del cáncer de colon de los n-3. El presente trabajo tiene como objetivo revisar las últimas publicaciones que relacionan el cáncer de colon y los n-3, y pretende contribuir a conocer mejor el motivo de la heterogeneidad de resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos que relacionan el cáncer de colon y los n-3. A pesar de que los resultados de los estudios disponibles no presentan evidencias concluyentes que demuestren que los n-3 reducen el desarrollo del cáncer de colon, los resultados de estos estudios inducen a hacer recomendaciones dietéticas encaminadas a mejorar la supervivencia de estos pacientes e incluso para la prevención. Por lo tanto, se recomienda el consumo de pescado azul 2 o 3 veces por semana en sustitución de alimentos que contengan grasas saturadas, o concentrados de aceites de pescado en dosis no superiores a 3 g/día.

© 2010 Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: xvillanuevab@uoc.edu; javiervibe@hotmail.com (X. Villanueva).

KEYWORDS

Colorectal cancer;
Omega-3;
PUFA;
EPA;
DHA

Role of Omega-3 fatty acids in the prevention of the colorectal cancer

Abstract Experimental studies in vitro and with animals provide scientific evidence that the ingestion of n-3 polyunsaturated fatty acids (n3-FA) leads to a reduction in the risk and the growth of colorectal cancer. n3-FA may also increase the effectiveness of chemotherapy treatment and reduce its side effects. However, the epidemiological studies that link colorectal cancer to the ingestion of n-3 FA, show a wide disparity of results, therefore there is not sufficient evidence to confirm that n-3 FA ingestion leads to a reduction in the growth of colorectal cancer. The aim of this study is to presents a review of the recent literature that associates cancer of the colon and n-3 FA. It also attempts to contribute to a better understanding of the reasons for the heterogeneity of the results in the epidemiological studies. Despite there being no conclusive evidence in current studies, the results of these studies have led to the making of dietary recommendations aimed at the improving the survival of patients and also of preventing the cancer. These patient dietary recommendations involve increasing the intake of unsaturated fat acids from blue fish 2 or 3 times per week, or concentrated fish oil to a maximum level of 3 g/day.

© 2010 Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de colon puede definirse como un crecimiento descontrolado de células anormales que se pueden desarrollar en el intestino grueso, colon y recto. La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) aparecen sobre pequeños crecimientos en la mucosa del intestino grueso, pólipos, que, por diversas circunstancias, evolucionan a tumor maligno¹.

En España, en los varones, el cáncer colorrectal es el tercero en frecuencia, detrás del cáncer de pulmón y próstata. En las mujeres, es el segundo en frecuencia, detrás del de mama. Sin embargo, si se tienen en cuenta ambos sexos a la vez, el tipo de cáncer más frecuente es el de colon (tabla 1 y fig. 1)¹.

El CCR es la cuarta causa más común de cáncer en el mundo, con aproximadamente 875.000 nuevos casos por año (WHO 1996), correspondientes al 8,5% de todos los casos nuevos de cáncer. En Estados Unidos, se detectaron 148.300 nuevos casos de CCR y 56.000 muertes relacionadas durante el año 2002². En España, entre 1997 y 2006, se es-

tima que aparecieron 25.665 casos anuales, 14.204 varones y 11.461 mujeres¹. En Andalucía es la segunda causa de muerte por cáncer y supone el 11% del total de las muertes por cáncer. Presenta unas tasas brutas de incidencia de 39/100.000 en varones y 32/100.000 en mujeres en España. El CCR es más frecuente en la población de edad avanzada,

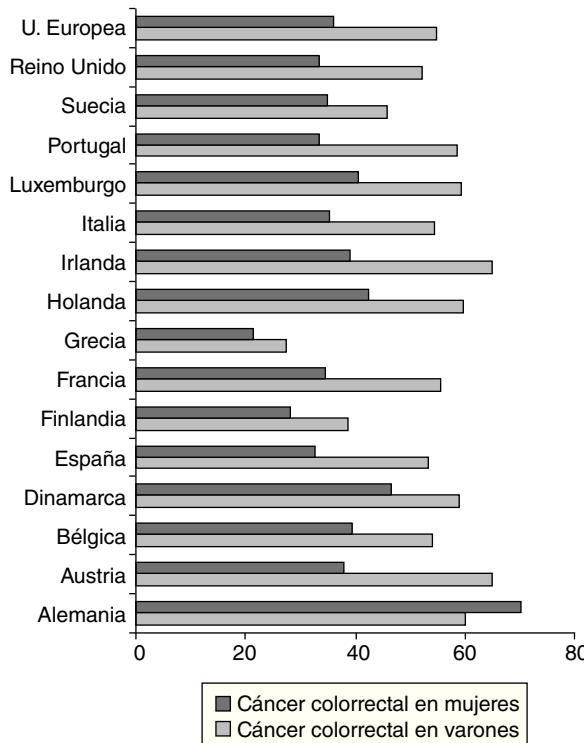


Tabla 1 Estimación de la incidencia anual de cáncer en España en el período 1997-2006¹

Localización cáncer	Varones	Mujeres	Ambos性os
Total excepto la piel	97.050	64.977	162.027
Colon y recto	14.204	11.461	25.665
Pulmón	16.690	2.131	18.821
Mama		15.979	15.979
Vejiga	12.727	1.750	14.477
Próstata	13.212		13.212
Útero y cérvix		7.164	7.164
Estómago	2.896	3.454	6.350

Figura 1 Incidencia de cáncer en los países de la Unión Europea en 1998: tasas ajustadas por 100.000 habitantes¹.

con un pico en la séptima década. Tan sólo el 5% de los CCR aparecen antes de los 40 años de edad y más del 70% de los CCR se originan a partir de pólipos adenomatosos esporádicos^{1,3}.

Los ácidos grasos omega 3 (n-3) se han asociado con diversas propiedades y usos terapéuticos⁴⁻⁶. Así, la ingestión de las cantidades recomendadas de los n-3 docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), en la forma de pescado azul en la dieta o suplementos de aceite de pescado, reduce el riesgo de muerte y enfermedades coronarias mediante la prevención de arritmias, la formación de prostaglandinas y precursores de los leucotrienos, la inhibición de las citocinas, la reducción de triglicéridos totales y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc), así como la reducción de la presión sanguínea ligeramente⁷. Paralelamente, los n-3 tienen un importante papel en la modulación de la prevención de desórdenes mentales, como la enfermedad de Alzheimer, y en el desarrollo embrionario⁸. Recientemente, entre otras propiedades, se ha observado que dietas con alto contenido de n-3 reducen el riesgo de desarrollar CCR y su proliferación celular^{9,10}.

Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre el CCR y los n-3 consumidos (especialmente EPA y DHA) muestran resultados dispares contribuyendo a crear cierta confusión entre la asociación de la ingestión de los n-3 de la dieta y la reducción del riesgo de sufrir cáncer de colon. Existe, pues, la necesidad de contrastar los datos publicados y esclarecer la relación entre la ingestión de n-3 y el riesgo de CCR. Así, el objetivo del presente estudio es realizar una revisión de los estudios más recientes sobre los efectos de la ingestión de los n-3 y el riesgo de padecer CCR e intentar proporcionar algunas recomendaciones y pautas nutricionales para reducir el riesgo de CCR.

Los ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos (AG) son compuestos orgánicos formados por una cadena hidrocarbonada y un grupo carboxílico¹¹. Los AG presentes en los seres vivos tienen, en su mayoría, un número par de átomos de carbono y se clasifican en: saturados, cuando no tienen dobles enlaces, e insaturados, cuando tienen más de un doble enlace. Estos últimos pueden ser monoinsaturados o poliinsaturados, según presenten uno o varios dobles enlaces¹¹.

Los n-3 y n-6 son ácidos grasos esenciales poliinsaturados de cadena larga¹¹. Las enzimas celulares no pueden introducir enlaces dobles más allá del carbono 9, por este motivo los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son esenciales y deben obtenerse a través de los alimentos¹¹. Los ácidos grasos esenciales más importantes son el ácido linoleico (18:2; cis-9, cis-12, LA; n-6) y el ácido α -linolénico (18:3; cis-9, cis-12, cis-15, ALA; n-3). No obstante, el cuerpo humano puede sintetizar ácidos grasos poliinsaturados más largos a partir de los ácidos LA y ALA mediante su extensión y desaturación de la cadena. Así, el LA es un precursor del ácido araquidónico (AA) (20:4; cis-5, cis-8, cis-11, cis-14; n-6), y el ALA, del ácido eicosapentaenoico (EPA) (20:5; cis-5, cis-8, cis-11, cis-14, cis-17; n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6; cis-4, cis-7, cis-10, cis-13, cis-16, cis-19; n-3), respectivamente. El aporte de estos homólogos en la dieta puede reemplazar en parte a los ácidos LA y ALA¹².

Las fuentes dietéticas de los n-3 son principalmente el aceite de pescado y ciertos aceites de semillas. Las especies de pescado más ricas en EPA y DHA son las sardinas, el arenque, la anchoa y el salmón (tabla 2)^{13,14}. No obstante, podemos encontrar cierta cantidad de EPA y DHA en aceites vegetales y en algunas nueces, como las nueces de nogal.

Tabla 2 Composición en ácidos grasos de productos animales y vegetales¹⁴

Ácido graso	Saturado, g/ 100 g	Monoinsaturado, g/ 100 g	Poliinsaturado, g/ 100 g	n-3, g/ 100 g	n-6, g/ 100 g
Aceites de pescado					
Sardinas				3,3	
Arenque				1,7	
Anchoa				1,4	
Salmón				1,4	
Grasas animales					
Beicon	40,8	43,8	9,6		
Mantequilla	54	19,8	2,6		
Grasas vegetales					
Aceite de coco	85,2	6,6	1,7		
Aceite de palma	45,3	41,6	8,3		
Aceite de germen de trigo	18,8	15,9	60,7	8	53
Aceite de soja	14,5	23,2	56,5	5	50
Aceite de oliva	14	69,7	11,2	0	7,5
Aceite de maíz	12,7	24,7	57,8		
Aceite de girasol	11,9	20,2	63	0	62
Aceite de cártamo	10,2	12,6	72,1	0,1-6	63-72
Aceite de colza	5,3	64,3	21-28	0,6-10	21-23

inglesas (tabla 2)^{13,14}. Las fuentes dietéticas de los n-6 son nueces, cereales, pan integral, aceites vegetales, huevos y piel de animales, entre otros (tabla 2)^{13,14}.

Efectos beneficiosos de los n-3 en la salud humana

La ingestión de cantidades recomendadas diarias de DHA y EPA en la forma de pescado en la dieta o suplementos de aceite de pescado reduce los triglicéridos totales en sangre¹⁵, el riesgo de ataques al corazón^{6,16}, las arritmias cardíacas¹⁷ y los desórdenes psicológicos como la esquizofrenia y Alzheimer^{18,19}. También se han descrito propiedades antiarterogénica de los n-3¹⁰ y propiedades hipotensoras en pacientes hipertensos^{20,21}. No obstante, el EPA y DHA pueden tener efectos nocivos en altas dosis. Así, ingestión de dosis de EPA y DHA superiores a 7,5 g/día elevan la glucosa en ayunas en pacientes diabéticos²², y si el consumo persiste durante largo tiempo, puede producir hipervitaminosis A y D e hipertensión en pacientes sensibles. Una de las propiedades más interesantes que se atribuye a los n-3 (especialmente, EPA y DHA) es su propiedad anticancerígena, especialmente para el tratamiento del cáncer de colon. Recientemente, estudios en animales²³, *in vitro*²⁴ y epidemiológicos^{25,26} han demostrado que la ingestión de n-3, especialmente los ácidos grasos EPA y DHA, inhibe la carcinogénesis en el cáncer de colon, disminuye el riesgo y, además, incrementa la eficacia de la quimioterapia. No obstante, existen otros estudios *in vivo* e *in vitro* que no detectan estos efectos. Terry et al.²⁷ no observaron relación entre la ingestión de EPA y DHA y el riesgo de padecer CCR. El estudio de Lin²⁸ tampoco detectó relación entre los AG de la dieta y el riesgo de CCR.

La heterogeneidad de resultados en los estudios epidemiológicos, que por su naturaleza son difíciles de controlar, corrobora que la interacción de los n-3 depende de diferentes factores, los cuales se mencionan más adelante, y que hay diferentes aspectos de la interacción de los n-3 que desconocemos.

Por otra parte, se ha señalado²⁵ que los n-3 y n-6 pueden tener un papel opuesto en el proceso inflamatorio que conduce a la carcinogénesis del CCR, pero los resultados obtenidos no acaban de confirmar esta hipótesis.

Mecanismos moleculares de los n-3 asociados con su efecto anticancerígeno y contrastación de estudios revisados

La variedad de estudios realizados para explicar la inhibición y progresión del cáncer de colon por la ingestión de n-3 ha proporcionado diferentes propuestas del mecanismo molecular⁹.

El primer mecanismo descrito señala que la ingestión de n-3 inhibe la síntesis del AA (fig. 2)⁹; de esta forma modifica la respuesta inmunitaria en las células cancerígenas^{29,30}, la modulación de la inflamación³¹, la proliferación celular^{32,33}, la apoptosis³⁴, la metástasis³⁵ y la angiogénesis³⁶.

Secundariamente, se ha observado que la ingestión de n-3 influye en la actividad de factores de transcripción^{37,38},

como el *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR), el *nuclear transcription factor κB* (NF-κB). Se ha señalado que PPAR δ actúa como un inductor de la proliferación celular y como un promotor de la progresión de ciertos tipos de cáncer. Así, antagonistas de PPAR δ se cree que pueden reducir el riesgo de cáncer de colon³⁹. En cambio, el NF-κB está involucrado en la expresión del gen de algunas citocinas, en la adhesión celular y la activación del ciclo celular en la apoptosis y la carcinogénesis⁴⁰. En estudios experimentales se ha observado que los n-3 producen una disminución de NF-κB⁴¹ y, consecuentemente, una reducción del riesgo de padecer CCR. El tercero de los mecanismos mediante el cual los n-3 pueden inhibir la progresión del cáncer de colon está relacionado con la expresión génica del gen *ras*. Así, Collet et al.⁴² observaron que DHA, comparado con LA, reducía la activación del oncogén *ras*. La activación del gen *ras* se ha asociado con el incremento de diacilglicerol en la célula y este, a su vez, reduce la expresión de la proteincinasa β2 (PKCβ2)⁴³, inducida en la carcinogénesis del colon⁴⁴. Además, Rao y Reddy⁴⁵ observaron, en estudios en animales, que dietas ricas en n-6 incrementan la actividad de ornitina descarboxilasa (ODC) y la proteincinasa tirosina-específica en el colon, mientras que las dietas ricas en n-3 y n-9 suprimían esta actividad. La ODC regula la biosíntesis de poliaminas y está íntimamente relacionada en la proliferación celular. En el CCR, tanto la actividad de ODC como de poliaminas están significativamente incrementadas respecto a una situación normal⁴⁶. Varios estudios en animales han mostrado que n-3 disminuye la actividad y la concentración de 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima-A reductasa (HMG-CoA)^{47,48}, el cual cataliza la biosíntesis de mevalonato que, además de ser esencial para la biosíntesis de colesterol y coenzima Q, es requerido para la síntesis y la proliferación celular⁴⁷. El hecho de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa muestren propiedades antiangiogénicas⁴⁹ sugiere que la HMG-CoA está involucrada en la angiogénesis. La sobreexpresión de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) se ha observado en varios tipos de cáncer, incluido el CCR⁵⁰. Algunos estudios indican que los n-6 producen sobreexpresión del gen COX-2 y *p21 ras* y, a su vez, lo relacionan con carcinogénesis de colon y señalan que la capacidad antitumoral de los n-3 puede deberse en parte a su capacidad de reducir la expresión de estos dos genes⁵¹. La expresión de COX-2 se ha relacionado con la regulación de rutas de apoptosis⁵².

A parte de los efectos de los n-3 en el genoma, se ha descrito que el efecto de los n-3 en la inhibición y progresión del cáncer de colon también puede estar relacionado con la reducción de la producción de óxido nítrico (NO) y la producción de radicales libres y especies reactivas oxigenadas⁵³. El NO y productos reactivos derivados son mutagénicos⁵⁴. La excesiva producción de NO durante la inflamación crónica se cree que causa daño en el ADN y también interfiere en su reparación⁵⁵. Los tumores derivados del NO producen crecimiento celular y metástasis, lo que señala que se inician con la activación de COX-2⁵⁴. Otro mecanismo propuesto relacionado con el NO señala que la estimulación del crecimiento celular por el NO es debida al incremento de la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂)^{56,57}. Se ha observado en estudios con líneas celulares que los n-3 reducen el crecimiento celular⁵⁸. Los radicales libres y las especies

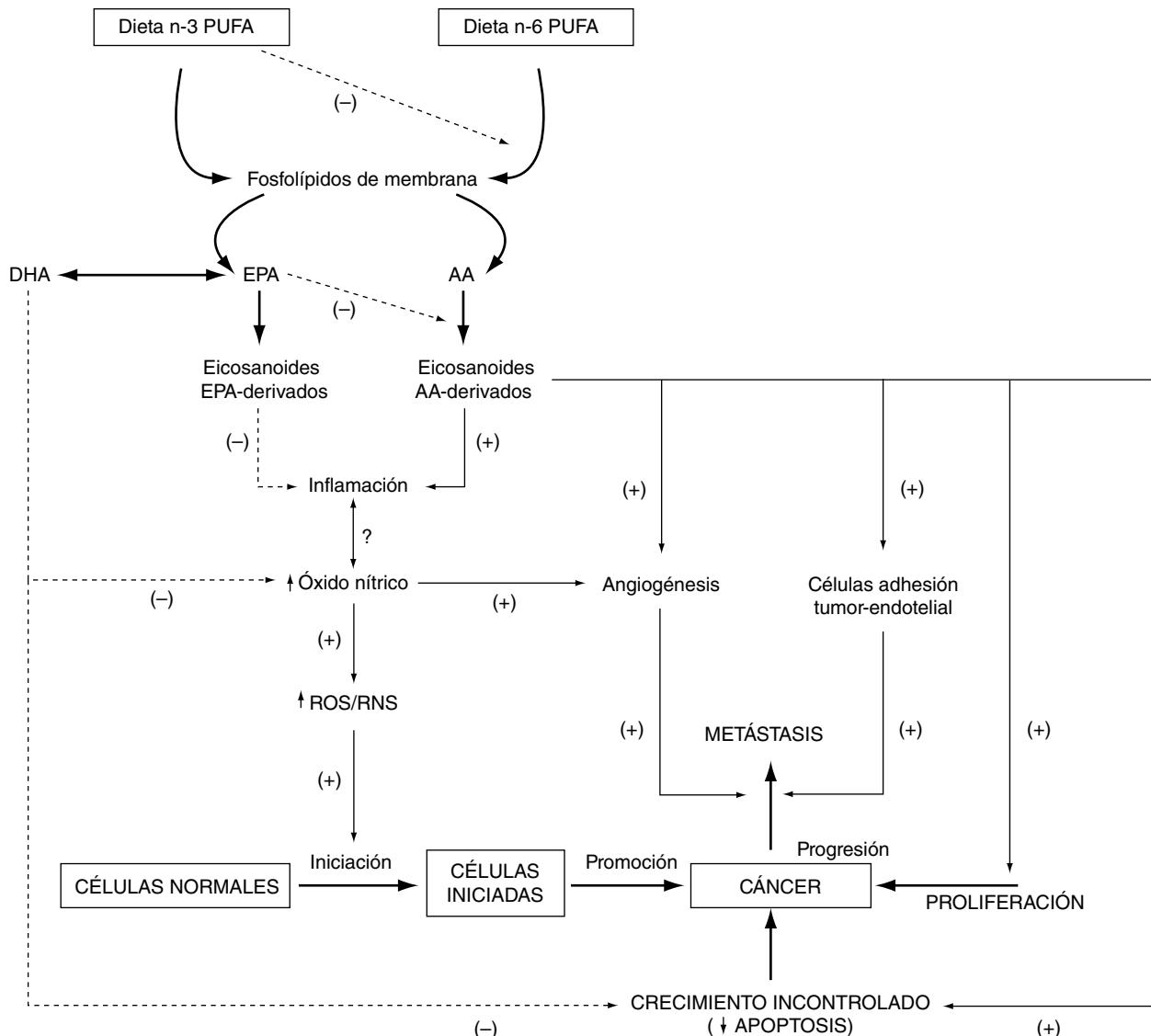


Figura 2 Hipotético esquema del mecanismo por el cual los n-3 y n-6 inhiben o potencian la carcinogénesis, respectivamente. En tumores celulares iniciados la fosfolipasa A, COX 2 y lipoxygenasa están frecuentemente sobreexpresadas, lo cual produce la sobreproducción del eicosanoide derivado del ácido araquidónico (AA), el cual aumenta la inflamación y el óxido nítrico (NO), el cual está implicado en la iniciación y en la progresión de los estados de la carcinogénesis. El NO puede estimular el crecimiento tumoral y la metástasis. Dietas ricas en n-3 reducen la desaturación y elongación del LA a AA, la incorporación de AA en las membranas y la biosíntesis del eicosanoide derivado de AA suprime la inflamación, estimula la apoptosis, activa la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes y, en consecuencia, inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis. RNS: especies nitrógeno reactivas; ROS: especies oxígeno reactivas; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados⁹.

oxígeno reactivas producidas en las células pueden atacar los ácidos grasos poliinsaturados y formar lípidos hidroperóxidos, los cuales producen una cadena de reacciones produciendo más radicales libres y aldehído reactivo, estos compuestos potencialmente pueden producir carcinogénesis⁵⁹. De los resultados de estos estudios *in vitro* cabría esperar que la cadena larga poliinsaturada de los n-3, debido a la reactividad de los dobles enlaces, promoviese la peroxidación de los lípidos y, por lo tanto, la carcinogénesis. Sin embargo, hay evidencias de que la ingesta de n-3, en comparación con n-6, reduce las enfermedades producidas o relacionadas con los radicales libres, como el cáncer, lo

cual señala que la peroxidación *in vivo* no se corresponde con la peroxidación *in vitro*⁶⁰. Se ha observado que la inflamación incrementa la producción de radicales libres y especies de oxígeno reactivo, las cuales producen carcinogénesis. Además, se ha descrito que los n-6 incrementan el proceso inflamatorio a través de la sobreproducción de eicosanoideos proinflamatorios AA-derivados; por el contrario, los n-3 suprimen el proceso inflamatorio reduciendo la sobreproducción de radicales libres y la carcinogénesis³⁰. Destacar que en este contexto algunos investigadores han observado que el efecto inhibitorio del aceite de pescado (rico en n-3) del crecimiento de tumores *in vitro* es suprimido

Tabla 3 Resultado de los estudios revisados

Autores	Tipo estudio	Resultado
Narayanan ¹⁰	<i>In vitro</i>	DHA producía expresión de genes relacionados con la apoptosis
Hossain ⁶⁶	<i>In vitro</i>	EPA y DHA producen inhibición del crecimiento de varias líneas celulares relacionadas con la peroxidación de los fosfolípidos
Seti ⁶²	<i>In vitro</i>	El receptor del factor de crecimiento IGF-IR es sobreexpresado en la mayoría de las líneas celulares cancerígenas
Novak ⁴¹	<i>In vitro</i>	Células tumorales tratadas con n-3 muestran una reducción tanto del ARNm como de la proteína factor de necrosis tumoral alfa
Kato ²³	<i>In vivo</i>	Se administraron 4 dietas distintas a ratones y se observó que la dieta rica en n-3 tenía propiedades supresoras del tumor colorrectal y se asociaba con la disminución de la actividad de genes relacionados con la angiogénesis
Guidi ⁶⁷	<i>In vivo</i>	En otro estudio en animales se observa que la proteína producida por el gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es el principal factor angiogénico y su inhibición produce una reducción de la angiogénesis
Bin Liang ⁶⁸	EECC	Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado controlado con 42 pacientes posquirúrgicos de colon y con nutrición parenteral. Dieta rica en n-3 tiene un efecto favorable en la evolución de los pacientes debido a su efecto antiinflamatorio
Lin ²⁸	Epidemiológico	Cohorte de mujeres estadounidenses de más de 45 años para relacionar la ingesta de AG y el riesgo de sufrir CCR. Los resultados no mostraron correlación entre los AG y el CCR y tampoco entre el n-3 y el CCR
Daniel ²⁵	Epidemiológico	Cohorte de varones y mujeres de Estados Unidos para ver la influencia de los n-3 y n-6 en el riesgo de sufrir CCR. Observaron que la <i>ratio</i> n-6/n-3 de la dieta no estaba relacionada con el riesgo de sufrir CCR
Terry ²⁷	Epidemiológico	Cohorte de mujeres de Suecia, no se observó relación entre la <i>ratio</i> n-6/n-3 de la dieta y el riesgo de sufrir CCR
Murff ²⁶	Epidemiológico	Cohorte de mujeres chinas, se observó que la <i>ratio</i> de n-6/n-3 de la dieta puede estar relacionada positivamente con el riesgo de sufrir cáncer de colon

ante la adición recurrente de vitamina E y vitamina C⁶¹, lo cual indica que la supresión del crecimiento celular de los n-3 está producida por los productos oxidados de n-3.

Por último, se ha observado que el efecto de los n-3 en la inhibición y progresión del cáncer de colon también puede estar relacionado con los mecanismos relacionados con el receptor de la insulina y la fluidez de la membrana⁶². Se ha observado en estudios en animales que EPA mejora la sensibilidad a la insulina⁶³. Se ha propuesto que este efecto está mediado por los factores de transcripción PPAR α y PPAR γ . De hecho, Ligo et al⁶⁴ y Ricard y Auwerx⁶⁵ mostraron que el tratamiento de células de cáncer de colon con DHA producía la alteración de la membrana de las células tumorales y reducía la capacidad de metástasis.

En la tabla 3 se resumen los resultados de los estudios revisados en este trabajo.

Factores que pueden estar relacionados con la heterogeneidad de los resultados de los estudios revisados

Los trabajos revisados para estudiar el efecto de la acción anticancerígena de los n-3, especialmente en cuanto al CCR, recogen estudios *in vitro*, estudios *in vivo* en animales, ensayos clínicos y estudios epidemiológicos. Los resultados obtenidos en estos estudios no son homogéneos, lo

que contribuye a crear cierta confusión entre la asociación de la ingestión de los n-3 de la dieta y la reducción del riesgo de sufrir cáncer de colon. No obstante, la contrastación de estudios *in vitro*^{10,41,62,66} y estudios *in vivo*^{23,67} permite concluir que la ingestión de n-3 tiene efecto anticancerígeno en el cáncer de colon. Por el contrario, los resultados de los estudios epidemiológicos revisados²⁵⁻²⁸ no presentan el mismo grado de homogeneidad en los resultados.

Existen diversos posibles motivos que pueden explicar por qué los resultados de los estudios epidemiológicos difieren, en muchos casos, de los estudios experimentales. En primer lugar podría ser que la ingesta de n-3 en algunos estudios epidemiológicos fuese demasiado baja como para producir un efecto observable, otra explicación podría ser la variabilidad entre la población, que incluiría la edad, el sexo, la fase de la enfermedad, la presencia de otros problemas clínicos, la condición corporal, etc. Otro aspecto a tener en cuenta es que el contenido de n-3 varía en función de los alimentos ingeridos, que puede variar desde 0,6 g/100 g en el halibut a 18,5 g/100 g en el arenque. Además, la conversión de LA a EPA y DHA no es del todo eficiente y no está totalmente caracterizada y puede depender de la ingesta del total de estos AG^{69,70}. Otro aspecto a tener en cuenta es que en muchos estudios epidemiológicos que analizan el efecto de los n-3, no se tiene en consideración la ingesta de n-6. Según los mecanismos descritos anteriormente la *ratio* n-3:n-6 parece ser más importante que la

ingesta absoluta de n-3. Datos de estudios experimentales indican que es necesario una *ratio* n-3:n-6 de 1:1 o 1:2 para conseguir protección contra el desarrollo del cáncer⁷¹. Se ha observado que la incidencia de cáncer de colon, de próstata y de pulmón ha incrementado en nativos de Japón⁷² y de Alaska⁷³, y se asocia a la disminución en la ingesta de pescado e incremento de la ingesta de n-6. La dieta occidental actual contiene un exceso de n-6, en comparación con dietas precedentes y dietas que se asocian con la reducción del cáncer⁷¹.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el potencial efecto de una dieta rica en n-3 puede modificarse por la ingesta de antioxidante, como la vitamina E y la vitamina C. Otro aspecto que podría explicar las discrepancias entre los resultados *in vitro* y los de los estudios epidemiológicos podría ser la concentración de sustancias contaminantes. Algunas sustancias contaminantes, como pesticidas y metales pesados (como el mercurio), acumuladas en la materia grasa del pescado pueden producir cáncer en varios órganos de los animales⁷³.

Por ejemplo, en ensayos clínicos en que se han administrado suplementos de n-3 en nutrición parenteral, mediante aceite de pescado⁶⁸, se ha demostrado que producen un incremento de la concentración de EPA y DHA en plasma, plaquetas y fosfolípidos de la membrana de los leucocitos. Estos hechos no se ha conseguido constatarlos en preparaciones orales. Los mismos ensayos clínicos en pacientes intervenidos de cáncer de colon han señalado que los n-3, mediante sus efectos inmunomoduladores, disminuyen el número de reoperaciones y mejoran la supervivencia de los pacientes.

Conclusiones

Los resultados de los estudios revisados constatan que todavía no se dispone de evidencias clínicas concluyentes que confirmen que los n-3 reducen el crecimiento de la metástasis del cáncer de colon y reducen la incidencia de casos de cáncer, por lo que es necesario disponer de resultados concluyentes sobre la interacción de los n-3 y el cáncer de colon, que permitan concluir la eficacia de los n-3 en el tratamiento de cáncer de colon, así como en su prevención.

Por otra parte, las evidencias disponibles, aunque no sean concluyentes, sí que inducen a hacer recomendaciones dietéticas con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon, e incluso contribuir a su prevención. Se recomienda el consumo de pescado azul 2 o 3 veces por semana en sustitución de alimentos que contengan grasas saturadas, o concentrados de aceites de pescado en dosis no superiores a 3 g por día.

Bibliografía

1. Lopez-Abente G, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. Anales Ss San Navarra. 2004;27:165-73.
2. Jemal A. A Geographic analysis of prostate cancer mortality in the United States, 1970-89. International Journal of Cancer. 2002;101:168-74.
3. Paz Valinas L, Atienza M. Cribado poblacional del cáncer colorectal: una revisión sistemática. Gastroenterol Hepatol. 2004;27:450-9.
4. Brouwer, Ingeborg A, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators. JAMA. 2006;295:2613-9.
5. Lund EK. Dietary fatty acids and colon cancer. Scand J Food Nutr. 2006;39:44.
6. Trazzazi, et al (GISSI-HF Investigators). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HFTrial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1223-30.
7. Holm T, Andreassen AK, Aukrust P, Andersen K, Geiran OR, Kjekshus J, et al. Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients. Eur Heart J. 2001;22:428-36.
8. Connor WE. N-3 fatty acids: Effects on the plasma lipids and lipoproteins and on neural development. Atherosclerosis Reviews. 1991;23:191-220.
9. Larsson SC. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. Am J Clin Nutr. 2004;79:935-45.
10. Narayanan BA. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. Cancer Research. 2003;63:972-9.
11. Nassif-Hadad, Meriño-Ibarra. Ácidos grasos omega-3: pescados de carne azul y concentrados de aceites de pescado. Lo bueno y lo malo. Revista Cubana de Medicina. 2003;42(2).
12. Devlin TM. Bioquímica. 4.^a ed. Barcelona: Reverté; 2004.
13. Hibbeln JR. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. Am J Clin Nutr. 2006;83 Suppl:S1483-93.
14. Food Standards Agency. McCance & Widdowson's the Composition of Foods, Fats & Oils. Royal Society of Chemistry; 1991.
15. Hauenschild A. Successful treatment of severe hypertriglyceridemia with a formula diet rich in omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. Ann Nutr Metab. 2010;56:170-5.
16. Morgan DR. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. American Journal of Cardiology. 2006;97:547-51.
17. Mulvihill E, Huff M. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health. Oakville, Ont.: Canadian Cardiology Publications; 2010.
18. Amminger GP. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders a randomized, placebo-controlled trial. Archives of General Psychiatry. 2010;67:146-54.
19. Peet M. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. Drugs. 2005;65:1051-9.
20. Cicero AFG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. Current Vascular Pharmacology. 2009;7:330-7.
21. Ramel A. Moderate consumption of fatty fish reduces diastolic blood pressure in overweight and obese European young adults during energy restriction. Nutrition. 2010;26:168-74.
22. Yee P. A role for omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements in diabetic neuropathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010;51:1755-64.
23. Kato, Taeko; Kolenic, Nicole and Pardini, Ronald S. Docosahexaenoic acid (DHA), a primary tumor suppressive omega-3 fatty acid, inhibits growth of colorectal cancer independent of p53 mutational status. Nutrition & Cancer. 2007;58:178-87.
24. Hardman WE. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. J Nutr. 2002;132:S3508-12.
25. Daniel CR. Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of us men

- and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:516-25.
26. Murff HJ. A prospective study of dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2283-91.
 27. Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:913-4.
 28. Lin J. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1011-22.
 29. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr.* 2002;87 Suppl:S31-48.
 30. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56 Suppl:S14-9.
 31. Raud J, Dahlen SE, Sydbom A, Lindblom L, Hedqvist P. Enhancement of acute allergic inflammation by indomethacin is reversed by prostaglandin E2: apparent correlation with in vivo modulation of mediator release. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:2315-9.
 32. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2002;62:625-31.
 33. Tsutsumi S, Haruna R, Tomisato W, et al. Effects of prostaglandins on spontaneous apoptosis in gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci.* 2002;47:84-9.
 34. Pridgeon GP, Kandouz M, Meram A, Honn KV. Mechanisms controlling cell cycle arrest and induction of apoptosis after 12-lipoxygenase inhibition in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2002;62:2721-7.
 35. Damte W, Spagnuolo PJ. Tumor cell-endothelial cell interactions: evidence for roles for lipoxygenase products of arachidonic acid in metastasis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;56:295-300.
 36. Rose DP, Connolly JM. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids. *Nutr Cancer.* 2000;37:119-27.
 37. Grimaldi PA. Fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:433-7.
 38. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.* 2002;277:8755-8.
 39. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-35.
 40. Schwartz SA, Hernandez A, Mark Evers B. The role of NF-kappaB/I kappaB proteins in cancer: implications for novel treatment strategies. *Surg Oncol.* 1999;8:143-53.
 41. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol.* 2003;284:L84-9.
 42. Collett ED, Davidson LA, Fan YY, Lupton JR, Chapkin RS. n-6 And n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulate oncogenic Ras activation in colonocytes. *Am J Physiol.* 2001;280:C1066-75.
 43. Chang WL, Chapkin RS, Lupton JR. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *J Nutr.* 1998;128:491-7.
 44. Gokmen-Polar Y, Murray NR, Velasco MA, Gatalica Z, Fields AP. Elevated protein kinase C betaII is an early promotive event in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 2001;61:1375-81.
 45. Rao CV, Reddy BS. Modulating effect of amount and types of dietary fat on ornithine decarboxylase, tyrosine protein kinase and prostaglandins production during colon carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis.* 1993;14:1327-33.
 46. Giardullo FM, Hamilton SR, Hylind LM, Yang VW, Tamez P, Casero RA Jr. Ornithine decarboxylase and polyamines in familial adenomatous polyposis. *Cancer Res.* 1997;57:199-201.
 47. El-Sohemy A, Archer MC. Regulation of mevalonate synthesis in rat mammary glands by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Res.* 1997;57:3685-7.
 48. Froyland L, Vaagenes H, Asiedu DK, Garras A, Lie O, Berge RK. Chronic administration of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid as ethyl esters reduced plasma cholesterol and changed the fatty acid composition in rat blood and organs. *Lipids.* 1996;31:169-78.
 49. Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-Hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res.* 2002;91:143-50.
 50. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127:411-7.
 51. Badawi AF, El-Sohemy A, Stephen LL, Ghoshal AK, Archer MC. The effect of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of cyclooxygenase 1 and 2 and levels of p21ras in rat mammary glands. *Carcinogenesis.* 1998;19:905-10.
 52. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther.* 1999;83:217-44.
 53. Fang JL, Vaca CE, Valsta LM, Mutanen M. Determination of DNA adducts of malonaldehyde in humans: effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis.* 1996;17:1035-40.
 54. Lala PK, Chakraborty C. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *Lancet Oncol.* 2001;2:149-56.
 55. Jadeski LC, Chakraborty C, Lala PK. Role of nitric oxide in tumour progression with special reference to a murine breast cancer model. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:125-35.
 56. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:600-6.
 57. Wink DA, Vodovotz Y, Laval J, Laval F, Dewhirst MW, Mitchell JB. The multifaceted roles of nitric oxide in cancer. *Carcinogenesis.* 1998;19:711-21.
 58. Ohata T, Fukuda K, Takahashi M, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated macrophage cells by omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Jpn J Cancer Res.* 1997;88:234-7.
 59. Nair J, Vaca CE, Velic I, Mutanen M, Valsta LM, Bartsch H. High dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids drastically increase the formation of etheno-DNA base adducts in white blood cells of female subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:597-601.
 60. Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S. Dietary fatty acids—the n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res.* 1996;35:409-57.
 61. Dommels YE, Haring MM, Keestra NG, Alink GM, Van Bladeren PJ, Van Ommen B. The role of cyclooxygenase in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid mediated effects on cell proliferation, PGE(2) synthesis and cytotoxicity in human colorectal carcinoma cell lines. *Carcinogenesis.* 2003;24:385-92.
 62. Seti H, Leikin-Frenkel A, Werner H. Effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on IGF-I receptor signalling in colorectal cancer cells. *Arch Physiol Biochem.* 2009;115:127-36.
 63. Minami A, Ishimura N, Sakamoto S, et al. Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester v. oleic acid-rich safflower oil on insulin resistance in type 2 diabetic model rats with hypertriacylglycerolaemia. *Br J Nutr.* 2002;87:157-62.
 64. Ligo M, Nakagawa T, Ishikawa C, et al. Inhibitory effects of docosahexaenoic acid on colon carcinoma 26 metastasis to the lung. *Br J Cancer.* 1997;75:650-5.
 65. Ricard F, Auwerx J. PPARgamma and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:167-97.

66. Hossain Z, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis of colon cancer cell lines by applying marine phospholipid. Nutrition and Cancer. 2009;61:123-30.
67. Guidi AJ, Schmitt SJ, Fischer L, Tognazzi K, Harris J, Dvorak HF, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinomas in situ of the breast. Cancer. 1997;80:1945-53.
68. Liang B, Wang S, Jiang Ye Y, Yang XD, Wang YL, Qu J, et al. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. World J Gastroenterol. 2008;14:2434-9.
69. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [¹³C]alpha-linolenic acid to longerchain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. Br J Nutr. 2003;90:311-21.
70. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. J Lipid Res. 2001;42:1257-65.
71. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: what is so special about the diet of Greece. The scientific evidence. J Nutr. 2001;131 Suppl:S065-73.
72. Wynder EL, Fujita Y, Harris RE, Hirayama T, Hirayama T. Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan: a second look. Cancer. 1991;67:746-63.
73. Ziegler RG, Hoover RL, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1819-27.