



Revisión

# Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados en la prevención y promoción del cáncer

Liliana Cabo-García<sup>1</sup>, María Achón-Tuñón<sup>1</sup> y M.<sup>a</sup> Purificación González-González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, Boadilla del Monte, Madrid, España.

Resumen

**Introducción:** alrededor de ocho millones de personas mueren anualmente en el mundo debido al cáncer. La carcinogénesis es un proceso que conlleva, entre otras, una serie de alteraciones de la estructura del ADN, afectando su estabilidad e impidiendo la correcta proliferación celular. Son muchos los factores que influyen en la etiología del cáncer. Dentro de dichos factores están los nutricionales. La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se relaciona cada vez más con la prevención y el desarrollo de enfermedades crónicas con un componente inflamatorio, como el cáncer.

**Objetivo:** revisar la bibliografía más reciente de los últimos cinco años sobre la ingesta de AGPI y su relación con el cáncer, principalmente de próstata, mama y colon, para concretar la posible existencia de una evidencia científica concluyente al respecto.

**Método:** la búsqueda preliminar en la literatura proporcionó 92 referencias. Finalmente, tras su revisión, se han incluido 40 estudios directamente relacionados, conformados por estudios experimentales, en animales e *in vitro*, así como estudios epidemiológicos.

**Resultados:** los estudios experimentales en animales e *in vitro* revisados concluyen un efecto protector de los AGPI omega-3 frente al cáncer. Sin embargo, los estudios en humanos son contradictorios, aunque sí parece existir una clara evidencia del efecto protector de los AGPI  $\omega$ 3 en la prevención del cáncer de colon.

**Conclusión:** la relación entre AGPI  $\omega$ 6 y AGPI  $\omega$ 3 de la dieta frente al riesgo de padecer cáncer cobra cada vez más importancia, si bien se necesitan más estudios para confirmar su influencia en el desarrollo de esta enfermedad.

(Nutr Hosp. 2015;32:41-49)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8721

Palabras clave: Cáncer. Ácidos grasos poliinsaturados. Inflamación.

## THE INFLUENCE OF THE POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE PREVENTION AND PROMOTION OF CANCER

Abstract

**Introduction:** each year, almost eight million people die in the world due to cancer. Carcinogenesis is a process that involves a series of structural alterations of the DNA which affect its stability and prevents proper cell reproduction and development. There are many factors that influence the cancer etiology. Nutritional factors are included among them. The polyunsaturated fatty acids (PUFA) intake is associated more and more with the prevention and development of chronic diseases with an inflammatory component such as cancer.

**Objective:** this work reviews the latest bibliography on the PUFA and its relationship with the cancer, mainly of prostate, breast and colon cancer.

**Methods:** the preliminary search resulted in 92 selected references. But, after their review, 40 experimental studies, in animals and *in vitro*, and epidemiological studies have been included.

**Results:** experimental studies in animals and *in vitro* reviewed show a protective effect of  $\omega$ 3 PUFA against cancer. However, human studies are contradictory; although it is clear there is evidence of the protective effect of the  $\omega$ 3 PUFA in colon cancer prevention.

**Conclusion:** the relationship between  $\omega$ 6 and  $\omega$ 3 PUFA of the diet against the cancer risk is becoming increasingly important, but further studies are needed to confirm their influence on the development of this disease.

(Nutr Hosp. 2015;32:41-49)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8721

Key words: Cancer. Polyunsaturated fatty acids. Inflammation.

**Correspondencia:** M.<sup>a</sup> Purificación González-González.  
Urb. Montepíncipe, Ctra. Boadilla del Monte km 5,3.  
28668 Boadilla del Monte, Madrid, (Spain).  
E-mail: mpongzal@ceu.es

Recibido: 24-I-2015.  
Aceptado: 26-IV-2015.

## Abreviaturas

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.  
EPA: ácido eicosapentaenoico.  
DHA: ácido docosahexaenoico.  
DPA: ácido docosapentaenoico.  
DSA: ácido estearidónico.  
ALA: ácido  $\alpha$ -linolénico.  
LA: ácido linoleico.  
ARA: ácido araquidónico.  
PGE: prostaglandinas.  
PGI: prostaciclinas.  
TX: tromboxanos.  
NF-Kb: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.  
PCR: proteína C-reactiva.

## Introducción

El siglo XXI se caracteriza por el aumento en la población de enfermedades crónicas o degenerativas como enfermedades cardiovasculares, cáncer, obesidad, diabetes tipo 2, las cuales se han relacionado con hábitos alimenticios poco saludables<sup>1</sup>. Existe una gran diferencia geográfica y socioeconómica en la distribución global de los tipos de cáncer más comunes, siendo una enfermedad principalmente de países de ingresos altos. En Estados Unidos, en el año 2014, se prevé que se produzcan más de medio millón de muertes como consecuencia de diferentes tipos de cáncer<sup>2</sup>. En Europa, en el año 2012, las muertes por cáncer ascendieron a 1,75 millones, concretamente los cánceres de próstata, mama y colorrectal fueron los responsables de la mitad de dichas muertes<sup>3</sup>. En España se produjeron 102.762 nuevos casos de cáncer en el año 2012, de los cuales un 62% afectaron a varones y un 38% a mujeres<sup>4</sup>.

El cáncer es una enfermedad que depende, entre otros, de factores ambientales y genéticos, es decir, no puede predecirse el estado de salud de una persona únicamente mediante su perfil genético sin tener en cuenta factores ambientales como la dieta. Actualmente, fruto de la extensa evidencia científica que estudia la interacción entre nutrientes y genes, se sabe que en la modulación positiva o negativa de la expresión de nuestros genes intervienen de forma decisiva algunos nutrientes de la dieta<sup>5</sup>.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) son ácidos grasos que contienen a partir de 14 hasta 20 o más átomos de carbono con varios dobles enlaces. Estos AGPI son sintetizados principalmente a partir de los ácidos grasos esenciales. El ácido linoleico es el precursor de los ácidos grasos de la familia  $\omega 6$  y el ácido  $\alpha$ -linolénico es el precursor de los ácidos grasos de la familia  $\omega 3$ . En los últimos años, se han realizado muchos estudios que han puesto de manifiesto las propiedades antiinflamatorias de los AGPI, principalmente de los ácidos grasos  $\omega 3$ , postulándose por

ello que podrían contribuir a la prevención de patologías con un componente inflamatorio, como el cáncer<sup>6</sup>.

A raíz de los efectos positivos potenciales de los AGPI en la prevención de diversas patologías, en el año 2008, la Organización Mundial de la Salud estableció unas recomendaciones de ingesta diaria de AGPI de 250 mg al día de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)<sup>7</sup>. No obstante, según un reciente estudio publicado en 2014 sobre el consumo global de grasas entre los años 1990 y 2010, se puede constatar que en la mayoría de países no se ingieren las cantidades recomendadas de ácidos grasos poliinsaturados de la familia  $\omega 3$ <sup>8</sup>.

El presente trabajo de revisión tiene como objetivo analizar los estudios publicados en los últimos cinco años sobre AGPI y cáncer, y tratar de responder a las siguientes cuestiones: asociación entre la ingesta de AGPI  $\omega 3$  y la prevención del cáncer de colon, próstata y mama y la relación entre el incremento del cociente entre los AGPI ( $\omega 6/\omega 3$ ) en nuestra dieta y la promoción del cáncer.

## Material y métodos

Las fuentes utilizadas han sido: *Pubmed*, *Biomed Central*, *Scholar*. Las búsquedas se realizaron sin restricción del idioma, y se estableció un filtro de los últimos 5 años. Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda han sido: *Polyunsaturated fatty acids, cancer, inflammation*.

Se seleccionaron 92 artículos directamente relacionados. De éstos, se excluyeron los que no hacían referencia a los efectos de los AGPI sobre el cáncer, y los trabajos que valoraban el efecto de los AGPI junto con otras sustancias de diferente naturaleza. Se han incluido estudios epidemiológicos, y experimentales. Finalmente, los estudios evaluados en la presente revisión han sido 40.

## Factores dietéticos y cáncer

El primer informe internacional publicado en septiembre de 1997 por el Fondo Internacional para la Investigación del Cáncer en colaboración con el Instituto Estadounidense de Investigación sobre el Cáncer, denominado "Alimentos, Nutrición, Actividad Física y Prevención del cáncer: Una Perspectiva Global", no dejaba lugar a dudas sobre la estrecha relación existente entre el cáncer y la dieta<sup>9</sup>. Esta publicación fue el resultado de la evaluación de más de 4.000 estudios sobre la dieta y el cáncer. Sin embargo, no se conoce con exactitud el mecanismo de la asociación entre la alimentación y el cáncer. Por otra parte, hay que considerar otros factores ambientales relacionados con el origen o el desarrollo de esta enfermedad, como el consumo de tabaco u otras sustancias tóxicas a las que la población está expuesta, sin olvidar los factores clínicos y genéticos.

Desde el primer informe arriba mencionado, se han seguido realizando numerosos estudios para analizar la relación entre dieta y cáncer. En España, en el año 2011, se llevó a cabo un estudio transversal con más de 3.000 mujeres, entre 45 y 68 años, con el objetivo de estudiar la relación entre el grado de cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y el riesgo de padecer cáncer de mama. Se observó que más de la mitad de las mujeres participantes tenían problemas de sobrepeso u obesidad, y que el incumplimiento de las recomendaciones era mayor en aquellas mujeres que vivían más alejadas de la costa mediterránea<sup>10</sup>.

Esta relación íntima entre dieta, obesidad y cáncer también queda patente en el estudio que tuvo lugar entre los años 2009 y 2011 en México, en el que 118 mujeres menopáusicas, diagnosticadas de cáncer de mama, fueron divididas en dos grupos, según su estado de normopeso o de obesidad o bien de sobrepeso/obesidad. Los resultados mostraron que el sobrepeso y la obesidad se encontraban íntimamente ligados con el cáncer de mama y la edad de diagnóstico<sup>11</sup>.

En Italia se llevó a cabo un estudio similar, cuyo objetivo fue comprobar la relación entre el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas publicadas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2010) sobre la ingesta de carbohidratos, fibra, grasa y agua, y el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Entre las conclusiones, se destacó que la adherencia a las guías de la EFSA no modificaba el riesgo de padecer cáncer colorrectal, excepto en el caso de la ingesta de los ácidos grasos linoleico y linolénico, que sí ejerció un efecto favorable sobre la disminución del riesgo<sup>12,13</sup>.

### Ácidos grasos poliinsaturados y cáncer

En el año 1929, Burr *et al.* demostraron que nuestro organismo no puede sintetizar los ácidos grasos poliinsaturados linoleico y linolénico, por lo que son considerados esenciales<sup>14</sup>. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga más importantes de la familia  $\omega 3$  son los ácidos  $\alpha$ -linolénico (ALA), eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA), y los pertenecientes a la familia  $\omega 6$  son los ácidos linoleico (LA) y araquidónico (AA).

En el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados se produce la biosíntesis de una amplia variedad de productos muy activos biológicamente, denominados eicosanoides. A partir del ácido araquidónico, mediante las enzimas ciclooxigenasa y peroxidasa, se obtiene la serie 2 formada por prostaglandinas (PGE2), prostaciclina (PGI2) y tromboxanos (TXA2); y mediante la enzima lipoxigenasa, se obtiene la serie 4, formada por los leucotrienos. Los ácidos grasos EPA y DHA se transforman mediante las mismas enzimas en la serie 3: prostaglandinas (PGE3), prostaciclina (PGI3) y tromboxanos (TXA3), y la serie 5 formada por los leucotrienos. Las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa tienen mayor afinidad por el ácido araquidónico,

por lo que es muy importante la concentración de EPA y DHA intracelular para que las enzimas los utilicen como sustrato<sup>15,16</sup>.

El ácido linoleico es el ácido graso poliinsaturado más abundante en la naturaleza, se encuentra principalmente en los aceites de semillas: girasol, cártamo y en el germen de trigo. El ácido  $\alpha$ -linolénico se localiza en pequeñas cantidades en los aceites de colza y soja. Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico se encuentran, especialmente, en los animales de origen marino.

El aumento de la demanda de EPA y DHA ocasiona la búsqueda de otras fuentes alternativas de ácidos grasos  $\omega 3$ , como por ejemplo el aceite de krill, obtenido de un pequeño crustáceo que vive en la Antártida. En el año 2011, un estudio llevado a cabo por Shine *et al.*, puso de manifiesto que no existían diferencias significativas en los lípidos del suero ni en los marcadores de inflamación tras la ingesta de los ácidos grasos  $\omega 3$  procedentes bien del aceite de krill o bien del aceite de pescado<sup>17</sup>.

Por otra parte, la suplementación de la dieta con ácidos grasos  $\omega 3$  en cápsulas ha adquirido una especial relevancia en los últimos años. Recientemente Djuricic *et al.*, realizaron un estudio con 33 participantes cuyo objetivo fue comparar el efecto de los ácidos grasos  $\omega 3$  ingeridos a partir del salmón y de suplementos de aceite de pescado. Para ello, se tomaron muestras de sangre antes y después de cada período de intervención de 8 semanas, y se utilizaron los glóbulos rojos y las plaquetas para el análisis de ácidos grasos. Los resultados mostraron aumentos significativos en EPA y DHA en los glóbulos rojos y las plaquetas, tanto con el consumo de salmón como con el de las cápsulas de aceite de pescado<sup>18</sup>.

### Estudios experimentales en la etiología y prevención del cáncer

Los trabajos experimentales *in vitro* revisados estudian los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el metabolismo y el crecimiento de líneas celulares humanas cancerígenas de colon o de próstata (tabla I).

Los ácidos grasos poliinsaturados EPA y DHA inhiben la supervivencia de células de adenoma de colon y su efecto aumenta con el tiempo de tratamiento<sup>19</sup>. Además, estos ácidos grasos influyen en la expresión de genes relacionados con el control del ciclo celular, apoptosis e inflamación<sup>20</sup>. Se comparó el efecto de DHA, EPA y ALA en líneas celulares de cáncer de próstata, llegando a la conclusión de que el ALA tiene efectos mínimos y, en cambio, el DHA regula la mayoría de los genes seguidos del EPA<sup>21</sup>. En un estudio cuyo objetivo fue investigar la relación entre el daño oxidativo del ADN y la apoptosis causada por DHA en células cancerosas, se mostró que la formación de derivados de acroleína en el ADN celular puede contribuir a los efectos apoptóticos del DHA<sup>22</sup>. En otro trabajo

con células epiteliales de colon humano, se concluyó que los AGPI, especialmente los AGPI  $\omega$ 3, modulan la actividad del butirato de sodio<sup>23</sup>.

Respecto a los trabajos con animales (tabla II) se ha estudiado el efecto de los AGPI, procedentes de aceite de pescado, sobre ratones con carcinoma de colon. Se administraron diferentes concentraciones de AGPI y se analizó su capacidad para disminuir la expresión de la proteína Ras implicada en las rutas de señalización relacionadas con la proliferación celular; se concluyó que el efecto de los AGPI es dependiente de la dosis y del tiempo de administración<sup>24</sup>. También se ha estudiado el efecto de los AGPI  $\omega$ 3 sobre el desarrollo de tumores mamarios en ratones. Los resultados revelaron la evidencia experimental de reducciones en el volumen del tumor<sup>25</sup>. Otro trabajo con ratas, comparó el efecto de dos dietas enriquecidas en nuez y cacahuate respecto a una dieta control, en un adenocarcinoma de la glándula mamaria; se concluyó que las dietas enriquecidas protegen frente al desarrollo del cáncer de mama mediante la modulación de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas<sup>26</sup>. Un estudio experimental realizado con células epiteliales de glándulas mamarias de ratas, llegó a la conclusión que una dieta rica en aceite de pescado inhibe la carcinogénesis mamaria en las primeras etapas, en comparación con el aceite de maíz<sup>27</sup>.

*Estudios realizados en humanos.*

*Estudios epidemiológicos*

Los estudios epidemiológicos revisados se agrupan en estudios de casos y controles y de cohortes.

Entre los trabajos de casos y controles (tabla III), dos estudiaron la asociación entre la ingesta de ácidos grasos y el cáncer de mama en diferentes poblaciones<sup>28,29</sup>. La conclusión del primero de ellos, en el que el grupo de estudio estaba formado por mujeres exfumadoras y postmenopáusicas, resultó ser una ausencia de asociación entre la concentración de ácido linoleico en suero y el riesgo de cáncer de mama<sup>28</sup>. En el segundo estudio se analizó la ingesta de los ácidos grasos EPA y DHA, mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, en mujeres pre y postmenopáusicas. Se concluyó que un alto consumo de pescado azul disminuía el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (OR=0.19, 0.08-0.15,  $p < 0,01$ ) y postmenopáusicas (OR=0.27, 0.11-0.66,  $p=0,005$ ) de la muestra<sup>29</sup>.

Otros dos trabajos de casos y controles estudiaron la posible asociación entre la ingesta de ácidos grasos y cáncer de próstata<sup>30,31</sup>. Uno de ellos examinó la asociación entre la composición de ácidos grasos de la membrana del eritrocito y el riesgo de cáncer de próstata en una cohorte multiétnica. Se concluyó que no existía

**Tabla I**

*Estudios experimentales in vitro en células humanas: ácidos grasos poliinsaturados y riesgo de cáncer*

<i>Tipo cáncer estudiado</i>	<i>Autor, Año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Conclusiones</i>
Colon	Haberman N, Lund EK, <i>et al</i> (2009) <sup>19</sup> .	Células humanas de adenoma de colon.	El efecto preventivo de EPA y DHA depende del tiempo de tratamiento.
Colon	Habermann N, Christian B, <i>et al</i> (2009) <sup>20</sup> .	Líneas celulares humanas de colon.	El efecto preventivo de AGPI depende del tiempo de tratamiento.
Próstata	Pinar EO, Vanden Heuvel JP, <i>et al</i> (2013) <sup>21</sup> .	Células humanas de próstata cancerosas .	Los ácidos DHA y EPA inducen apoptosis.
Colon	Pan J, Keffer J, <i>et al</i> (2009) <sup>22</sup> .	Células humanas de colon cancerosas .	El ácido DHA induce apoptosis.
Colon	Hofmanová J, <i>et al</i> (2009) <sup>23</sup> .	Células humanas fetales de colon.	Los AGPI inducen apoptosis.

**Tabla II**

*Estudios experimentales en modelos animales: ácidos grasos poliinsaturados y riesgo de cáncer*

<i>Tipo cáncer estudiado</i>	<i>Autor, Año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Conclusiones</i>
Colon	Kansal S, Negi AK, <i>et al</i> (2012) <sup>24</sup> .	Ratones con carcinoma de colon.	Los AGPI disminuyen proliferación de células cancerosas.
Mama	MacLenan MB, Clarke SE, <i>et al</i> (2013) <sup>25</sup> .	Ratones con adenocarcinoma mamario.	Los AGPI previenen el desarrollo del cáncer de mama.
Mama	Comba A, Mestri DM, <i>et al</i> (2010) <sup>26</sup> .	Ratones con adenocarcinoma mamario.	AGPI previenen el desarrollo del cáncer de mama.
Mama	Yee LD, Agarwall D, <i>et al</i> (2013) <sup>27</sup> .	Ratones transgénicos con cáncer de mama.	Los AGPI disminuyen la expresión de COX-2 en tejido mamario.

**Tabla III**

*Estudios epidemiológicos de casos y controles: ácidos grasos poliinsaturados y riesgo de cáncer*

<i>Tipo cáncer estudiado</i>	<i>Autor, Año, País</i>	<i>Población</i>	<i>Medida de la exposición</i>	<i>Conclusiones</i>
Mama	Takata Y, <i>et al</i> (2009). Estados Unidos <sup>28</sup> .	Mujeres postmenopáusicas y fumadoras durante 20 años. 130 casos y 257 controles.	Concentración ácidos grasos en suero por cromatografía de gases.	No hay asociación entre la ingesta de AGPI, analizados en su conjunto, y riesgo cáncer de mama. Sin embargo analizando de forma individual dichos ácidos, se observa una asociación inversa entre el ácido linoléico y el riesgo de cáncer de mama.
Mama	Kim J, Young S, <i>et al</i> (2009). Corea del Sur <sup>29</sup> .	Mujeres premenopáusicas (210 casos; 196 controles) y mujeres postmenopáusicas (148 casos; 164 controles).	Ingesta de EPA y DHA mediante cuestionario frecuencia de consumo de alimentos.	Alto consumo de pescado azul disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y en mujeres postmenopáusicas.
Próstata	Parque SY, Wilkens L, <i>et al</i> (2009). EEUU <sup>30</sup> .	376 casos y 729 controles.	Composición de ácidos grasos en la membrana eritrocitos.	No existe asociación entre ácidos grasos y cáncer de próstata.
Próstata	Williams CD, Hoyo C, <i>et al</i> (2011). EEUU <sup>31</sup> .	79 casos y 187 controles.	Ingesta de $\omega 3$ y $\omega 6$ mediante cuestionario frecuencia de consumo.	Una elevada relación $\omega 6/\omega 3$ aumenta el riesgo de cáncer de próstata en hombres de raza blanca, pero no en los de raza negra.
Colon	Kim S, <i>et al</i> (2010). Estados Unidos <sup>32</sup> .	1.503 personas de raza blanca (716 casos; 787 controles) y 369 personas de origen afroamericano (213 casos; 156 controles).	Ingesta de ácidos grasos mediante cuestionario de historia dietética y cuestionario frecuencia de consumo de alimentos.	Los AGPI $\omega 3$ disminuyen el riesgo cáncer de colon en las personas participantes de raza blanca y el incremento de $\omega 6/\omega 3$ aumenta el riesgo sólo en personas de dicha raza.

dicha asociación<sup>30</sup>. En el otro estudio caso control se examinó si existían asociaciones entre la ingesta de AGPI  $\omega 3$  y  $\omega 6$  y el riesgo de cáncer de próstata; y si estas asociaciones se diferencian en función de la raza. La conclusión fue que no había asociaciones entre la ingesta de  $\omega 3$  u  $\omega 6$  y el riesgo de cáncer de próstata. Sin embargo el cociente  $\omega 6/\omega 3$  se asoció significativamente con alto riesgo de cáncer de prostata en personas de raza blanca (OR=3.55, 1.18-10.69,  $p=0,03$ )<sup>31</sup>. También se ha analizado un estudio caso control en el que se ha estudiado la ingesta de AGPI y el riesgo de cáncer de colon, en personas de raza blanca y de origen afroamericano, y la relación entre el valor del cociente AGPI  $\omega 6/\omega 3$  en la dieta y el riesgo de cáncer. En él se concluye que la ingesta de AGPI  $\omega 3$  disminuye el riesgo de cáncer solo en el grupo de raza blanca (OR Q4 versus Q1=0.61, 0.44-0.86,  $p<0,01$ ). Y también que una mayor relación en la dieta de  $\omega 6/\omega 3$  aumenta el riesgo de cáncer de colon sólo en personas de dicha raza (OR Q4 versus Q1=1.42, 1.04-1.95,  $p<0,01$ )<sup>32</sup>.

Entre los estudios de cohortes revisados en los que se analiza el efecto de los AGPI (tabla IV), tres de ellos versan sobre el riesgo de padecer cáncer de mama<sup>33,34,35</sup>; otros tres, sobre el cáncer de próstata<sup>36,37,38</sup> y seis sobre el cáncer de colon<sup>39,40,41,42,43,44</sup>. Todos los estudios utilizan para determinar los riesgos rela-

tivos de cáncer el modelo de riesgos proporcionales de Cox, que permite modelar no sólo la relación entre la tasa de supervivencia y el tiempo, sino también la posible relación con diferentes variables registradas para cada sujeto. Las principales diferencias que se encontraron en los estudios prospectivos revisados son la población estudiada, la metodología, y el periodo de seguimiento. La edad, el sexo, la raza y el país marcan las diferencias respecto a la población. En cuanto a la metodología, todos utilizan cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos para analizar las ingestas alimentarias, pero hay diferencias en dichos cuestionarios con respecto al número de alimentos que incluyen, la frecuencia de repetición de los cuestionarios y también en el tipo de ácidos grasos poliinsaturados que analizan. Los ácidos grasos  $\omega 6$  estudiados en todos los trabajos revisados son LA y el AA, y los ácidos grasos  $\omega 3$ , cuatro analizan EPA y DHA<sup>35,38,39,41</sup>; dos estudios analizan ALA, EPA, DHA<sup>34,40</sup>; otros dos estudian ALA, EPA, DHA, DPA<sup>42,43</sup> y uno determina la ingesta de ALA, EPA, DHA, DPA, DSA<sup>37</sup>. Hay tres estudios que no especifican el tipo de AGPI  $\omega 3$  que analizan<sup>33,36,44</sup>.

Dos de los trabajos epidemiológicos prospectivos no encuentran asociación entre la ingesta de los AGPI y el desarrollo de cáncer de mama después de la meno-

**Tabla IV**

*Estudios epidemiológicos de cohortes: ácidos grasos poliinsaturados y riesgo de cáncer*

<i>Tipo cáncer estudiado</i>	<i>Autor, Año, País</i>	<i>Población y años de seguimiento</i>	<i>Medida de la exposición</i>	<i>Conclusiones</i>
Mama	Parque SY, Kolonel LN, <i>et al</i> (2012). Estados Unidos <sup>33</sup> .	85089 mujeres postmenopáusicas, origen multiétnico de 45-75 años. Seguimiento 12 años.	Cuestionario de frecuencia alimentaria cuantitativa con 180 alimentos.	No hay asociación entre la grasa dietética y cáncer de mama después de la menopausia.
Mama	Murff HJ, <i>et al</i> (2011). China <sup>34</sup> .	74942 mujeres de Shangai de 40 a 70 años. Seguimiento 4 años.	Cuestionario sobre hábitos alimentarios.	Una mayor proporción de $\omega 6/\omega 3$ de la dieta se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama.
Mama	Sczaniecka AK, Brasky TM, <i>et al</i> (2012). Estados Unidos <sup>35</sup> .	30.252 mujeres postmenopáusicas de 50-76 años. seguimiento 2 años.	Cuestionario de frecuencia alimentaria semicuantitativa con 120 alimentos.	La relación entre ingesta de $\omega 3$ respecto a $\omega 6$ no se asocia con el riesgo de cáncer de mama.
Próstata	Crowe FL, Key TJ, <i>et al</i> (2008). Europa <sup>36</sup> .	142.520 participantes en el estudio EPIC, de 50-69 años. Seguimiento 9 años.	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos abreviada.	No hay asociación significativa entre la grasa dietética y el riesgo de cáncer de próstata.
Próstata	Pelser C, Mondul AM, <i>et al</i> (2013). Estados Unidos <sup>37</sup> .	288.268 hombres, de 50-71 años. Seguimiento 9 años.	Cuestionario de frecuencia de consumo alimentaria con 124 alimentos.	La ingesta de EPA se asocia con disminución del riesgo de cáncer de próstata.
Próstata	Chavarro JE, Stampfer MJ, <i>et al</i> (2008). Estados Unidos <sup>38</sup> .	20.167 hombres de 40-84 años. Seguimiento 11 años.	Cuestionario estilos de vida.	No hay asociación significativa entre la ingesta de pescado y el riesgo de cáncer de próstata, pero puede mejorar la supervivencia.
Colon	Hall M, Chavarro J, <i>et al</i> (2008). Estados Unidos <sup>39</sup> .	22.071 personas de 40-84 años. Seguimiento 22 años.	Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo alimentos.	El consumo de pescado se asocia inversamente con el riesgo de cáncer colorrectal.
Colon	Daniel C, McCullough ML, <i>et al</i> (2009). EEUU <sup>40</sup> .	99.080 personas de 50-69 años. Seguimiento 6 años.	Cuestionario de frecuencia de consumo alimentaria con 152 alimentos.	El cociente $\omega 6/\omega 3$ de la dieta no se asocia con el riesgo de cáncer de colon.
Colon	Cancion M, Chan AT, <i>et al</i> (2014). Estados Unidos <sup>41</sup> .	123.529 personas de 24-26 años. Seguimiento 24 años.	Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario.	Los AGPI $\omega 3$ disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal en hombres.
Colon	Sasazuki S, Inoue M <i>al</i> (2011). Japón <sup>42</sup> .	827.833 personas de 40-69 años. Seguimiento 9 años.	Cuestionario estilo de vida y frecuencia de consumo alimentario con 138 alimentos.	La ingesta de $\omega 3$ disminuye el riesgo de cáncer colorrectal. Dicho riesgo no aumenta por la ingesta de AGPI $\omega 6$ , ni por un aumento en la proporción $\omega 6/\omega 3$ .
Colon	Murff HJ, <i>et al</i> (2009). China <sup>43</sup> .	73.242 mujeres de 40-70 años. Seguimiento 4 años.	Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario.	El aumento en el cociente $\omega 6/\omega 3$ dieta se asocia con aumento de riesgo de cáncer de colon por aumento de producción de prostaglandina-E2.
Colon	Butler L, Wang R <i>et al</i> (2009). China <sup>44</sup> .	63.257 personas chinas de 45 a 74 años. Seguimiento 7 años.	Cuestionario recuerdo 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos.	Los AGPI $\omega 3$ tienen un efecto beneficioso sobre la fase inicial del cáncer, pero efecto perjudicial en estadios avanzados.

pausia<sup>33,35</sup>. Sin embargo, otro trabajo que evaluó como población a mujeres pre y postmenopáusicas chinas, sí concluye que un valor elevado del cociente  $\omega 6/\omega 3$  de la dieta se asocia con mayor riesgo de padecer cáncer de mama<sup>34</sup>.

En cuanto a la asociación entre la grasa dietética y el riesgo de cáncer de próstata en dos estudios no fue significativa<sup>36,38</sup>; en cambio, en otro trabajo sí obtuvo una asociación significativa entre la ingesta de EPA y la disminución del riesgo de padecer dicho tipo de cáncer<sup>37</sup>.

Los estudios prospectivos revisados que evalúan el efecto de la ingesta de AGPI y el riesgo de cáncer de colon concluyen, en su mayoría, que la ingesta de pescado se asocia inversamente con el riesgo de cáncer colorrectal<sup>39,41,42</sup>. En otro estudio, el efecto beneficioso de los AGPI  $\omega 3$  se produce solo en la fase inicial del cáncer<sup>44</sup>. En otros dos trabajos se analiza el efecto del aumento en el cociente  $\omega 6/\omega 3$  de la dieta, con resultados opuestos. Uno de ellos sí encuentra asociación con un mayor riesgo de cáncer colorrectal<sup>43</sup> y el otro no<sup>40</sup>.

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar el posible efecto preventivo de los AGPI  $\omega 3$  frente al riesgo de padecer cáncer. El mecanismo más relevante es su poder antiinflamatorio<sup>45</sup>. Los AGPI  $\omega 3$  modifican la señalización inflamatoria mediada por el NF- $\kappa$ B (*factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas*) que es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y la producción de citoquinas inflamatorias. Cavazos *et al.*, mediante un estudio experimental *in vitro*, llegaron a la conclusión que el DHA sensibiliza selectivamente a las células cancerosas de la próstata para la detención del crecimiento, a través de la atenuación de la vía de supervivencia NF- $\kappa$ B<sup>46</sup>. En el año 2012, Murff *et al.* realizaron un trabajo de casos y controles para estudiar la asociación entre la ingesta dietética de AGPI y el riesgo de pólipos adenomatosos colorrectales. Los resultados revelaron que una ingesta elevada de AGPI  $\omega 3$  se asocia con un menor riesgo de pólipos adenomatosos en las mujeres, y la asociación puede estar mediada en parte por una reducción en la producción de prostaglandina E2<sup>47</sup>.

Con el objetivo de comprobar que los AGPI reducen la inflamación se realizó un estudio en 1.395 hombres finlandeses, en el que se partió de la hipótesis de que altas concentraciones de AGPI  $\omega 3$  en sangre se asocian con bajas concentraciones de proteína C reactiva (PCR). Los resultados encontrados corroboraron dicha hipótesis<sup>48</sup>. Otro trabajo, realizado en Japón, evaluó la asociación entre la ingesta de AGPI y la concentración de PCR en suero, y se determinó que las concentraciones de PCR disminuían a medida que aumentaba el consumo de AGPI  $\omega 3$ <sup>49</sup>.

## Conclusiones

Los ácidos grasos poliinsaturados son nutrientes esenciales con efectos beneficiosos en la prevención

de las enfermedades inflamatorias. En el presente trabajo de investigación, a partir de los estudios revisados, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

Los experimentos en modelos animales apoyan mayoritariamente un efecto protector de los AGPI  $\omega 3$  frente al cáncer de colon, próstata y mama; los estudios en humanos muestran resultados menos consistentes.

El cociente o relación  $\omega 6/\omega 3$  de la dieta cobra cada vez mayor importancia, si bien se necesitan más estudios para confirmar su influencia en la prevención o en el desarrollo del cáncer.

Parece existir una relación clara entre el consumo de EPA y DHA y la disminución del riesgo de cáncer colorrectal en los estudios epidemiológicos de cohortes.

En este sentido, y dado que el consumo mundial se aleja de las recomendaciones publicadas por la OMS, sería necesario impulsar programas de educación nutricional destacando la necesidad de promocionar un consumo adecuado de alimentos ricos en AGPI  $\omega 3$ . Dicha estrategia podría incluso contemplar la posibilidad de recurrir al enriquecimiento de un mayor número de alimentos con estos nutrientes, como estrategia complementaria.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Katz AR. Noncommunicable diseases: global health priority or market opportunity? An illustration of the World Health Organization at its worst and at its best. *Int J Health Serv.* 2013; 43(3): 437-58.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(4): 252-71.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, *et al.* Incidencia de cáncer y los patrones de mortalidad en Europa: las estimaciones para 40 países en 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1374-403.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer N.º 11. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Citado 3 Mar 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc>.
5. Lorenzo D, Serrano J, Portero-Otín M, Pamplona R. Actividad genética y nutrición. El epigenoma. En: Pujals C, Domènec J, Gual Q, *et al.*, editores. Nutrigenómica y nutrigenética. Hacia la nutrición personalizada. 1ª edición. Barcelona: Libbooks Barcelona, S.L.; 2011. p.25-32.
6. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75(3): 645-662.
7. World Health Organization Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids [Internet]. Geneva 2008. [Citado 13 febrero 2014]. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/topics/FFA\\_summary\\_req\\_conclusion.pdf](http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_req_conclusion.pdf)
8. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews K, *et al.* Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ.* 2014; 348: g2272.

9. Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer/Instituto Estadounidense de Investigación sobre el Cáncer. [Internet]. Alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. Washington, D.C; 2007. [Citado 21 marzo 2014]. Disponible en: <http://www.aicr.org>.
10. García-Arenzana N, Navarrete E, Vázquez JA, Moreno M, Vidal C, et al. Cumplimiento de las recomendaciones dietéticas vigentes y variabilidad geográfica de la dieta en mujeres participantes en 7 programas de cribado de cáncer de mama en España. *Nutr Hosp*. 2011; 26(4): 863-873.
11. Aguilar MJ, Neri M, Padilla CA, Pimentel M, García A, Mur N. Sobrepeso/obesidad en mujeres y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp*. 2011; 27(5): 1643-1647.
12. Turati F, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Talamini R, Giacosa A, et al. Adherence to the European food safety authority's dietary recommendations and colorectal cancer risk. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 517-522.
13. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition (NDA). Dietary guidelines. [Internet] EFSA Journal 8, 1460-1502. Italia, 2010. [Citado 3 abril 2014]. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/panels/nda.htm>
14. Gil A & Serra L. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y cáncer. En: Gil A, Serra L, editores. Libro blanco de los omega-3. 1ª edición. Madrid: Editorial Medica panamericana; 2013. p.243-260.
15. Hansen AE, Wiese F, Nell A, Haggard ME, Adam JD, Davis H. Role of linolenic acid in infant nutrition: clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics*. 1963; 31: 171-92.
16. Russo G. Dietary n6 and n3 polyunsaturated fatty acids: From biomechanistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Bio Pharmacol*. 2009; 77: 937-946.
17. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA in healthy volunteers. *Lipids*. 2011; 46(1): 37-46.
18. Djuricic ID, Mázico SD, Kotur-Stevuljevic JM, Djordjevic VR, Sobajic SS. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid dietary recommendations are moderately efficient in optimizing their status in healthy middle-aged subjects with low fish consumption: a cross-over study. *Nutr Res*. 2014; 34(3): 210-8.
19. Haberman N, Lund EK, Pool-Zobel BL, Gleit M. Modulation of gene expression in EPA and DHA treated human colon adenoma cells. *Genes Nutr*. 2009; 4(1): 73-76.
20. Habermann N, Christian B, Luckas B, Pool-Zobel BL, Lund EK, Gleit M. Effects of fatty acids on metabolism and cell growth of human colon cell lines of different transformation state. *Biofactors*. 2009; 35(5): 460-7.
21. Pinar EO, Vanden Heuvel JP, Araujo J, Thompson JT. Marine and plant derived  $\omega$ 3 fatty acids differentially regulate prostate cancer cell proliferation. *Mol Clin Oncol*. 2013; (3): 444-452.
22. Pan J, Keffer J, Emami A, Ma X, Lan R, R Goldman, et al. Acrolein derived DNA Adduct formation in human colon cancer cells; its role in apoptosis induction by DHA. *Chem Res Toxicol*. 2009; 22(5): 798-806.
23. Hofmanová J, Vaculová A, Koubková Z, Hýžd'álová M, Kozubík A. Human fetal colon cells and colon cancer cells respond differently to butyrate and PUFAs. *Mol Nutr Food Res*. 2009; 53(1): 102-13.
24. Kansal S, Negi AK, Bhatnagar A, Agnihotri N. Ras signaling pathway in the chemopreventive action of different ratios of fish oil and corn oil in experimentally induced colon carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 2012; 64(4): 559-68.
25. MacLennan MB, Clarke SE, Pérez K, Madera GA, Muller WJ, Kang JX, et al. Mammary tumor development is directly inhibited by lifelong n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(1): 388-95.
26. Comba A, Maestri DM, Berra MA, García CP, Das ONU, Eynard AR, et al. Effect of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis*. 2010; (9): 112.
27. Yee LD, Agarwall D, Rosol TJ, Lehman A, Tian M, J Hatton, et al. The inhibition of early stages of HER-2/neu-mediated mammary carcinogenesis by dietary n-3 PUFAs. *Mol Nutr Food Res*. 2013; (2): 320-7.
28. Takata Y, Rey IB, Neuhauser ML, Schaffer S, M Barnett, Thornquist M, et al. Association of serum phospholipid fatty acids with breast cancer risk among postmenopausal cigarette smokers. *Cancer Cause Control*. 2009; 20:497-504.
29. Kim J, Young S, Lim SY, Shin A, Sung MK, Ro J, et al. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cáncer*. 2009; 9: 216-226.
30. Park SY, Wilkens L, Henning SM, Le Marchand L, Gao K, Goodman MT, et al. Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort. *Cancer Cause Control*. 2009; 20(2):211-223.
31. Williams CD, Hoyo C, Whitley BM, Grant DJ, Iraggi JD, Newman KA, et al. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutr Res*. 2011; 31: 1-8.
32. Kim S, Sandler DP, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Intake of polyunsaturated fatty acids and distal large bowel cancer risk in whites and African Americans. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 969-79.
33. Park SY, Kolonel LN, Henderson BE, Wilkens LR. Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Rev Res*. 2012; 5(2): 216-228.
34. Murff HJ, Shu X, Li H, Yang G, Wu X, Cai H, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011; 128(6): 1434-1441.
35. Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, Patterson RE, Blanca E. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer*. 2012; 64(8): 1131-42.
36. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 405-13.
37. Pelsler C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Parque Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Ep Biomarkers Prev*. 2013; 22(4): 697-707.
38. Stampfer MJ, Chavarro JE, Salón MN, Sesso HD, Ma J. A 22-y prospective study of fish intake in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(5): 1297-1303.
39. Hall M, Salón MN, Chavarro JE, Lee IM, Willett WC, Ma J. 22 years prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(5): 1136-43.
40. Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, Jacobs EJ, Flandes WD, Thun MJ, et al. Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(2): 516-25.
41. Song M, Chan A, Fuchs CS, Ogino S, Hu FB, Mozaffarian D, et al. Dietary intake of fish,  $\omega$ 3 and  $\omega$ 6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. *Int J Cancer*. 2014; 135(10): 2413-23.
42. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, N Sawada, Shimazu T, T Yamaji, et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2011; 29(7): 1718-29.
43. Murff HJ, Kallianpur A, Li H, Dai Q, Yang G, Kai H, et al. A prospective study of dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(8): 2283-2291.
44. Butler LM, Wang R, Koh WP, Stern MC, Yuan JM, Yu MC, et al. Marine n-3 and saturated fatty acids in relation to risk of colorectal cancer in Singapore Chinese: a prospective study. *Int J Cancer*. 2009; 124 (3): 678-686.
45. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012; 142(3): 592-599.

46. Cavazos DA, Precio RS, Apte SS, Graffenried LA. Docosahexaenoic acid selectively induces human prostate cancer cell sensitivity to oxidative stress through modulation of NF- $\kappa$ B. *Prostate*. 2011; 71(13): 1420-8.
47. Murff HJ, Shurbosele J, Cai Q, Smalley N, Dai Q, Milne GL, *et al.* Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95 (3): 703-712.
48. Reinders I, Virtanen Jk, Brouwer IA, Tuomainen TP. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 736-741.
49. Poudel-Tandukar K, Nanri A, Matsushita Y, Sasaki S, Ohta M, Sato M, *et al.* Dietary Intakes of  $\alpha$ -linolenic acid are inversely associated with serum C-reactive protein levels among Japanese men. *Nutr Res*. 2009; 29: 363-370.