



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS
GRASOS INDISPENSABLES EN LA
NUTRICIÓN HUMANA

TESIS BIBLIOGRÁFICA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

IRERI IXCHEL AVALOS CAÑADA



México DF, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	LUCIA CORNEJO BARRERA
VOCAL	ILIANA ELVIRA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
SECRETARIO	ARGELIA SÁNCHEZ CHINCHILLAS
1er SUPLENTE	JEANNETTE ADRIANA AGUILAR NAVARRO
2do SUPLENTE	VERÓNICA GARCÍA SATURNINO

ASESOR DEL TEMA

M en C. LUCIA CORNEJO BARRERA

SUSTENTANTE

IRERI IXCHEL AVALOS CAÑADA

Índice

Índice	i
Índice de figuras	iii
Índice de tablas	iii
Abreviaturas.....	iv
1 INTRODUCCION.....	1
2 OBJETIVO.....	2
3 DESARROLLO DEL TEMA	3
3.1 Historia: Ácidos Grasos Indispensables.....	3
3.2 Química.....	5
3.2.1 Ácidos grasos	5
3.2.2 Nomenclatura.....	5
3.2.3 Ácidos Grasos Saturados.....	7
3.2.4 Ácidos Grasos Insaturados	7
3.2.5 Ácidos Grasos Indispensables	8
3.3 Fuentes de Ácidos Grasos Indispensables	9
3.4 Digestión de los Ácidos Grasos Indispensables.....	17
3.5 Metabolismo	18
3.6 Funciones de los Ácidos Grasos Indispensables en el Humano	21
3.6.1 Respuesta anti-inflamatoria.....	26
3.6.2 Dislipidemias.....	29
3.6.3 Sistema Cardiovascular	30
3.6.4 Sistema Gastrointestinal	33
3.6.5 Sistema Respiratorio.....	34
3.6.6 Sistema Nervioso Central.....	35
3.6.7 Efectos en Pacientes Post-operatorios.....	37

3.6.8	Acción Anti cancerígena.....	38
3.6.9	Células Madre Neurales.....	40
3.6.10	Expresión Génica	41
3.6.11	Otros efectos	43
3.7	Carencia	44
3.8	Toxicidad	45
3.9	Enfermedades generadas por alteraciones en la síntesis de los derivados metabólicos de los Ácidos Grasos Indispensables	46
3.10	Estabilidad molecular en productos alimenticios.....	46
3.11	Adición a alimentos.....	47
3.12	Consumo Actual	49
3.13	Requerimientos	50
3.14	Recomendaciones de ingesta.....	51
4	CONCLUSIONES.....	53
5	BIBLIOGRAFIA.....	55

Índice de figuras

Figura 1. Estructura química AL y AA.....	6
Figura 2. Estructura química ALA, EPA y DHA	6
Figura 3. Digestión de los lípidos ingeridos en la dieta.....	17
Figura 4. Desaturación y elongación de los ácido linoleico y linolénico.	19
Figura 5. Estructuras de prostaglandinas.....	22
Figura 6. Estructuras de tromboxanos.....	22
Figura 7. Estructura general leucotrienos.....	23
Figura 8. Ácido linoleico y sus derivados metabólicos (Cascada de eicosanoides)	24
Figura 9. Ácido linolénico y sus derivados metabólicos (Cascada de eicosanoides) ..	25

Índice de tablas

Tabla 1. Ácidos grasos saturados comunes en la dieta.....	7
Tabla 2. Ácidos grasos insaturados comunes en la dieta.....	8
Tabla 3. Porcentaje de AL en diferente aceites.....	11
Tabla 4. Contenido de n-3 y n-6 en pescados, crustáceos y derivados (g/100 g).....	13
Tabla 5. Contenido de n-3 y n-6 en cereales y derivados (g/100 g).....	13
Tabla 6. Contenido de n-3 y n-6 en frutos y frutos secos (g/100 g)	14
Tabla 7. Contenido de n-3 y n-6 en leche y sus derivados (g/100 g)	15
Tabla 8. Contenido de n-3 y n-6 en grasas y aceites (g/100 g)	15
Tabla 9. Contenido de n-3 y n-6 en carnes y derivados cárnicos (g/100 g)	16
Tabla 10. Recomendaciones de ingesta diaria para adultos	51

Abreviaturas

Ácido Araquidónico (AA)

Ácido Docosahexaenoico (DHA)

Ácido Eicosapentaenoico (EPA)

Ácidos Grasos (AG)

Ácido Linoleico (AL)

Ácido Oleico (AO)

Ácido α -Linolénico (ALA)

Ácidos Grasos Indispensables (AGI)

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL)

Enfermedades cardiovasculares (ECV)

Especies reactivas de Oxígeno (ROS)

Lipoproteína de alta densidad (HDL)

Lipoproteína de baja densidad (LDL)

Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)

Unión de Química Pura y Aplicada (IUPAC)

1 INTRODUCCION

En los últimos años, ha sido frecuente un mal manejo de información respecto a las grasas y los aceites, lo que ha llevado a que la población busque productos exentos de éstos, sin saber el daño que esto le puede ocasionar al organismo, por esta razón mediante este trabajo se pretende mostrar información que pueda ser útil para la población, abarcando en esta investigación bibliográfica, un grupo de ácidos grasos llamados indispensables, siendo estos el ácido linoleico y el ácido linolénico; los cuales el organismo no es capaz de sintetizar, por lo que deben ingerirse a través de los alimentos.

Por otra parte, se sabe que el exceso de lípidos en la dieta es un factor de riesgo para diversas enfermedades como la obesidad, cuya situación en México es ya un problema de salud pública. Debido a esto, se están implementando políticas públicas enfocando los esfuerzos para mejorar la calidad de la alimentación en la población mexicana, por lo que es importante la difusión de la información. En el 2005 se estableció la Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2005, "Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación"; en esta norma se fijaron los criterios generales que unifican y dan congruencia a la orientación alimentaria dirigida a brindar a la población opciones prácticas con respaldo científico para la integración de una alimentación correcta que pueda adecuarse a sus necesidades y posibilidades, así como elementos para brindar información homogénea y consistente que coadyuve a promover el mejoramiento del estado de nutrición de la población y a prevenir problemas de salud relacionados con la alimentación. Además ya en el 2010 se elaboró el Acuerdo Nacional de Salud Alimentaria: Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad (Secretaría de Salud, 2010).

Se ha realizado un gran número de investigaciones tratando de demostrar los resultados que tiene el consumo OMP de los ácidos grasos, el linoleico (AL) y el α -linolénico (ALA), así como sus derivados metabólicos, Éstos ácidos grasos son

necesarios para algunas funciones en el cuerpo humano, e influyen en diversos órganos, además de que repercuten a nivel genético en la traducción de distintos genes y también en enfermedades como el cáncer.

Teniendo en consideración lo anterior, este trabajo presenta información condensada que puede ser difundida por medio de las instancias de salud, mostrándose los resultados de la revisión de varias investigaciones recientes, para que la población conozca la relevancia de los ácidos grasos indispensables en la dieta, así como los efectos que generan en el organismo, además de las principales fuentes de obtención, los requerimientos de consumo, asimismo se exponen datos sobre las consecuencias de su consumo en exceso y cuando existe una deficiencia.

2 OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es mostrar resultados actuales que se encuentran a nivel científico en torno a los ácidos grasos indispensables, incluyendo los efectos que generan en el organismo en individuos sanos y en diversas patologías, las principales fuentes de obtención, los requerimientos de consumo, así como las consecuencias por su carencia o su exceso y las diversas aplicaciones que tienen en la industria alimentaria.

3 DESARROLLO DEL TEMA

3.1 Historia: Ácidos Grasos Indispensables

Los primeros datos acerca de los ácidos grasos indispensables hacen referencia al aceite de hígado de bacalao, cuando en 1877 el célebre dermatólogo británico Tilbury Fox escribió, que nada podía remplazar este aceite en el tratamiento del eccema¹ y de algunas irritaciones de la piel (Bartholow, 2005).

Pero es hasta 1929, cuando George y Mildred Burr, observaron en ratas a las que se alimentaron con una dieta carente totalmente de grasa, que se producía un crecimiento muy pobre de los animales, una dermatitis grave, la pérdida del pelaje y eventualmente la muerte. Aunque los esposos Burr no identificaron los componentes específicos de la grasa responsables de los efectos de dicha dieta, sí observaron que la adición de cantidades diferenciadas que iban de un 2 % hasta un 20 % de grasa de origen animal a la alimentación de las ratas, prevenía los efectos derivados de su carencia, por lo que concluyeron que el componente que faltaba era requerido en una cantidad muy pequeña (Valenzuela A, 2005).

Años después, al utilizarse métodos de separación y análisis de los ácidos grasos, se demostró que el ácido linoleico (AL) era el componente deficitario en la dieta, el mismo que causaba las alteraciones observadas en las ratas (crecimiento limitado, dermatitis, pérdida de pelaje y muerte). Sin embargo, estas importantes observaciones, no fueron asociadas a la nutrición humana, considerando que sólo era válida para otros mamíferos, en particular para las ratas y no así para los humanos (Mataix, 2004).

Fue hasta 1963, cuando Arild Hansen *et al.*, demostraron por primera vez la necesidad de consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la dieta humana. Para ello, elaboraron un protocolo de investigación, en el cual 428 lactantes fueron alimentados durante un año con distintas fórmulas lácteas que

¹ Eccema: es una enfermedad común de la piel, caracterizada por una erupción permanente, generalmente recubierta de ampollas, generando comezón intensa (Oxford University Press, 2001).

contenían grasas de diferente origen: aceite vegetal hidrogenado, grasa láctea bovina y aceite de maíz. Los grupos de lactantes que recibieron el aceite hidrogenado y la grasa láctea, comenzaron a mostrar de forma prematura, una menor ganancia de peso y alteraciones en la piel, en relación a la energía ingerida. El grupo lactante que consumió aceite de maíz presentó una mayor ganancia de peso y la ausencia de alteraciones dermatológicas. Cuando a los dos grupos carenciales se les adicionó una pequeña cantidad de AL y de ácido araquidónico (AA), se normalizó el aumento de peso, en relación a la energía ingerida y desaparecieron en su totalidad las alteraciones dermatológicas. Esta fue la primera demostración de la importancia del AL como un AGI, así como del AA en humanos (Gómez, *et al.*, 2011).

Más tarde en 1982, Ralph Holman, quien fuera discípulo de Burr, y su grupo de investigadores, descubrieron que la deficiencia experimental de otro AGI, el ácido α -linolénico (ALA), produce alteraciones dermatológicas que no responden a la suplementación con AL. Estos mismos investigadores encontraron anomalías en la función visual, así como neuropatías periféricas, en individuos que recibían nutrición intravenosa con elevado aporte de AL y muy bajo aporte de ALA (Gil A, 2010).

El interés por la familia n-3, se dio cuando Dyerberg en 1980 estableció una nueva perspectiva, al encontrar una relación entre la cantidad de grasa en la dieta y la mortalidad generada por enfermedades coronarias. Dyerberg descubrió que la mortalidad por infarto al miocardio en los esquimales de Groenlandia, ajustada por la edad, era significativamente menor que la de los daneses a pesar del alto contenido de lípidos y bajo consumo de hidratos de carbono de la dieta de los esquimales, encontrando que la diferencia principal entre las dietas de ambos lugares, era un mayor consumo de lípidos, tanto ácidos grasos n-3 como ácidos grasos saturados y monoinsaturados (Mataix, 2004).

3.2 Química

3.2.1 Ácidos grasos

Los ácidos grasos son biomoléculas, formadas por un grupo carboxilo en el extremo y una cadena alifática que puede ser saturada o insaturada. La insolubilidad en el agua es una característica común de los lípidos.

Estas moléculas son componentes de los fosfolípidos, triacilgliceroles y ésteres de colesterol, los cuales tienen funciones estructurales, energéticas y metabólicas. De acuerdo a la presencia y posición de los dobles enlaces se clasifican en saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (Mc Murry, 2008).

3.2.2 Nomenclatura

De acuerdo a las reglas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), en los ácidos grasos se considera al carbono que posee el grupo carboxilo como carbono 1, y así sucesivamente se enumeran los carbonos hasta alcanzar el grupo metil terminal, según esta nomenclatura, la ubicación de los dobles enlaces se identifica con el símbolo Δ .

Si bien esta notación es útil para la identificación química de los ácidos grasos, no lo es para el análisis de sus efectos biológicos y nutrimentales.

Fue Holman quien introdujo una notación diferente, este investigador propuso enumerar los ácidos grasos desde su extremo metilo terminal, es decir, al revés que la notación de la IUPAC. De acuerdo con esta nomenclatura existen tres grandes grupos de ácidos grasos, según la posición de su o sus dobles enlaces (Gil A, 2010).

El primer grupo, cuyo primer enlace doble está entre los carbonos 9 y 10 del extremo metil terminal, se identifica como perteneciente a la serie n-9 un ejemplo de ácido graso abundante tanto en el reino vegetal como en el reino animal es el ácido oleico (AO). El segundo grupo de ácidos grasos posee su primer enlace doble entre los carbonos 6 y 7 del extremo metil terminal, este se identifica como perteneciente a la serie n-6, el principal ejemplo de esta familia es el AL (Velásquez, 2006).

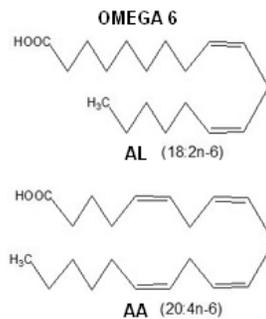


Figura 1. Estructura química AL y AA

Finalmente, el tercer grupo de ácidos grasos posee su primer doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del extremo metil terminal y se identifica como perteneciente a la serie n-3. El ácido graso más importante de esta familia es el ALA. Además de las familias n-9, n-6 y n-3, en la naturaleza se encuentran ácidos grasos n-7 y n-11, pero son minoritarios (Velásquez, 2006).

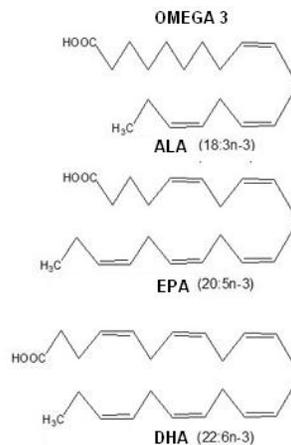


Figura 2. Estructura química ALA, EPA y DHA

En la nomenclatura, también se debe considerar que muchos ácidos grasos tienen nombre común, asignado por el uso, adicional a su nombre químico. Así, el ácido graso de 16 átomos de carbono se denomina ácido palmítico o hexadecanoico.

3.2.3 Ácidos Grasos Saturados

Los ácidos grasos saturados tienen enlaces simples entre los átomos de carbono, y la mayoría son sólidos a temperatura ambiente (Mc Murry, 2008).

En la tabla 1 se muestran los ácidos grasos saturados comunes en la dieta, su estructura, su nombre común y sistemático, así como la principal fuente de obtención.

Tabla 1. Ácidos grasos saturados comunes en la dieta

Estructura	Nombre sistemático	Nombre común	Fuente
C4:0	Butanoico	Butírico	Leche de rumiantes
C6:0	Hexanoico	Caproico	Leche de rumiantes
C8:0	Octanoico	Caprílico	Leche de rumiantes, aceite de coco
C10:0	Decanoico	Cáprico	Leche de rumiantes, aceite de coco
C12:0	Dodecanoico	Laúrico	Aceite de coco
C14:0	Tetradecanoico	Mirístico	Aceite de coco y otros vegetales
C16:0	Hexadecanoico	Palmítico	Abundante en todas las grasas
C18:0	Octadecanoico	Estearico	Grasas animales, cacao

Fuente: Salfate T, Ácidos Grasos Omega-3 y Omega-6 en las raciones alimenticias del programa de alimentación escolar de la JUNAE. Universidad Austral de Chile, 2006, pp 9

3.2.4 Ácidos Grasos Insaturados

Los ácidos grasos insaturados poseen uno o más enlaces dobles en su cadena, según sean mono o poliinsaturados respectivamente. Son generalmente líquidos a temperatura ambiente (Mc Murry, 2008).

En la tabla 2, se muestra la estructura, nombre sistemático así como el nombre común y la fuente de obtención de los ácidos grasos insaturados, tanto monoinsaturados como poliinsaturados.

Tabla 2. Ácidos grasos insaturados comunes en la dieta

Estructura	Nombre sistemático	Nombre común	Fuente
<u>Monoinsaturados</u>			
C10:1 n-1	9-Decenoico	Caproleico	Leche de rumiantes
C12:1 n-3	9-Dodecenoico	Lauroleico	Leche de vaca
C16:1 n-7	9-Hexadecenoico	Palmitoleico	Nuez de macadamia
C18:1 n-7	11-Octadecenoico	Vaccénico	Grasas de rumiantes
C16:1 n-9	9-Octadecenoico	Oleico (AO)	Aceites vegetales
C22:1 n-9	13-Docosanoico	Erúcico	Aceite de canola
C20:1 n-11	9-Eicosanoico	Gadoleico	Manteca de cerdo
<u>Poliinsaturados</u>			
C18:3 n-3	9,12, 15 Octadecatrienoico	α -Linolénico (ALA)	Aceite de Soya y Canola
C20:4 n-6	5,8,11,14 Eicosatetraenoico	Araquidónico (AA)	Aceite de pescado
C20:5 n-3	5,8,11,14,17 Eicosapentaenoico	Eicosapentaenoico (EPA)	Aceite de pescado
C18:2 n-6	9,12, Octadecadienoico	Linoléico (AL)	Aceites vegetales
C22:6 n-3	4,7,10,13,16,19 Docosahexaenoico	Docosahexaenoico (DHA)	Aceite de pescado

Fuente: Salfate T, Ácidos Grasos Omega-3 y Omega-6 en las raciones alimenticias del programa de alimentación escolar de de la JUNAE. Universidad Austral de Chile, 2006, pp 9

3.2.5 Ácidos Grasos Indispensables

El AL y ALA se consideran ácidos grasos indispensables (AGI), debido a la falta de las enzimas que generan las insaturaciones antes de la posición n-6 de los ácidos grasos (desaturasas), por lo que es necesario que éstos formen parte de la dieta, ya que de lo contrario su carencia repercutirá en efectos negativos significativos en cuanto a crecimiento, desarrollo y funcionamiento del organismo (Gil, 2010; Simopoulos, 2010).

El organismo es capaz de sintetizar el AA a partir del AL, por lo que autores como Moreno debaten el término indispensable para este ácido graso, pero debido a su importancia el AA sólo será indispensable si hay deficiencia de su precursor (Moreno, 2000; Coronado, 2006).

Los vegetales, pueden generar insaturaciones en los ácidos grasos saturados, en las posiciones n-9, n-6 y n-3, por lo cual pueden biosintetizar AO, AL y ALA a partir de ácidos grasos saturados o de menor saturación. Los animales particularmente, los vertebrados sólo pueden inducir insaturaciones a partir del carbono n-9 en adelante y en dirección hacia el grupo carboxilo, es decir, no pueden desaturar en las posiciones n-6 y n-3, por esta razón para los mamíferos, el AL y ALA son AGI, mientras que el AO no se considera indispensable ya que puede ser formado a partir del ácido esteárico (Gil, 2010).

El ALA pertenece a la familia de los ácidos grasos n-3, derivándose de este ácido graso al ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA) (Brown, *et al*, 2006).

3.3 Fuentes de Ácidos Grasos Indispensables

A lo largo de la historia de la humanidad, la disponibilidad y el consumo de los alimentos ha sido diferente. Hace 40 000 años los hombres se alimentaban particularmente de carnes magras, peces, vegetales, frutas, raíces y miel, que en su conjunto, le aportaban una adecuada cantidad de n-6 y n-3. Se estima que el consumo total de grasa en la dieta de este antepasado no superaba, en promedio, el 20 % de su ingesta energética.

Hace 10 000 años al comenzar la agricultura se incorporaron los cereales al consumo y la alimentación empezó a provenir de los productos de su propia cosecha y de los animales de crianza, y a pesar de estas variaciones en este tiempo no se produjeron cambios sustanciales en el consumo AGI y en la cantidad de grasa total de su ingesta.

Fue con la llegada de la Revolución Industrial, en la segunda mitad del siglo XIX, cuando se modificó sustancialmente la disponibilidad de los alimentos y la ingesta de AGI. Es durante esta etapa, cuando el hombre desarrolla los procesos

para la producción y transformación de los alimentos, permitiéndose el desarrollo de la industria, mismo que repercutió en el consumo de los alimentos (Simopoulos, 2003).

En el caso particular de las materias grasas, se desarrollaron procedimientos para su extracción en forma masiva a partir de tejidos animales y de semillas vegetales, obteniéndose grasas y aceites con una composición alta de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, pero con muy pequeñas cantidades de AGI (Gil, 2010).

Más aún, el proceso de hidrogenación², desarrollado de manera industrial a comienzos del siglo XX, permitió lograr un mejor manejo y estabilidad de los aceites de origen vegetal, lo que conllevó a un aumento considerable en la disponibilidad de las grasas para su uso en el proceso de los alimentos, aunque con una disminución importante del aporte AGI, debido a que los dobles enlaces de los ácidos grasos son afectados durante la hidrogenación, además de que se generan ácidos grasos trans³, los cuales se destacan por su influencia en diversos padecimientos (Simopoulos, 2008).

Es a partir de este período y en forma creciente, cuando se percibe en la alimentación humana el aumento en el consumo de grasas, llegando a superar en algunos países, el 40% de la ingesta energética (Gil, 2010).

² Hidrogenación: Proceso químico por el cual se producen margarinas y productos para untar, a partir de aceites vegetales.

En el proceso clásico, la reacción se lleva a cabo en reactores discontinuos a una temperatura de 100-150°C, en los cuales el aceite, el hidrógeno y el catalizador (níquel) son mezclados, en donde se genera la saturación de los ácidos grasos insaturados con hidrógeno, generando productos sólidos (Nudelman N, 2004).

³Los ácidos grasos trans, son ácidos grasos insaturados caracterizados por su configuración espacial. Entre los alimentos que contienen ácidos grasos trans se incluyen las mantecas vegetales, margarinas, galletas, caramelos, pasteles, aderezos, entre otros. En estudios epidemiológicos se ha observado, que una alta ingesta de ácidos grasos trans, incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, así mismo se activan procesos inflamatorios, generando disfunción endotelial, además de un aumento de peso y acumulación de grasa principalmente visceral, y una exacerbación de resistencia a la insulina (Dijkstra A, *et al*, 2008).

Además, con la disponibilidad masiva de los aceites vegetales ricos en AL y de los productos hidrogenados, se ha producido una notable desproporción en la relación de consumo de n-6:n-3, encontrándose en la actualidad que la relación en el consumo de estos ácidos grasos es variable de 16:1 a 20:1 (Gil , 2010).

Los aceites de origen vegetal aportan, sobre todo, AO y AL y pequeñas cantidades de ALA por ejemplo, 100 g de aceite de canola proporcionan 8 g de ALA (ver tabla 3). Sin embargo, se reitera que la mejor manera de consumir el AL es mediante la ingesta de semillas y oleaginosas, como son las nueces, las almendras, las avellanas, el maíz y los cacahuates (Mataix, 2004).

Tabla 3. Porcentaje de AL en diferente aceites

Fuente	% de AL
Aceite de cártamo (<i>Carthamus tinctorius</i>)	58-75
Aceite de girasol (<i>Helianthus annuus</i>)	20-72
Aceite de maíz (<i>Zea mays</i>)	40-57
Aceite de soya (<i>Glycine max</i>)	50
Aceite de nuez (<i>Juglans nigra</i>)	40
Aceite de cacahuete (<i>Arachis hypogaea</i>)	30
Aceite de onagra ⁴ (<i>Oenothera biennis l. onagraceae</i>)	70

Fuente: Odent M, La salud y los ácidos grasos esenciales, Editorial Urano, Barcelona España, 1990

En lo que respecta al ácido α -linoleico, la fuente más abundante es el aceite de linaza, siendo que en éste se encuentran en un 50 % mientras que en el aceite de soya sólo está presente en un 7 %. En cuanto a los frutos secos, en las nueces el ALA se encuentra aproximadamente en un 3 %, y en las verdolagas representa el 0.4 % (Lorgeril, 2004).

⁴ La Onagra (*Oenothera biennis l. onagraceae*), conocida comúnmente como la *planta de la mujer*, es originaria de América del Norte, su aceite no es tóxico y perfectamente asimilable por el organismo. Las semillas contienen hasta un 25 % de un aceite con una composición con 65-80 % de AL, el aceite se utiliza por su acción emoliente, antiagregante plaquetaria, antiinflamatoria y antioxidante. (Bravo, 2003)

Se ha encontrado que los pescados más ricos en n-3 (DHA y EPA), son aquellos de mares fríos con forma de torpedo y la carne de color oscuro. El que contiene en mayor cantidad estos ácidos grasos es la caballa⁵, superando ligeramente al arenque, la sardina y es casi dos veces más rico que el salmón y el rodaballo. Los peces aplanados, de carne blanca, aquellos que casi no se alejan de los arrecifes y los que habitan en aguas poco profundas, son relativamente pobres en estos ácidos grasos.

En los países con bajo consumo de productos del mar, se presenta un desequilibrio mayor en la relación n-6/n-3. Esta diferencia en el consumo de los ácidos grasos afecta más al mundo occidental que al oriental, ya que, en este último, las tradiciones culinarias utilizan en mayor proporción los productos del mar, mismos que aportan cantidades significativas de EPA y DHA (Mataix, 2004).

Los pescados y crustáceos son los alimentos con mayor contenido de ácidos grasos indispensables. En la tabla 4, se presentan las concentraciones de diferentes ácidos grasos en productos derivados del mar, en donde puede observarse que el bacalao es el pescado con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados, lo cual es una característica de los pescados blancos, mientras los pescados azules, como la sardina o el atún, tienen una mayor proporción de estos ácidos grasos.

⁵ Caballa (*Scomber scombrus*) es un pescado azul de agua salada, es uno de los peces más populares en la región atlántica, y ha sido consumido desde la antigüedad. Esta especie se caracteriza por que en su etapa joven son omnívoros, y siendo adultos se vuelven depredadores y se alimentan de crustáceos, sardinas y arenques. (Studholme, *et al.*, 1999)

Tabla 4. Contenido de n-3 y n-6 en pescados, crustáceos y derivados (g/100 g)

Alimento	AL	ALA	EPA	DHA	n-6/n-3 ^a
Bacalao (<i>Gadus morhua</i>)	0.02	0.26	0.08	0.16	0.04
Arenque (<i>Clupea harengus</i>)	0.32	1.81	0.51	0.69	0.11
Sardina (<i>Sardinops sagax sagax</i>)	0.28	3.00	1.17	1.20	0.05
Trucha (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	0.40	1.30	0.23	0.83	0.17
Atún (<i>Thunnus thynnus</i>)	3.30	1.20	0.06	0.27	2.16
Cangrejo (<i>Liocarcinus marmoreus</i>)	0.24	1.10	0.47	0.45	0.12
Langosta (<i>Palinurus elephas</i>)	0.03	0.11	0.06	0.04	0.14
Caviar	0.99	3.74	1.03	1.35	0.16
Aceite de hígado de bacalao	0.94	19.75	6.90	10.97	0.02
Aceite de arenque	12.00	11.86	6.27	4.21	0.54

^a: adimensional

Fuente: Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial Médica Panamericana, España 2004.

En lo que se refiere a los cereales y sus derivados, los ácidos grasos más abundantes son los n-6, principalmente el AL, seguido de los ácidos grasos saturados. En cuanto al contenido de la familia de los n-3, el ALA se halla por debajo de 0.2 g en 100 g de alimento, siendo el único ácido graso perteneciente a esta familia en estos alimentos. En la tabla 5 se presenta el contenido de AGPI n-6 y n-3, en distintos productos derivados de los cereales.

Tabla 5. Contenido de n-3 y n-6 en cereales y derivados (g/100 g)

Alimento	AGPI n-6	AGPI n-3	n-6/n-3 ^a
Harina blanca	0.48	0.03	16.00
Harina integral	0.83	0.06	13.83
Arroz blanco	0.94	0.04	23.50
Pasta	0.34	0.02	17.00
Pan blanco	0.62	0.04	15.50
Pan integral	1.08	0.08	13.50
All Bran®	1.71	0.14	12.21

^a: adimensional

Fuente: Fuente: Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial Médica Panamericana, España 2004.

De la tabla 5, es importante mencionar que el arroz blanco presenta la relación n-6/n-3a más alta, este es un valor en donde se puede comparar la proporción que hay de AL y ALA en cada alimento, este dato es importante ya que durante la conversión de éstos ácidos grasos en sus derivados metabólicos las enzimas tienen una mayor afinidad por el ALA, de aquí la relevancia de mantener un equilibrio en la alimentación, mientras que los productos integrales muestran los valores más bajos, como es el caso del cereal All Bran®, la harina integral y el pan integral.

En el grupo de frutas, verduras, hortalizas y leguminosas, se presenta como característica general un contenido muy bajo o nulo de grasa, exceptuando al aguacate y las aceitunas, alimentos que se caracterizan por su riqueza ácidos grasos; por otro lado, los frutos secos son los que presentan una mayor proporción de n-6 y n-3, como se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Contenido de n-3 y n-6 en frutos y frutos secos (g/100 g)

Alimento	AGPI n-6	AGPI n-3	n-6/n-3 ^a
Aguacate (<i>Persea americana mil</i>)	1.61	0.07	23.00
Aceitunas (<i>Olea europea L.</i>)	1.16	0.06	19.33
Almendras (<i>Prunus amygdalus L.</i>)	10.20	0.27	37.78
Coco (<i>Cocos nucifera</i>)	0.62	ND	-
Avellanas (<i>Corylus avellana</i>)	6.50	0.12	54.17
Cacahuates (<i>Arachis hypogaea</i>)	12.75	0.35	36.43
Semillas de girasol (<i>Helianthus annuus</i>)	28.06	0.09	311.78
Nuez (<i>Junglans regia</i>)	39.29	7.47	5.26

^a: adimensional

Fuente: Fuente: Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial Médica Panamericana, España 2004.

ND: No Detectado

La tabla anterior se destacan los frutos secos, ya que contienen una mayor concentración de n-6, por lo que constituyen una buena fuente de ácidos grasos. Es interesante observar la disparidad en la relación n-6/n-3 en cada fruto seco, lo que es generado principalmente por la diferencia en la concentración de n-6,

observándose un gran contraste entre las semillas de girasol y la nuez, además cabe mencionar que para el coco no se ha detectado la presencia de ácidos grasos n-3.

Para el segmento de los lácteos, los ácidos grasos presentes en mayor concentración son los saturados, le siguen los monoinsaturados, siendo mínimo el contenido de ácidos grasos indispensables, como lo muestra la tabla 7.

Tabla 7. Contenido de n-3 y n-6 en leche y sus derivados (g/100 g)

Alimento	n-6	n-3	n-6/n-3^a
Leche entera	0.10	0.02	5.00
Leche semidescremada	0.05	0.01	5.00
Leche light	Trazas	Trazas	
Crema	0.83	0.29	2.86
Yogurt natural	0.05	0.02	2.50

^a: adimensional

Fuente: Fuente: Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial Médica Panamericana, España 2004.

En el caso de las margarinas y los productos para untar, su composición grasa depende de los ingredientes y de la tecnología de emulsión en su fabricación, en la tabla 8 se presenta el contenido de n-3 y n-6 en estos productos.

Tabla 8. Contenido de n-3 y n-6 en grasas y aceites (g/100 g)

Alimento	n-6	n-3	n-6/n-3^a
Aceite de girasol	63.20	0.10	632.00
Aceite de oliva	7.80	0.70	11.14
Aceite de soya	51.50	7.30	7.05
Mantequilla	1.40	0.68	2.06
Margarina	8.30	1.29	6.43
Margarina para untar	9.80	2.68	3.66

^a: adimensional

Fuente: Fuente: Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial Médica Panamericana, España 2004.

Al comparar los datos presentados en la tabla 8, se tiene que el valor más alto en la relación n-6/n-3 corresponde al aceite de girasol, ya que como se ha visto, las oleaginosas tienen un mayor contenido de n-6, mientras que la mantequilla, al ser de origen animal tiene el menor valor, debido a su bajo contenido de ácidos grasos insaturados y alto contenido en ácidos grasos saturados.

En la tabla 9 se muestran los productos cárnicos y sus derivados, los ácidos grasos mayoritarios son los saturados y el AO, en cuanto al AL se encuentra en cantidades menores salvo en las vísceras

Tabla 9. Contenido de n-3 y n-6 en carnes y derivados cárnicos (g/100 g)

Alimento	n-6	n-3	n-6/n-3^a
Carne de res magra	0.17	0.07	2.43
Carne de res grasa	0.93	0.27	3.44
Carne de cerdo magra	0.61	0.09	6.78
Carne de cerdo graso	8.23	1.16	7.09
Hígado de cerdo	0.71	0.15	4.73
Riñón de cerdo	0.40	0.01	40.00
Muslo pollo	0.46	0.09	5.11
Pechuga de pollo	0.18	0.03	6.00
Jamón	0.44	0.06	7.33
Salami	4.10	0.37	11.08
Salchichas cerdo	2.77	0.26	10.65

^a: adimensional

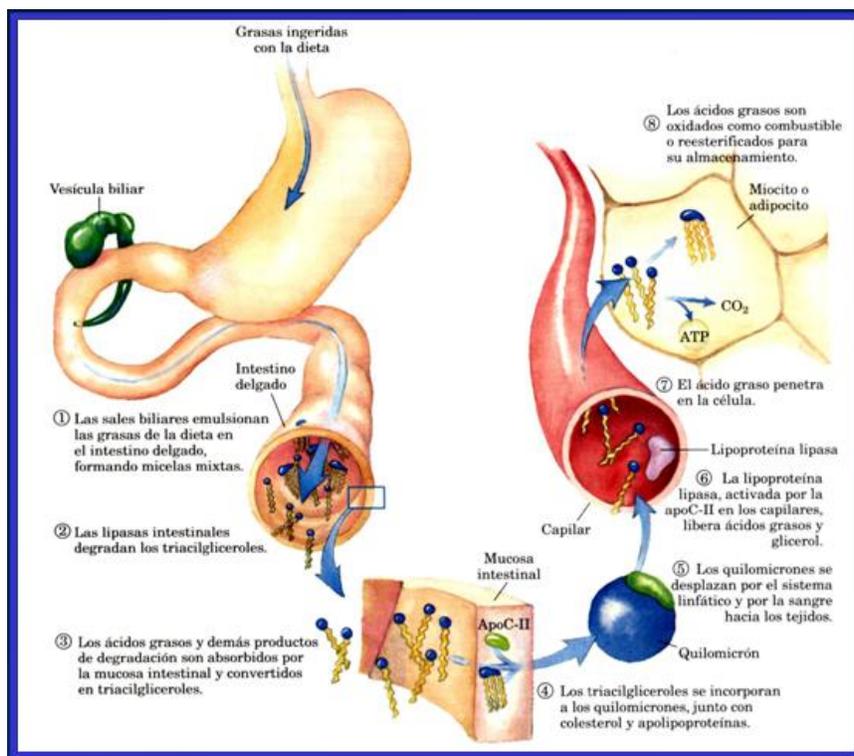
Fuente: Fuente: Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial Médica Panamericana, España 2004.

En la tabla anterior, se observa que los datos más altos en la relación de n-6/n-3, lo tiene el riñón de cerdo seguido de los productos procesados como lo son el salami y las salchichas, siendo la carne magra la que tiene el valor menor.

3.4 Digestión de los Ácidos Grasos Indispensables

Después de la ingestión de los alimentos, la digestión de los ácidos grasos de cadena larga como los AGI se lleva a cabo en el intestino delgado. En el duodeno, las sales biliares emulsionan las grasas, lo cual, unido a los movimientos peristálticos, ocasiona la división de las grandes gotas de grasa del quimo, aumentando unas 10 000 veces la superficie de exposición de dichas grasas, favoreciéndose así la acción de las lipasas. Las micelas de grasas parcialmente digeridas se difunden por la superficie de las células de la mucosa intestinal (figura 3) (Martínez, 2006).

Figura 3. Digestión de los lípidos ingeridos en la dieta



Fuente: Nelson D, Cox M, Principios de Bioquímica Lehninger, 4ª Edición, Editorial Omega, 2005, pp 633

Los ácidos grasos de cadena larga se vuelven a esterificar dentro de los enterocitos de la pared intestinal y entran a la circulación a través del sistema linfático en forma de quilomicrones, lo que evita que se originen cambios bruscos en la concentración de lípidos en la sangre. Estos son transportados e interactúan

con dos enzimas que probablemente actúan de manera coordinada: la lipoproteína lipasa con acción hidrolítica sobre los triglicéridos y la lipasa endotelial con acción hidrolítica sobre los fosfolípidos; ambas enzimas están localizadas en la pared de los vasos sanguíneos en donde se produce la lipólisis de los triglicéridos y los ácidos grasos se liberan en las proximidades de las células del endotelio siendo incorporadas a su metabolismo, el resto de los quilomicrones son depurados por el hígado durante las primeras horas que suceden a la ingestión de una comida que contiene grasas (FAO/OMS, 1997).

En los mamíferos, a excepción de los felinos, el ALA es eficientemente absorbido a nivel intestinal, superior al 96% (Morales J, *et al.*, 2012).

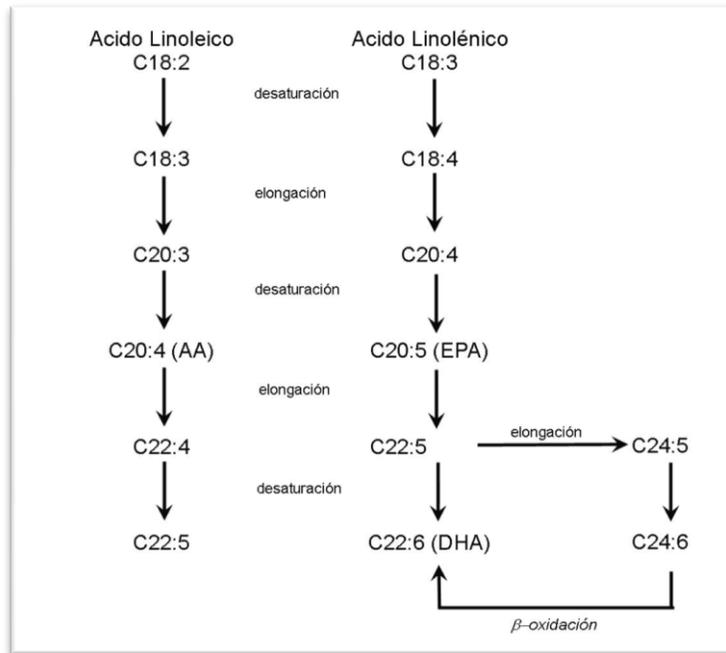
3.5 Metabolismo

Una vez absorbidos los ácidos grasos, tienen tres posibles rutas metabólicas: (i) el almacenamiento, principalmente en tejido adiposo, (ii) la β -oxidación hepática y (iii) la conversión en sus derivados metabólicos (Morales J, *et al.*, 2012).

El AL y el ALA una vez en las células, sobre todo en los hepatocitos, originan, mediante procesos enzimáticos de elongación y de desaturación, ácidos grasos de mayor cadena y con mayor grado de insaturación, que se identifican como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL). La transformación de los precursores ocurre principalmente, en el retículo endoplásmico liso en una primera etapa y después en los peroxisomas, en el caso de los derivados metabólicos de la familia n-3 (Gil A, 2010).

Las enzimas que realizan las desaturaciones son la $\Delta 6$ -desaturasa y la $\Delta 5$ -desaturasa. La primera insaturación es efectuada por la $\Delta 6$ -desaturasa y es el paso limitante en la síntesis de los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga. El AL y el ALA compiten por las mismas enzimas $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas y se considera que ésta última también es importante en la síntesis de DHA (figura 4) (Rodríguez-Cruz, *et al.*, 2005).

Figura 4. Desaturación y elongación de los ácido linoleico y linolénico.



Fuente: Simopoulos A, The importance of the omega 6/omega 3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases, *Experimental Biology and Medicine*, 2008, 233: 674-688

La afinidad de la $\Delta 6$ -desaturasa por los diferentes ácidos grasos es muy distinta, la unión con el ALA es mucho mayor que con el AL, por lo cual, si el aporte nutricional de ALA es muy alto, se va a dificultar la formación de los derivados del AL de mayor insaturación. Por el contrario, si el aporte nutricional de AL es mayor comparado con el de ALA, como suele ocurrir en la nutrición del mundo occidental, la transformación del ALA en sus derivados será solo marginal (Mataix, 2004).

Para que el metabolismo entre el AL y el ALA sea el adecuado, se requiere una proporción en peso de 14:1 de ambos AGI. Sin embargo, no significa que con esta proporción se obtengan los beneficios metabólicos óptimos para ambos ácidos grasos. Estudios realizados por muchos grupos de investigación estiman que la relación óptima de AGI n-6/n-3 en la dieta debe estar en torno a 5:1 o 10:1 como máximo, ya que consumir AL y ALA en una relación de 3:1 a 4:1 logrará una acumulación de n-3 en el hígado y en el cerebro (Morales J, *et al.*, 2012; Simopoulos A, 2002).

Sin embargo, si la transformación del AL y el ALA en sus respectivos AGPI-CL es totalmente inhibida, se formará una alta proporción de un AGPI-CL derivado de la serie n-9, el ácido eicosatrienoico como un efecto compensatorio a la imposibilidad de formar AGPI n-6 y n-3. Esto constituye una clara indicación de la necesidad de nuestro organismo de contar con AGI para sus diferentes requerimientos metabólicos.

El principal producto metabólico de la familia n-6, es el AA, el cual es transportado desde el hígado hacia los tejidos periféricos, incorporado a los fosfolípidos y a los triglicéridos que forman las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL⁶), también es transformado en un lisofosfolípido, que se transporta ligado a la albumina plasmática. Ambos sistemas de transporte, permiten que el AGI se distribuya prácticamente a todos los tejidos.

El AA transportado como lisofosfolípidos es dirigido principalmente al cerebro, ya que ésta es la forma de mayor biodisponibilidad para el transporte de AGPI-CL a través de la barrera hematoencefálica. También existe cierta especificidad para dirigir el AA hacia el ojo; además, la placenta es particularmente permeable a la albúmina, que transporta lisofosfolípidos que contienen AGI.

El ALA es transformado en DHA, principalmente en el hígado, y desde este órgano es transportado de la misma forma que el AA, como un lisofosfolípido, a través de la albúmina plasmática y casi exclusivamente al cerebro, los ojos y los testículos. Esto se debe a que la retina, el cerebro y los espermios son los tejidos que acumulan la mayor cantidad de DHA. Las VLDL de origen hepático no transportan DHA, lo que marca la diferencia con el transporte del AA.

⁶ VLDL, por sus siglas en inglés, lipoproteína de muy baja densidad. La VLDL contiene triglicéridos de origen endógeno, así como colesterol libre y esterificado.

La acumulación de DHA en el tejido adiposo sólo ocurre durante el embarazo, donde este tejido actúa como un reservorio temporal del ácido graso. Un producto intermedio de la transformación del ALA en DHA es el EPA, que cumple también importantes funciones fisiológicas. Sin embargo, las funciones del EPA serían sólo relevantes cuando este ácido graso se consume como tal, ya que su principal destino, cuando se forma a partir de ALA en los microsomas, es su transformación en DHA. Recientemente, se ha propuesto que la mitocondria tendría, además del peroxisoma, la capacidad para formar DHA a partir del 24:6 n-3. Esta retroconversión sería exclusiva para los derivados n-3 y no para los n-6 y ocurriría sobre todo en el cerebro particularmente en los astrocitos⁷. Estas células tienen como función proveer de DHA a las neuronas, para las cuales este ácido graso es fundamental para mantener la fluidez de la membrana plasmática del soma, del cono axonal y de las vesículas sinápticas (Gil A, 2010).

Además, la EPA y DHA juegan un papel vital en muchos procesos metabólicos. Pero el proceso de transformación de ALA en humanos no es eficiente ya que sólo el 10.5 % se convierten en EPA, y el 2.5 % en DHA, presentándose este proceso de conversión con mayor eficiencia en las mujeres (Mataix, 2004).

3.6 Funciones de los Ácidos Grasos Indispensables en el Humano

Los AGI tienen una serie de funciones vitales en el cuerpo humano. Aproximadamente el 95 % del AL y el 85 % del ALA que son aportados por la dieta son oxidados en la mitocondria, con la finalidad de obtener energía, mientras que el resto es transformado en diversas moléculas (Gil A, 2010).

El AL y ALA son metabolizados hasta AA y EPA en el intestino, el hígado y el cerebro del ser humano pero, dada la abundancia relativa en la dieta de AL, el AA se incorpora mayoritariamente en los fosfolípidos y triglicéridos, ocupando preferentemente la posición 2 (Mataix, 2004).

⁷Los astrocitos son células del sistema nervioso central que tienen una forma estrellada, están comunicados por nexos y se conocen 2 tipos: protoplasmáticos y fibrosos (Welsch U, 2009).

Estos ácidos grasos se incorporan a las membranas celulares, sobre todo en la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Dependiendo de la proporción de cada uno de los ácidos grasos, la fluidez se modifica ya que los dobles enlaces reducen el punto de fusión de la molécula, aumentando de esta forma la capacidad para albergar a diferentes enzimas, receptores y canales (Cabre, Gassull, 1996).

El AA y el EPA pueden ser liberados intracelularmente desde los fosfolípidos por la acción de la enzima fosfolipasa A2, que es activada por un tipo de proteína G en respuesta a señales endócrinas. La activación de la fosfolipasa permite que el AA liberado origine una serie de productos metabólicos de gran actividad biológica, identificados como eicosanoides (Gil A, 2010).

Los eicosanoides son derivados de los AGPI, tienen actividad fisiológica y farmacológica. En esta clasificación se encuentran las prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX). En la figura 5 se observan las estructuras de la serie de las prostaglandinas, presentándose en la figura 6 las estructuras de los tromboxanos, y en la figura 7 la estructura general de los leucotrienos, pudiendo ser la R cualquier radical metilo.

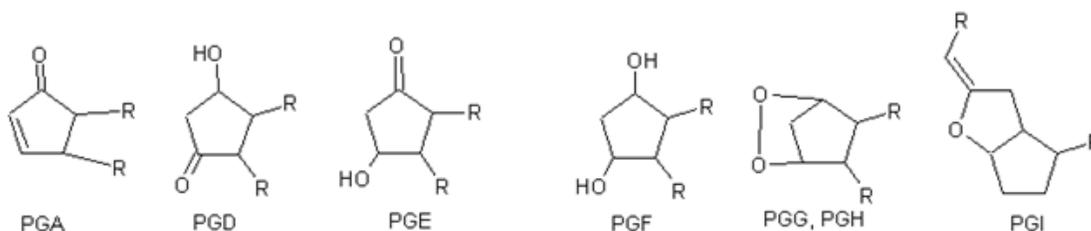


Figura 5. Estructuras de prostaglandinas.

Fuente: McMurry J, Química Orgánica, 7ª Edición, Cengage Learning, México, 2008, pp 1069

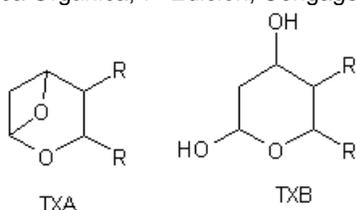


Figura 6. Estructuras de tromboxanos.

Fuente: McMurry J, Química Orgánica, 7ª Edición, Cengage Learning, México, 2008, pp 1069

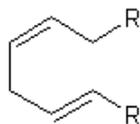


Figura 7. Estructura general leucotrienos.

Fuente: McMurry J, Química Orgánica, 7ª Edición, Cengage Learning, México, 2008, pp 1069

Estos compuestos actúan como hormonas locales a través de receptores acoplados a proteínas en las membranas (Murray, *et al.*, 2007).

Los eicosanoides tienen una vida media muy corta, por lo que solo actúan en las células que los producen o en su entorno próximo, pero son moléculas con actividades biológicas muy variadas e incluso contrapuestas (Mataix, 2004).

Los primeros eicosanoides investigados fueron los de naturaleza cíclica, formados por la actividad de la ciclooxigenasa con la cual se forman primero endoperóxidos, que por oxidación posterior dan origen a prostaglandinas, teniendo estas sustancia actividad fisiológica, ya que desempeñan funciones como la constricción y la dilatación de los vasos sanguíneos, además de la estimulación de los músculos lisos y el útero (Gil A, 2010).

Los últimos eicosanoides en descubrirse fueron los de naturaleza lineal originados por la acción de lipooxigenasas, llamados leucotrienos y lipoxinas (Roynettea *et al.*, 2004).

Las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina se relacionan con funciones secretoras, digestivas, reproductivas, circulatorias, etc. Los tromboxanos, son producidos en las plaquetas, aumentan la agregación plaquetaria, contraen los vasos sanguíneos y aumentan la presión arterial, en cambio las prostaciclina, inhiben la agregación plaquetaria, dilatan los vasos sanguíneos y reducen la presión arterial. Mientras que los leucotrienos y lipoxinas, intervienen en

respuestas alérgicas, inflamatorias e inmunes, así como en la quimiotaxis⁸. La relación entre la ingesta de n-3 y sus efectos benéficos en diferentes enfermedades ha sido demostrada en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos (Mataix, 2004; Brown, *et al.*, 2006; Chow, 2007).

En la figura 8, se muestra las conversiones desde el AL hasta los eicosanoides correspondientes, en donde se observa que a partir del AA la enzima ciclooxigenasa genera en las plaquetas tromboxanos de la serie 2 (TXA₂) y en las células endoteliales prostaglandinas de la serie 2 (PG₂). Por otro lado, en los leucocitos, el AA es transformado por la lipooxigenasa en leucotrienos de la serie 4 (LT₄).

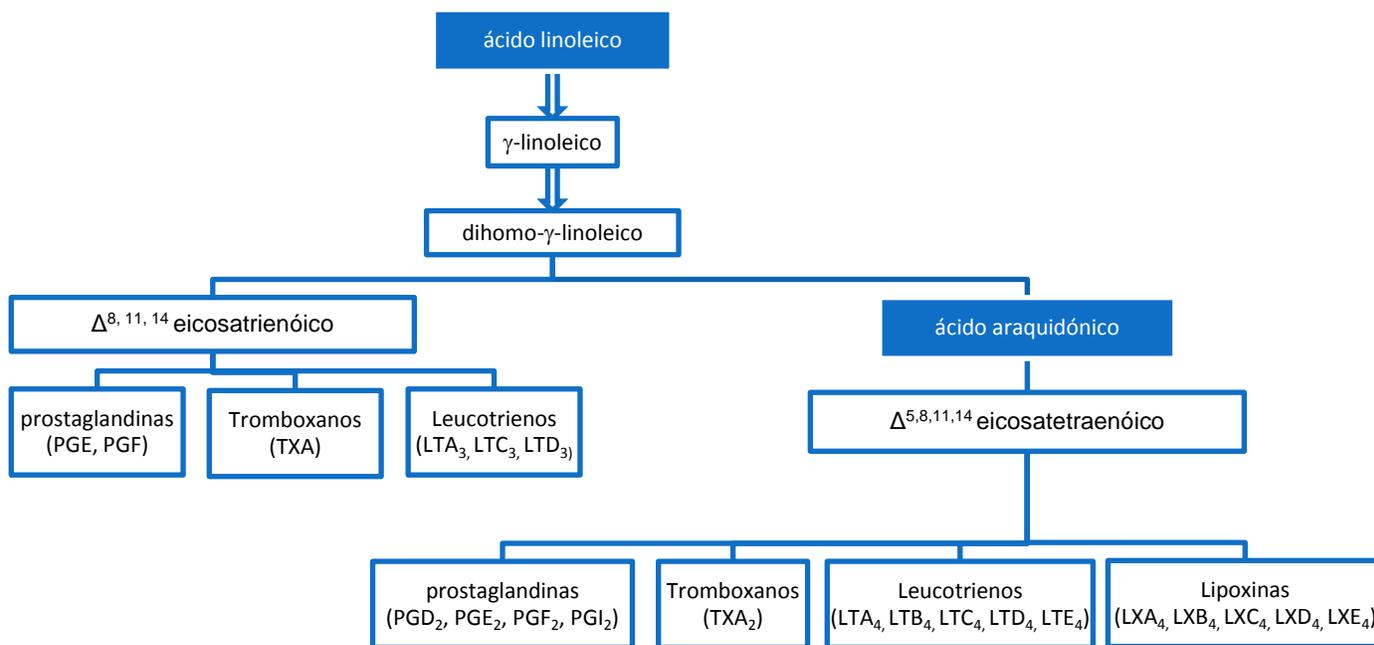


Figura 8. Ácido linoleico y sus derivados metabólicos (Cascada de eicosanoides)

Fuente: Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A, Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American Journal for clinical nutrition*, 2004 Jun;79(6):935-45

Del ALA se genera también una cascada de eicosanoides (figura 9), dando origen, por la acción de la ciclooxigenasa, a los tromboxanos de la serie 3 (TX₃),

⁸ La quimiotaxis es la migración direccional de células, a través de un gradiente de concentración en un sitio de inflamación o de reacción inmunitaria. (Armaiz-Villena A, *et al.*, 1995)

las prostaglandinas de la serie 3 (PG₃). A su vez, la enzima lipooxigenasa produce leucotrienos de la serie 5 (LT₅).

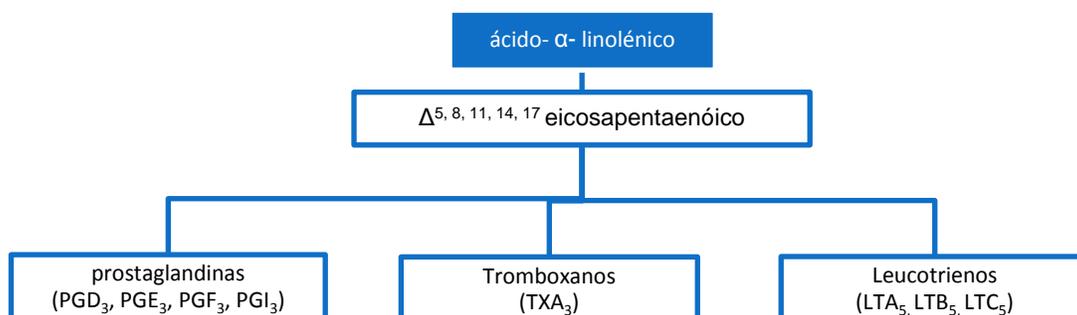


Figura 9. Ácido linolénico y sus derivados metabólicos (Cascada de eicosanoides)

Fuente: Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A, Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American Journal for clinical nutrition*, 2004 Jun;79(6):935-45

En experimentos con animales y estudios clínicos de intervención se ha demostrado que los ácidos grasos n-3 desempeñan un papel fundamental como mediadores de los síntomas locales de la inflamación: vasoconstricción, vasodilatación, coagulación, dolor y fiebre, por tanto, podrían ser útiles en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Se han observado efectos benéficos en enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn⁹, la colitis ulcerosa, la psoriasis, el lupus eritematoso¹⁰, la esclerosis múltiple y la migraña (García F, 2007).

Así, la relación entre los derivados de los AGI es muy importante para mantener la homeostasis. Los diferentes eicosanoides tienen acciones específicas, frecuentemente complementarias, y de este modo se regulan las actividades de las células en el organismo (Odent, 1990).

⁹ La enfermedad de Crohn es una forma de enfermedad intestinal inflamatoria (EII) que afecta por lo regular a los intestinos, pero puede ocurrir en cualquier parte desde la boca hasta el extremo del recto (ano). Aunque la causa exacta de la enfermedad de Crohn se desconoce, la afección está ligada a un problema con la respuesta del sistema inmunitario del cuerpo (Balanzó J, Ricart E, 2006).

¹⁰ El lupus eritematoso es un trastorno auto inmunitario crónico que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos. La causa subyacente de las enfermedades autoinmunitarias no se conoce completamente. La enfermedad es mucho más común en mujeres que en hombres y puede presentarse a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia en personas cuyas edades están comprendidas entre los 10 y 50 años. Las personas de raza negra y las asiáticas resultan afectadas con más frecuencia que las personas de otras razas (Cervera R, Jiménez-Alonso J, 2008).

Entre los ácidos grasos, los n-3 poseen las actividades más potentes como inmunomoduladores, siendo el EPA y el DHA biológicamente más activos que el ALA. Los efectos de los n-3, son provocados por la concentración y el tipo de los eicosanoides (Chow, 2007).

Se ha descubierto que el DHA también forma derivados metabólicos oxidados de 22 carbonos, identificados como decosanoles o resolvinas, algunas de ellas, como la neuroprotectina, inhibe la apoptosis¹¹ de las neuronas y la mayoría de ellos son potentes compuestos antiinflamatorios relacionados con la cicatrización de las heridas (Gil A, 2010).

3.6.1 Respuesta anti-inflamatoria

La inflamación es una reacción compleja ante agentes lesivos, que permite localizar, diluir y destruir el agente causante de la lesión y, al mismo tiempo, iniciar una serie de acontecimientos que contribuyen a reconstruir y curar el tejido lesionado (Mataix, 2004; Kumar, *et al.*, 2010).

Sin embargo, los procesos inflamatorios y de reparación pueden ser perjudiciales cuando se vuelven crónicos. Así, las reacciones inflamatorias constituyen el mecanismo patogénico básico de las situaciones de hipersensibilidad secundarias al efecto de fármacos, sustancias tóxicas y picaduras de insectos, y también lo son de algunas de las enfermedades crónicas más frecuentes en la actualidad como la artritis reumatoide, la arterosclerosis, la fibrosis pulmonar y la cirrosis hepática (Mataix, 2004).

Los efectos antagónicos que originan los productos metabólicos de los AGI se observan claramente en la respuesta inflamatoria. El EPA y el DHA inhiben la liberación de citoquinas de las células endoteliales y por lo tanto pueden disminuir la inflamación, debido a la formación de eicosanoides antiinflamatorios. Este

¹¹ La apoptosis se refiere a la muerte celular

proceso de conversión puede verse afectado por el AL y el AA, quienes compiten con los n-3 por la ciclooxigenasa para generar prostaglandinas proinflamatorias. La evidencia de estudios sobre este mecanismo ha demostrado que los efectos antiinflamatorios de los n-6, se producen a través de vías que no implican la ciclooxigenasa; de acuerdo a esto, tanto los n-3 como los n-6 inhiben la producción de factores inflamatorios en las células endoteliales, por lo que el AA tiene efectos pro- y antiinflamatorios, influyendo directamente en la homeostasis (Poudel-Tandukara, 2009).

Los ácidos grasos n-6, a través del AA, pueden ejercer importantes efectos reguladores en la homeostasis celular, al ser transformados en PG_2 , PCI_2 , TX_2 , y LT_4 , por ejemplo los TXA_2 ejercen un poderoso efecto estimulante de la agregación plaquetaria y son vasoconstrictores, por el contrario, las PCI_2 liberadas por las células endoteliales tiene un efecto inhibitor de la agregación plaquetaria y son vasodilatadoras. Los LT_4 liberados por los leucocitos ejercen efectos proinflamatorios y quimiotáxicos, y estimulan la adhesión celular, además de la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular. La PGE_2 , a concentraciones altas, inhibe la diferenciación de los linfocitos B y la proliferación de los linfocitos T, comportándose, por lo tanto, como inmunosupresora (Lorgeril M, Salen P, 2004).

El EPA puede inhibir el metabolismo del AA de forma competitiva y suprimir o limitar la producción de eicosanoides proinflamatorios. El EPA es un sustrato potencial para la síntesis de TXA_3 , vía ciclooxigenasa; sin embargo, esta enzima es muy poco eficiente cuando el EPA es utilizado como sustrato. Por otra parte, a partir del EPA la lipoxigenasa puede contribuir a la formación de LTB_5 , un compuesto de escasa actividad proinflamatoria. Así, si se aumenta la ingesta de n-3 se puede desviar el equilibrio de los eicosanoides hacia la formación de compuestos con menor actividad inflamatoria.

En referencia a la artritis reumatoide, varios autores han sugerido los posibles beneficios que podrían obtenerse mediante la combinación del tratamiento

farmacológico con una adecuada relación n-6/n-3, al demostrarse cambios significativos en los marcadores inflamatorios (Mataix, 2004).

Se han observado las propiedades antiinflamatorias generadas por DHA y EPA, ya que se demostró que al inducir células epiteliales intestinales y células dendríticas¹² con aceite de pescado, estos ácidos grasos son capaces de regular a la baja la respuesta inflamatoria (Ibrahim A, *et al.*, 2011).

La inclusión de dietas ricas en n-3 puede suprimir la producción de TNF- α ¹³ y de IL-1¹⁴. Tanto el aceite de pescado, rico en ácidos grasos n-3, como el EPA y DHA, han demostrado que disminuyen la síntesis de TNF y IL-1, o ambos en sujetos sanos y en pacientes con artritis reumatoide. Por otra parte, se ha descrito una relación inversa exponencial entre el contenido de EPA en las membranas de las células mononucleares y su capacidad para la formación de citoquinas proinflamatorias (Valenzuela, *et al.*, 2011).

La síntesis de estas citoquinas alcanza un mínimo cuando la cantidad de EPA en las membranas supone un 1% del total de los ácidos grasos. Aumentos posteriores en las proporciones de EPA no se traducen en una disminución en la producción de citoquinas. Los mecanismos responsables de la supresión de la síntesis de citoquinas son aún desconocidos, pero se tienen algunas evidencias de que se debe a la interrupción de la formación de prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2.

¹² Las células dendríticas, son células especializadas que forman parte del sistema inmunológico de los mamíferos (Guyton, 1998).

¹³ Factor de necrosis tumoral (TNF), es producido por macrófagos y neutrófilos, estimula la proliferación de células B y T, la síntesis de citoquinas proinflamatorias en diferentes tipos celulares, así como la liberación de óxido nítrico. Este factor actúa mediante su unión a un receptor de membrana (Guyton, 1998).

¹⁴ Interleucina 1 (IL-1). Es producida sobre todo por monocitos y macrófagos, y desempeña un papel crucial en las respuestas defensivas del huésped y en la regulación del sistema inmunitario. Origina la desgranulación de neutrófilos, la síntesis de superóxidos y la expresión de la ciclooxigenasa (COX-2) con la consiguiente producción de prostaglandinas.

En las fases iniciales de las respuestas proinflamatorias, IL-1 activa las células endoteliales y provoca en ellas la síntesis de moléculas de adhesión. (García M, *et al.*, 2000)

3.6.2 Dislipidemias

Las dislipidemias se caracterizan por los cambios en la concentración de lípidos en la sangre. La hipolipidemia causada por dietas ricas en n-3 está bien establecida y se ha asociado con diversos mecanismos hepáticos, tales como el aumento en la oxidación de los ácidos grasos, la reducción de la síntesis endógena de triglicéridos, con efectos variables en las concentraciones de colesterol total y lipoproteína de baja densidad y el aumento de la actividad de la enzima lipoproteinlipasa, pero a su vez se ha observado que se puede cambiar el metabolismo hepático a favor del depósito de lípidos (Sengupta A, Ghosh M, 2011).

Se ha demostrado que disminuyen la hipertrigliceridemia, aun cuando su efecto sobre los niveles de colesterol de baja densidad¹⁵ (LDL) y colesterol de alta densidad¹⁶ (HDL) depende del tipo de paciente y del estado en que se encuentra. Así, en pacientes con hiperlipidemia los ácidos grasos n-3 disminuyen la concentración de LDL. El efecto sobre las HDL puede ser variable; puede no presentarse ningún cambio, o bien una ligera disminución, e inclusive leves aumentos. Esto último se observa en pacientes con hipertrigliceridemia y probablemente se deba a la relación inversa entre los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las HDL (Wendela, *et al.*, 2007).

En otro estudio se encontró que el consumo de EPA y DHA, reducen la concentración de triglicéridos en ayuno y en el periodo postprandial, por lo que la recomendación de la American Heart Association (AHA) incluye la ingestión de más aceite de pescado con ácidos grasos n-3 para pacientes con enfermedades coronarias e hipertrigliceridemia (Qi, *et al.*, 2008).

¹⁵ LDL, es la lipoproteína que contiene la mayor concentración de colesterol, hasta un 50%.

¹⁶ HDL, lipoproteína con un contenido de colesterol del 20-30%, se encarga de transportar el colesterol de la sangre y de los tejidos al hígado. (Devlin T, 2004)

Los n-3 son hipotrigliceridémicos, incluso en dosis de 0.17 y 0.11 g diarios de EPA y de DHA respectivamente. En un ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado con 42 pacientes afectados de hipertrigliceridemia severa, se comprobó que la ingesta de 4 g de EPA y DHA durante 4 meses produjo una reducción del 45% en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos totales y del 32% en las VLDL; sin embargo las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a las LDL aumentaron un 31 %. Esta capacidad reguladora homeostática lipídica por parte de los n-3 se relaciona con la interacción directa de dichos ácidos grasos con factores de transcripción (García F, 2007).

La AHA recomienda para pacientes con hipertrigliceridemia un suplemento de 2 a 4 g por día de EPA + DHA para disminuir de un 20 % a un 40 % los niveles de triglicéridos en plasma (Kris-Etherton, *et al.*, 2003).

Por lo tanto, el efecto más importante de los n-3 sobre los lípidos es el descenso en los niveles plasmáticos de triglicéridos y VLDL, tanto en sujetos sanos como hiperlipidémicos. Esta reducción se debe a la inhibición de la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL. Los estudios iniciales demostraron este efecto reductor con dosis suprafisiológicas de hasta 20 g al día de EPA y DHA (Mataix, 2004).

3.6.3 Sistema Cardiovascular

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la principal causa de muerte en el mundo, se calcula que en 2030 morirán 23.6 millones de personas por ECV y se prevé que siga siendo la principal causa de muerte (OMS, 2011).

La dieta y especialmente su contenido en grasa, principalmente saturada y el aporte energético excesivo, pueden influir sobre los factores de riesgo cardiovascular y sobre los mecanismos que contribuyen al inicio y al desarrollo de

la placa de ateroma¹⁷ y de la enfermedad cardiovascular. Muchos de estos factores de riesgo se pueden controlar mediante el consumo de los ácidos grasos. El objetivo de la prevención y tratamiento de la arterioesclerosis coronaria es reducir de ataques cardiacos (Olza, *et al.*, 2010).

En el sistema cardiovascular, las prostaglandinas son generalmente vasodilatadoras, sobre todo las de la serie E, aunque se producen excepciones en determinados territorios vasculares. También disminuyen la presión arterial y aumentan el gasto cardiaco. El efecto hipotensor es muy marcado para la PGI₂, mientras que, la PGF₂, el LTC₄, LTD₄ y el TXA₂, son vasoconstrictores e hipertensores (Mataix, 2004).

Se han documentado los efectos de los AGPI-CL sobre el sistema cardiovascular, ya que los estudios epidemiológicos en los últimos 40 años, sugieren que, el EPA y el DHA pueden direccionar el desarrollo y la progresión de la arteriosclerosis, ya que reducen la magnitud y la duración de la respuesta lipídica postprandial, lo que promueve un fenotipo lipoproteico menos aterogénico, lo que genera la estabilidad de las placas de ateroma, aunado a otros efectos de los n-3 como la reducción de triglicéridos plasmáticos sanguíneos, la presión arterial, la inflamación y la excitación cardíaca. Asimismo se ha relacionado de manera inversa la ingestión de EPA y DHA con el riesgo de infarto al miocardio, por lo que estos efectos benéficos generados por los n-3, son utilizados en la prevención y tratamiento de las ECV (García F, 2007; Olza *et al.*, 2010).

Estudios epidemiológicos y clínicos han indicado que el consumo de pescado o aceite de pescado está asociado con tasas más bajas de enfermedades del

¹⁷ La placa de ateroma es una lesión que se produce en la capa interna de una arteria. El exceso de partículas de colesterol LDL, conlleva a que este se pegue en la capa interna de las paredes arteriales. Si existen demasiadas partículas de colesterol LDL, los macrófagos en lugar de eliminarlas, pasan a formar parte de ellas y se convierten en células espumosas. Las cuales estallan y forman una placa compuesta de macrófagos muertos, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos, llamada ateroma. Esta placa de ateroma reduce el diámetro de la arteria, reduciendo el pasaje de sangre (Aranceta J, 2007).

corazón, observándose una disminución enfermedad coronaria, paro cardíaco y muerte súbita (Heidala, *et al.*, 2007).

En una investigación con 76 283 mujeres, llevada a cabo durante 10 años, se demostró que un mayor consumo de ALA se asociaba a un menor riesgo relativo de enfermedad coronaria, por lo que se sugieren cantidades moderadas de ALA en la dieta por su efecto cardioprotector y, sobre todo, porque al parecer no existen efectos secundarios dañinos. Para la prevención de enfermedades cardiovasculares la ingesta de una proporción de n-6/n-3 4:1 ha sido asociada con una reducción del 70 % en la mortalidad total (Lorgeril y Salen, 2004).

Al estudiar un grupo cuya ingesta fue de 5.4 g de n-3 por día durante 12 semanas, se observaron reducciones clínicamente significativas de la presión arterial, teniéndose los mayores efectos en los pacientes hipertensos de edad avanzada, pero es necesario el uso de suplementos ya que aunque se consuma pescado una vez al día, no se logra la dosis estudiada. Asimismo, se observó que la administración de n-3 en dosis de 4 g diarios durante un mes, es efectiva en la reducción de la presión arterial sistólica (10 mm Hg) y diastólica (7 mm Hg) en pacientes hipertensos (García F, 2007; Ramel, *et al.*, 2010).

Por otro lado, el interés por la homocisteína¹⁸ ha aumentado, ya que ha demostrado ser un factor de riesgo independiente en procesos tromboembólicos y cardiovasculares, se ha observado que el consumo elevado de n-3, especialmente de DHA y EPA, tiene efectos benéficos sobre el perfil de riesgo arterotrombogénico y en la reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares. Se han demostrado que suplementos de n-3 disminuyen los niveles de homocisteína plasmática en pacientes con dislipidemia diabética, en

¹⁸ La homocisteína es un aminoácido, producto intermedio del metabolismo de la metionina y la cisteína. Defectos genéticos se asocian con elevaciones de los niveles del homocisteína en el plasma. Dichas elevaciones plasmáticas se asocian a la aterosclerosis prematura, trombosis recurrentes de arterias coronarias, cerebrales o periféricas y de la trombosis venosa. Estudios científicos recientes han mostrado que incluso los niveles moderadamente elevados de homocisteína aumentan el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias, cerebrales, periféricas y de la muerte cardiovascular (Riella y Martins, 2007)

pacientes con infarto agudo de miocardio y aquellos que presentan hiperlipidemia. Sin embargo, la eficacia de los n-3 en el nivel de homocisteína plasmática en humanos no ha sido demostrada de forma consistente. En estudios anteriores se encontró una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de n-3 y n-6 con la homocisteína plasmática en varones sanos en Australia. También se observó la disminución de homocisteína plasmática debido al aumento de n6/n3 en los fosfolípidos de plaquetas de pacientes hiperlipémicos de edad mediana y geriátrica en China (Huang, *et al.*, 2011).

3.6.4 Sistema Gastrointestinal

En relación al sistema gastrointestinal, se conoce que la PGI_2 y la PGE_2 inhiben, por medio de la proteína G1, la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y, simultáneamente, se favorece la secreción de moco, lo que protege a la mucosa gástrica de la acción del ácido. Además, las prostaglandinas de la serie E aumentan la secreción de mucosa en el intestino delgado y estimulan la motilidad intestinal (Koolman y Röhm, 2004).

La primera evidencia de la importancia de la ingestión dietética en los ácidos grasos n-3 deriva de los estudios epidemiológicos en los que se observó una menor incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los esquimales. Diversos estudios apoyan el uso de los n-3 como coadyuvantes terapéuticos en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, incluida la EII (Mataix, 2004; Mesa, *et al.*, 2006).

El DHA y EPA son capaces de disminuir la respuesta inflamatoria en las células epiteliales intestinales. El efecto parece estar mediado por una menor producción de LTB_4 , el cual está elevado en la mucosa intestinal inflamada. (Ibrahim, *et al.*, 2011)

Además, los infartos gastrointestinales multifocales que constituyen uno de los primeros pasos en el desarrollo de la enfermedad de Crohn, sugieren que las plaquetas y el TXA₂ pueden desempeñar un papel fundamental en esta enfermedad. Por ello, el tratamiento con n-3 es recomendable ya que la respuesta plaquetaria disminuye en los pacientes con EII. No obstante, hay que destacar que los pacientes presentan perfiles anormales plasmáticos de AGPI n-3, que persisten en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) seis meses después de la colectomía¹⁹, lo que indica una anormalidad primaria en el metabolismo de los AGPI en esta enfermedad (Mataix, 2004).

3.6.5 Sistema Respiratorio

En lo que respecta a los bronquios y la tráquea las prostaglandinas de la serie E relajan la musculatura, mientras que las de la serie F producen broncoespasmo, siendo la acción broncoconstrictora especialmente importante en el caso de los leucotrienos LTC₄ y LTD₄.

La suplementación de la dieta con n-3 reduce tres veces la producción de eicosanoides proinflamatorios, en modelos animales de daño pulmonar por endotoxinas bacterianas. Además, la resistencia vascular pulmonar y el suministro de oxígeno a la sangre mejoran sensiblemente. Por otra parte, los estudios llevados a cabo con pulmones aislados sumergidos en una solución que contiene aceite de pescado presentan menor edema que los sometidos en una solución salina o en aceite de soya (Mataix, 2004).

Sin embargo, existen numerosas evidencias de que los ácidos grasos n-3 pueden desempeñar un papel fundamental en la función pulmonar de los sujetos sanos, así como en numerosas enfermedades de origen inflamatorio y en el envejecimiento de los pulmones. Es bien conocido que los ácidos grasos n-3

¹⁹ Colectomía, es la extirpación quirúrgica o resección de una parte enferma del intestino grueso. (Vázquez D, 2006)

pueden modular la actividad inflamatoria, ya que los eicosanoides producidos a partir de EPA, en lugar de AA, son mucho menos proinflamatorios. (Mataix, 2004)

En el caso de asma bronquial, en el tratamiento de pacientes con un suplemento de n-3 se redujeron las concentraciones de AA en los neutrófilos, y de forma paralela, la quimiotaxis de los neutrófilos y la síntesis de leucotrienos proinflamatorios, así como la respuesta a la exposición frente a alérgenos. En grupo de mujeres japonesas, se encontró que el consumo de pescado que contenga una alta relación n-6/n-3 puede reducir la prevalencia de asma en mujeres jóvenes; y en un estudio con población infantil de tipo epidemiológico, se ha constatado que un mayor consumo de pescado se asocia a una menor prevalencia de asma, con menores proporciones de hiperreactividad, en otra investigación realizada con niños con esta enfermedad se les dio una suplementación de 84 mg de EPA y 36 mg de DHA diarios, y se observó mejoría en ellos, teniendo estrictos controles de alérgenos y de la dieta (Nagakura, *et al.*, 2000; Mataix, 2004; Almqvist, *et al.*, 2007; Miyamoto, *et al.*, 2007).

Se sugiere que una proporción de 5:1 n-6/n-3 ejerce efectos benéficos sobre el asma, mientras que una proporción de 10:1 tiene efectos adversos (Simopoulos, 2009).

3.6.6 Sistema Nervioso Central

Se sabe que el EPA y el DHA son importantes en el desarrollo del sistema nervioso central. Estudios recientes han subrayado la importancia del AA, debido a su influencia en la plasticidad de la membrana y la preservación de la fluidez en el hipocampo, y su acción protectora contra el estrés oxidativo. El equilibrio entre n-3 y n-6 permite a las membranas celulares desarrollar con flexibilidad y fluidez la transmisión de señales entre las neuronas, lo que es prueba decisiva para el bienestar físico y mental (Colangelo, *et al.*, 2009).

La importancia del AA y del DHA durante la nutrición perinatal se ha atribuido principalmente a la funcionalidad del cerebro y la visión. Estudios realizados tanto en ratones, ratas y primates, como en seres humanos, han demostrado que los recién nacidos que reciben lactancia materna presentan mejores resultados en la aplicación de pruebas que miden la inteligencia, la memoria, la capacidad del aprendizaje y la agudeza visual que los grupos experimentales que no reciben lactancia materna y que son alimentados con fórmulas que no aportan AA y DHA. Estas observaciones han llevado a recomendar la suplementación con AA y DHA de los sucedáneos de la leche materna. Además se ha sugerido que la madre reciba una suplementación con AA y DHA durante la etapa gestacional y de lactancia (Ararcenta y Delgado, 2007).

Tanto el AA como el DHA forman parte de las estructuras neurales y el DHA, en particular, se encuentra en las membranas de las sinapsis neuronales y de los segmentos externos de los fotorreceptores, en una concentración que puede ser hasta de 50 % en relación a la concentración total de ácidos grasos presentes (Cabrero, *et al.*, 2007; García, 2007).

Estudios recientes de meta-análisis concluyen que la ingesta temprana de AGPI-CL de la serie n-3 influyen positivamente el desarrollo del sistema visual en los recién nacidos pretérmino, aunque se desconoce si los efectos perdurarán en etapas posteriores de la vida (Mataix, 2004).

Se ha demostrado que el aporte de DHA a pacientes con enfermedad de Alzheimer, de Huntington, de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica²⁰ disminuye considerablemente los síntomas neurodegenerativos de estas enfermedades, ya que un adecuado manejo tanto nutricional como farmacológico de los pacientes con ácidos grasos indispensables y sus derivados metabólicos podrían favorecer un retraso en la aparición de los síntomas de enfermedades neurodegenerativas. La suplementación con DHA también debería ser extensiva a

²⁰ Esclerosis lateral amotrófica, es una enfermedad que se caracteriza por la degeneración y pérdida de las neuronas motoras (Duran, 2008)

todos los individuos de la tercera edad como una medida de precaución para el desarrollo de las enfermedades invalidantes del sistema nervioso.

Por otro lado, hay evidencia de que la fisiopatología de la depresión está influenciada por los cambios en la ingesta de ácidos grasos. Estudios refuerzan que niveles bajos de DHA tienen influencia en la depresión y el trastorno bipolar e incluso altos índices de n-6/n-3 pueden predecir el comportamiento suicida (Gil A, 2010).

La OMS estima que los desórdenes depresivos mayores serán la segunda causa de incapacidad en el mundo en el año 2020. Los estudios clínicos sugieren que la ingestión de 0.2 – 9.6 g diarios de EPA y DHA puede ser útil en el tratamiento de la depresión en personas mayores y de desórdenes depresivos unipolares y bipolares (García F, 2007).

3.6.7 Efectos en Pacientes Post-operatorios

En una investigación con 661 pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas graves, se identificó que en el subgrupo de 233 pacientes post-operatorios quirúrgicos que recibieron al menos un 5 % de la ingestión diaria de energía, como aceite de pescado, tuvieron una menor demanda de antibióticos al utilizar una dosis de 0.15g/kg/día, lo que redujo la estancia hospitalaria de 27.4 a 25.5 días. Con respecto a estos datos, la suplementación con n-3 puede ser considerada como un tratamiento costo-beneficio, debido a que los resultados demuestran claramente los efectos benéficos después de la cirugía abdominal mayor, en relación con la aceleración en la recuperación de los pacientes, incluso en enfermedad crítica (Koch y Heller, 2005).

3.6.8 Acción Anti cancerígena

El cáncer es otra enfermedad en la cual se ha generado un gran interés en la evaluación de la utilidad de n-3 en la dieta y el establecimiento de la relación óptima n-6/n-3.

Numerosos estudios epidemiólogos en humanos así como experimentos en animales de laboratorio, han implicado de forma directa a la grasa de la dieta como uno de los factores relacionado con un aumento del riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres, especialmente de mama, colon y recto, próstata y ovarios; sin embargo no es la cantidad sino la calidad de la grasa lo que realmente importa en el desarrollo de esta enfermedad (Granados, *et al.*, 2006).

En estudios *in vitro* se han demostrado que efectivamente los n-3 tienen la capacidad de reducir el crecimiento de distintas células cancerígenas humanas. En otros experimentos se ha demostrado el papel desempeñado por el DHA y EPA en la supresión del desarrollo de los procesos de la mayoría de cánceres, incluyendo cáncer de mama, colon, próstata, hígado y páncreas, debido a que, los n-3 reducen la inflamación y ejercen efectos antiproliferativos (Mataix, 2004).

El cáncer de próstata se ha convertido en el segundo tipo de cáncer diagnosticado en hombres en algunos países occidentales y la cuarta causa de muerte en hombres, se observó que el aumento de la ingesta diaria de ALA puede incrementar el riesgo de cáncer de próstata avanzado, y por el contrario, la ingesta de EPA y DHA pueden reducir el riesgo de cáncer prostático (Leitzmann, *et al.*, 2004; Granados, *et al.*, 2006).

Respecto al cáncer de colon, los n-3 se han convertido en nutrimentos con posibles efectos benéficos, siendo utilizados como terapias alternativas, actuando en la disminución de la proliferación de las células tumorales, la apoptosis de células tumorales, aumento y promoción de la diferenciación celular, aunque se

requieren mayores investigaciones para poder elucidar los mecanismos involucrados (Roynettea *et al.*, 2004).

El DHA afecta a la expresión de receptores en la superficie de células T de leucemia, en particular reduciendo la actividad de proteínas de adhesión. La capacidad de adhesión de las células cancerígenas es imprescindible para la metástasis (Mataix, 2004).

La cantidad de AA que es oxidado enzimáticamente en las células cancerígenas está asegurada por un aumento de su captación por los receptores de las LDL, cuya expresión está desregulada.

Los AG de la familia n-3 y el ácido oleico son capaces de potenciar la citotoxicidad de fármacos anticancerígenos. Estos ácidos grasos aumentan la captación de los fármacos citotóxicos por las células cancerígenas y actúan superando la resistencia de dichas células cancerígenas al tratamiento de quimioterapia. Esto ocurre con el paclitaxel y la cerulenina en el cáncer de mama, la doxorubicina en la leucemia, el glioblastoma, el carcinoma bronquial y el cáncer de mama, el cisplatino en la metástasis de pulmón, la genisteína en el cáncer de mama y la vincristina en el carcinoma de cuello de útero (García, 2007).

Se ha encontrado que el EPA aumenta la granulosis de la superficie celular, estos cambios reológicos de las células cancerígenas inducidos por los ácidos grasos n-3 también pueden producirse en los eritrocitos de los pacientes con cáncer, provocando una distribución no uniforme del oxígeno y nutrientes en el interior de la masa tumoral (Mataix, 2004).

En los padecimientos de cáncer más avanzado, los AG n-3 actúan para regular a la baja la caquexia²¹. Las investigaciones futuras tendrán que responder como

²¹ Caquexia: estado de extrema desnutrición, atrofia muscular, fatiga, debilidad, anorexia en personas que no están tratando activamente de perder peso, causado por estímulos en el centro de saciedad en el hipotálamo, provocando pérdida de apetito. (Saunders, 1996)

es que estos AG intervienen en la eficacia para la prevención de un tumor secundario y la participación real de la variación genotípica en la determinación de la extensión de los efectos de los n-3 en los diversos modos de acción (Roynettea, *et al.*, 2004).

Por su parte, los AG n-6 están anormalmente activos en el cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, piel, vejiga urinaria, cerebro e hígado. Las células cancerígenas de estos órganos y tejidos sobreexpresan las fosfolipasas A 2, la ciclooxigenasa COX-2 y las lipoxigenasas LOX-1, siendo muy alto su potencial invasivo y metastásico (Mataix, 2004).

3.6.9 Células Madre Neurales

Se ha visto que el DHA promueve eficazmente la neurogénesis²² *in vitro* e *in vivo* a partir de células madre neurales. Es probable que los diferentes tipos de ácidos grasos indispensables tengan acciones distintas y específicas sobre las células madre.

Las investigaciones recientes han tenido como objetivo una mejor comprensión del papel de los ácidos grasos indispensables y su interacción con otros factores en la migración, proliferación y diferenciación de células madre embrionarias, que pueden dar lugar a estrategias terapéuticas específicas y novedosas en la prevención y el tratamiento de diferentes enfermedades como la cardiopatía coronaria, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, la arterioesclerosis, el cáncer, la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y enfermedades del colágeno vascular (Das, 2011).

²² Neurogenesis: proceso que involucra la generación de nuevas neuronas (López, 2010)

3.6.10 Expresión Génica

Existe evidencia de que los AGI pueden regular la expresión de ciertos genes, ya sea por estimulación o inhibición de la formación de sus productos de expresión, tanto ARN como proteínas (Gil, 2010).

Los AG n-6 y n-3 son importantes mediadores de la expresión de los eventos nucleares de modulación de los genes implicados en el metabolismo glucídico y lipídico, ya que pueden actuar, directa o indirectamente, como reguladores de la homeostasis²³ mediante su interacción con los factores de transcripción, también denominados receptores de membrana nuclear. Los más conocidos son los receptores activados por proliferadores peroxisomales²⁴ (PPAR) que son sensibles a la presencia de ácidos grasos libres en el citoplasma de las células. Existen distintos tipos de PPAR: PPAR α ²⁵, PPAR δ/β ²⁶, PPAR γ ²⁷ (Mataix, 2004; Qi, *et al.*, 2008).

Los activadores de PPAR α son el AL, el DHA, el AA y el LTB₄, mientras que el PPAR β es activado solo por el AA y el DHA, en tanto que el PPAR γ solo es activado por el DHA, destaca el hecho de que el EPA no actúa como ligando del PPAR, lo cual es otra evidencia de su función solo como intermediario en la síntesis del DHA, observándose que los n-3 son más potentes que los n-6 como activadores de PPAR *in vivo* (Rodríguez-Cruz, *et al.*, 2005).

²³ Homeostasis: es el mantenimiento de la constancia del medio interno por la acción coordinada de los procesos fisiológicos (Gal B, *et al.*, 2007)

²⁴ PPAR: los receptores activados por proliferadores peroxisomales, son factores de transcripción dependientes de ligandos, pertenecientes a la familia de los receptores nucleares hormonales (RNH). (Sabán, 2012)

²⁵ PPAR α : fueron los primeros miembros identificados y se expresan en tejidos con una gran actividad metabólica.

²⁶ PPAR δ/β : se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, especialmente en el músculo esquelético, el intestino, la placenta y el cerebro, y es en este último tejido donde adquieren mayor importancia al ser la isoforma predominante.

²⁷ PPAR γ : se expresan sobre todo en el tejido graso y controla la expresión de genes implicados en la diferenciación celular (especialmente de los adipocitos), así como en el control de la utilización metabólica de la glucosa. (Sabán, 2012)

El efecto de los AGI como ligandos de PPAR podría estar vinculado con numerosas funciones bioquímicas de estos ácidos grasos aún desconocidas. La activación del PPAR α estimula la oxidación de ácidos grasos en tejidos que se caracterizan por su alta utilización de ácidos grasos como sustratos energéticos (hígado, corazón, riñones, tejido adiposo pardo), y la falta de estimulación de PPAR α , produce una disminución de la β -oxidación mitocondrial, así como de la β -oxidación peroxisomal, generando que aumente la disponibilidad de ácidos grasos para depósito, así como el impedimento de la formación de ácidos grasos de cadena larga, en particular de DHA (Gil, 2010).

Cuando los ácidos grasos interaccionan con los PPAR γ , éstos se activan y forman un heterodímero con otro receptor nuclear, el receptor retinoico X (RXR), que se une a un elemento de respuesta (PPRE) en la molécula de ADN. Mediante este mecanismo de regulación génica, se estimula la expresión de genes que codifican proteínas para la oxidación de los ácidos grasos. Al parecer PPAR γ -1 y PPAR γ -2 controlan la expresión de la acetil-CoA sintetasa y de proteínas relacionadas con la unión y el transporte de los ácidos grasos (Mataix, 2004).

También se sabe que el PPAR γ regula la diferenciación de las células precursoras de los adipocitos²⁸ y favorece la acumulación de triglicéridos en los adipocitos maduros. Se ha propuesto que sólo los efectos estimulantes de la transcripción de genes producida por los AGI es mediada a través de los PPAR. Los efectos inhibidores de la transcripción ejercidos por los AGI serían PPAR-independientes. Esto significa que podrían existir factores específicos de regulación, para producir la inhibición de la transcripción por los AGI, diferentes de los PPAR. Incluso, se postula que el ligando o los ligandos de los PPAR no sería los AGI como tales, sino algunos metabolitos de éstos, como los eicosanoides. El efecto inhibitorio de la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos que producen los AGI de las series n-3 es regulado por prostaglandinas que no utilizan los PPAR como factores de regulación de la expresión génica. Sin embargo, la

²⁸ Adipocito: Célula formada casi enteramente por grasa (Kent M, 2003)

falta de estímulos sobre PPAR γ disminuye el efecto inhibitor de este factor transcripcional sobre la adipogénesis, con lo cual se produce el efecto contrario, un aumento de la adipogénesis. De cualquier forma, este es un campo aún desconocido.

Como consecuencia del desequilibrio en el aporte de AGI, se modifica la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas celulares, ya que la menor disponibilidad de AA, EPA o DHA produciría cambios en la respuesta de receptores y enzimas cuya actividad está asociada a las membranas. Estas modificaciones a nivel molecular tienen su expresión en estados metabólicos alterados, como es el aumento de la resistencia a la insulina, lo cual, a su vez, redundaría en un mayor riesgo de enfermedades como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las dislipidemias (Gil, 2010).

3.6.11 Otros efectos

Las prostaglandinas de las series E y F, así como el TXA₂, contraen la musculatura uterina, de hecho, estas prostaglandinas son inductoras del parto y pueden utilizarse en el aborto terapéutico.

En el riñón, la PGE₂ y la PGI₂ disminuyen la resistencia vascular y aumentan el flujo sanguíneo renal. Además, la PGE₂, inhibe la reabsorción de cloruro de sodio en los tubos colectores corticales, dificulta la acción de la hormona antidiurética y estimula la liberación de renina, aquí TXA₂ actúa como vasoconstrictor (Gil, 2010).

En el sistema endocrino, las prostaglandinas de la serie E ejercen multitud de acciones sobre el mismo, destacándose el estímulo sobre la producción de ACTH²⁹, la hormona de crecimiento, las gonadotropinas y la prolactina, así como la inhibición de la secreción de insulina.

²⁹ ACTH, hormona adenocorticotrópica, es producida por la hipófisis y estimula la corteza suprarrenal, donde se secretan los glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y donde se producen andrógenos. (Guyton, 1998)

En cuanto a las enfermedades de los huesos, los estudios en animales han demostrado que la ingestión de n-3 puede influir en la formación de los huesos y la reabsorción ósea (Mataix, 2004).

3.7 Carencia

Desde 1929, el matrimonio Burr, identificó lesiones en la piel y en la cola de las ratas a causa de la deficiencia en AGI, lo que dio la pauta para investigar estos ácidos grasos. Al ser el DHA y EPA los principales componentes de las membranas del cerebro y la retina, cuando están ausentes se observan alteraciones en la función ocular y neurológica, además de hiperlipidemia e hipercoagulación (Mora, 2002).

Los efectos carenciales de los AGI, en particular del AL, se observan principalmente en los recién nacidos y los lactantes, etapas en las que se tienen elevados requerimientos de estos ácidos grasos, que se manifiestan, entre otros signos, por una piel seca y escamosa, pudiendo llegar a presentar un crecimiento raquíptico. De esta misma forma, en adultos se presenta piel escamosa, alopecia y deficiencias en la curación de heridas en pacientes con nutrición paraenteral exenta de grasa (Gil, 2010).

En la deficiencia de AGI hay un aumento en la proliferación de las células de la epidermis, con pérdida muy definida de impermeabilidad al agua, el incremento de la actividad metabólica, la formación de queratinocitos anormales y aumento notable de los ésteres de esteroides. Las anomalías observadas inicialmente en la piel de ratas y cobayas con deficiencia de AGI se constataron con posterioridad en lactantes alimentados con fórmulas artificiales, deficientes en estos ácidos grasos. Por otra parte, los adultos con síndromes de mala absorción de grasas, o alimentados mediante una nutrición parenteral libre de estos ácidos, desarrollan lesiones típicas en la piel que se revierten con la ingesta de AL.

El AGPI-CL más abundante en la piel es el AL, cuya función principal es el mantenimiento de la barrera epidérmica al agua, la alteración de esta barrera es una de las mayores anomalías en la deficiencia cutánea de ácidos grasos (Mataix, 2004).

3.8 Toxicidad

No hay datos en relación a la toxicidad de los AGI, pero algunos autores han investigado los efectos de los ácidos grasos en líneas celulares. En un estudio con monocitos, se encontró que tanto el AL, el EPA y el DHA tienen efectos negativos en la integridad de la membrana, a concentraciones de 100 $\mu\text{mol/L}$, observándose además necrosis y apoptosis en las células (Martins, *et al.*, 2006).

En la ingestión en exceso, se ha observado que cuando el consumo de AL es mayor a 7.5 %, se aumenta el riesgo de litiasis biliar³⁰, comprometiendo la respuesta inmune, sobre todo en ancianos. Al mismo tiempo que conlleva al favorecimiento de ciertos tipos de cáncer. Es por ello que se recomienda que la ingesta de AL y AA no supere el 10 % del consumo energético.

En los efectos negativos de ALA se presenta una disminución de la capacidad agregante de las plaquetas, derivándose en un mayor tiempo de sangrado, una disminución de la respuesta inflamatoria y posiblemente un aumento de la peroxidación de grasas (Moreno, 2000).

Otros efectos adversos de los n-3, se observan cuando se supera la dosis de 3.5 g diarios, generándose riesgo de hemorragias, y se tienen riesgos de alteraciones indeseadas del metabolismo de la glucosa y del colesterol, al consumir dosis superiores a los 4.5 g diarios (García F, 2007).

³⁰ La litiasis biliar o colelitiasis, es comúnmente conocida como cálculos biliares (Saez, 2009)

3.9 Enfermedades generadas por alteraciones en la síntesis de los derivados metabólicos de los Ácidos Grasos Indispensables

La síntesis de n-3 se ve seriamente disminuida en enfermedades genéticas que afectan la funcionalidad de los peroxisomas, como es el caso del Síndrome de Zellweger de origen neonatal, y de la adrenoleucodistrofia y la adrenomieloneuropatía, de aparición más tardía (Gil, 2010)

Los niños con el síndrome de Zellweger tienen una profunda carencia de DHA y síntomas que pueden atribuirse a los niveles extremadamente bajos de DHA. Estos niños parecen tener un defecto metabólico en la biosíntesis de DHA, que no ha sido totalmente dilucidado (Martínez, *et al.*, 2010).

En estas enfermedades, todas ellas mortales a corta edad, se produce una acumulación de n-3 en el plasma y los tejidos, particularmente en el tejido nervioso, además de una reducción importante del contenido de DHA cerebral.

El origen de estas enfermedades se debe a la incapacidad del peroxisoma para realizar la β -oxidación para obtener el DHA. El tratamiento de estos pacientes con DHA produce una disminución del progresivo daño neurológico que los afecta, aunque no revierte el daño.

En la enfermedad de Refsum, la formación de DHA a nivel peroxisomal no está alterada, pero se encuentra disminuida la oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga (Gil, 2010).

3.10 Estabilidad molecular en productos alimenticios

La oxidación es el mayor problema asociado con la estabilidad de las grasas y aceites (Chow, 2007).

Este proceso, comprende tres pasos generales: iniciación, propagación y terminación. La primera etapa comienza con la sustracción de un hidrógeno del ácido graso para formar un radical conocido como radical alquilo ($L\cdot$), una vez formado el radical libre se estabiliza por deslocalización a través de los dobles enlaces, dando como resultado un doble enlace móvil, que en el caso de los ácidos grasos poliinsaturados conduce a la formación de dobles enlaces conjugados.

La influencia de la temperatura en la producción de compuesto de oxidación es grandes, en general, al aumentar la temperatura, se aceleran todas las reacciones implicadas en el desarrollo de la oxidación, por lo que la cantidad de compuestos obtenidos es mucho mayor a temperaturas elevadas.

Por las dobles insaturaciones, el AL es más susceptible a la oxidación que el AO, a medida que aumenta el número de dobles enlaces en los ácidos grasos poliinsaturados, crecen también los carbonos metilénicos, y, con ellos, la posiciones desde las que puede sustraerse hidrogeno. Por ejemplo, el AL tiene un carbono metilénico, en tanto que el ALA tiene dos y el AA tiene tres. En la mayor parte de los casos las velocidades de oxidación se duplican por cada carbono metilénico adicional. Así, el ALA se oxida dos veces más rápido que el AL y el AA dos veces más rápido que el AL (Fennema, 2010).

3.11 Adición a alimentos

En la producción de alimentos se han realizado esfuerzos para desarrollar productos funcionales y nutracéuticos que incluyan n-6 y n-3. Una alternativa para incrementar el consumo de AGI sería complementar alimentos diarios, como la margarina, los huevos y sus productos, pastas, salsas, jugos, carne, leche y sus derivados (Gil, 2010).

Para mejorar la imagen negativa de los alimentos de origen animal, en los últimos 30 años se han desarrollado estrategias para modificar el perfil de AG de la leche, carne y huevo. Se ha incorporado nuevas fuentes de grasa en las dietas de los animales, modificándose el perfil de AG convencional, obteniendo un mayor contenido de AGPIs, sin afectar las características sensoriales de los productos finales (Woods, *et al.*, 2005).

Buscando alternativas se ha experimentado a través de la modificación del alimento de las vacas, al adicionar linaza y harinas de pescado en la dieta de los animales, observándose efectos diversos en la producción y calidad de la leche. Se produce una reducción del contenido de ácidos grasos saturados y un aumento de AGPIs como el DHA, sin embargo también se observa disminución en la ingesta de alimentos por parte de los animales, lo que propicia baja en la producción de leche hasta en un 7% (Coronado y Vega, 2010).

Al utilizar 15% de aceite de pescado o aceite de linaza (5%, 10% o 15%) en las raciones dietéticas de las gallinas, se obtuvo un aumento de n-3 del 2% al 7%, obteniéndose en el grupo control un contenido del 1.2%, y al realizar el análisis sensorial no se encontró rechazo en el sabor (Lewis, 2000).

Se han encontrado problemas técnicos relacionados con la adición de los AGPI-CL a diferentes matrices alimentarias debido a su alta susceptibilidad a procesos oxidativos, así como su alta inestabilidad térmica. Lo anterior ha llevado a desarrollar otras opciones, como son los productos microencapsulados, con la finalidad de proporcionar una adecuada protección contra la oxidación, facilitando la adición de estos ácidos grasos a productos en polvo como fórmulas lácteas, leches reconstituibles, alimentos infantiles y para la tercera edad, entre otras. En algunos productos se han utilizado antioxidantes como carotenoides y flavonoles que han facilitado la estabilización de la oxidación de estos productos. Obviamente, los productos que contienen altas cantidades tanto de n-6 como de n-3 no son adecuados para ser utilizados en procesos de fritura. Una alternativa

tecnológica de reciente desarrollo es la preparación de monoglicéridos cuya principal característica es que son emulsionables y emulsionantes, por lo que pueden agregar fácilmente a productos en base acuosa como las bebidas, los jugos y las mermeladas (Gil, 2010).

En México algunas empresas se han interesado por presentar productos adicionados con AGI. Actualmente en el mercado se tienen productos como pan, barras, leche y huevo, que de acuerdo a la información presentada en la etiqueta, están adicionados con n-3. Asimismo se encuentran varias marcas de aceite comestible, y en el caso de suplementes alimenticios hay capsulas y polvos en diferentes marcas (Coronado y Vega, 2010).

3.12 Consumo Actual

La modificación de los hábitos alimentarios ha llevado a un cambio en el consumo de los ácidos grasos. En los últimos 100 años, se ha aumentado la ingestión de n-6 y se ha disminuido el consumo de n-3. Esto ha dado lugar a un desequilibrio en la relación n-6/n-3, distinta de la proporción original 1:1 que tenían los seres humanos en el pasado (Simopoulos, 2003).

El consumo de n-6 en las poblaciones occidentales es de 20 a 25 veces mayor que el consumo de los n-3. Esto se debe principalmente a la abundancia en la dieta de AL, presente en cantidades elevadas en algunos aceites como de girasol y de maíz. Por el contrario, la ingestión de ALA existente en las hojas de las verduras y en el aceite de soya, es relativamente baja. Por otra parte, la ingesta de AA y EPA, que se encuentran en la carne y el pescado, respectivamente, suelen ser muy bajas en comparación con la ingesta de AL (Simopoulos, 2010).

Tan sólo en las poblaciones mediterráneas, el consumo de AO debido al aceite de oliva y el de n-3, debido a la ingesta relativamente elevada de pescado, es muy superior al del resto de los países occidentales (Mataix, 2004).

En la actualidad, la dieta occidental tiene un contenido energético significativo en forma de grasas, por arriba del 30-35 % recomendado con respecto al consumo total de energía. En concreto, la dieta se caracteriza por una alta proporción de grasas saturadas (>10 %), rica en n-6 y baja en n-3, lo que resulta una relación n-6:n-3 en el rango de 20-30:1; además, el aumento de ácidos grasos *trans* en la dieta también ha sido importante (Gómez, *et al.*, 2011).

La estimación aproximada del consumo de ácidos grasos n-3 en Europa es 0.1-0.5 g por día. Estas cifras son altas en comparación con la ingesta estimada de DHA y EPA en los Estados Unidos que es de 0.1 a 0.2 g por día, pero baja en comparación con los datos correspondientes a Japón en donde se consumen hasta 2 g por día, debido a que el pescado es de los alimentos más frecuentes en la dieta, estos datos se basan principalmente en la información obtenida del consumo de alimentos y del análisis proximal de las dietas (Mataix, 2004).

En México, debido a la falta de generación de información, no se tiene ningún estimado del consumo de AGI en la dieta de la población.

3.13 Requerimientos

En el período gestacional el requerimiento de DHA es importante por parte del feto, sobre todo durante el último tercio del embarazo, debido al desarrollo del tejido nervioso. Se sugiere que la madre reciba, como mínimo 300 mg/día de DHA, ya que el feto capta 50-60mg/día de n-3 durante este tiempo (Gil, 2010).

En los recién nacidos, que reciben lactancia materna, satisfacen adecuadamente sus requerimientos de AGI, ya que la leche materna representa la única fuente exógena de AGPI-CL, la cual en promedio aporta, 0.5 % a 0.8 % de AA y de 0.2 % a 0.4 % de DHA. Aunque la Academia Americana de Pediatría recomienda que las fórmulas infantiles proporcionen el 2.7 % de energía como mínimo en forma de AL y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología

y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) propone que ese aporte este entre 4.5 % y 10.8 % la ingesta energética total (Mataix, 2004).

3.14 Recomendaciones de ingesta

En la actualidad, existen una serie de recomendaciones sobre el consumo de ácidos grasos n-3, desarrolladas por las sociedades científicas y organizaciones nacionales e internacionales, aunque aún no hay pruebas suficientes para establecer una dosis máxima de n-3 y n-6. Algunos de los expertos de la salud no recomiendan que la gente consuma suplementos de aceite de pescado, sino que coma pescado de dos a tres porciones por semana, con un aporte promedio por ración de 200-500 mg de EPA+DHA (Moreno, 2000).

En muchos países se han establecido diferentes recomendaciones de ingesta diaria para adultos; por ejemplo, en Francia entre EPA y DHA se debe consumir 0.500 g y en Noruega 2.1 g. En cuanto a las organizaciones internacionales, la OMS recomienda el consumo diario de entre 0.3-0.5 g de DHA y EPA, mientras que la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) aboga por 0.500 g, y el Tratado del Atlántico Norte (OTAN) recomienda 0.800 g, la Fundación Británica de Nutrición: 1.250 g y el Consejo de Salud de los Países Bajos: 0.450 g (EFSA, 2010; Gómez, *et al.*, 2011).

Tabla 10. Recomendaciones de ingesta diaria para adultos

País u organización	Recomendación de ingesta (g de EPA+DHA)
Francia	0.500
Noruega	2.1
OMS	0.3- 0.5
ISSFAL	0.500
OTAN	0.800
Fundación Británica de Nutrición	1.250
Consejo de Salud de los Países Bajos	0.450

Fuente: EFSA, 2010; Gómez, *et al.*, 2011

Es de resaltar que en Estado Unidos aun no se establece una ingesta diaria recomendada para su población, pero el Instituto de Medicina (IOM), declaran una necesidad urgente de establecer el IDR para el EPA y DHA, sin embargo se requiere más información de la ingesta de EPA y DHA para reducir las enfermedades crónicas (Flock *et al.*, 2013)

Los vegetarianos absolutos deben cuidar su ingesta de ALA, ya que este ácido graso sólo es aportado en pequeñas cantidades por algunos vegetales, por lo que el aporte de ALA puede ser compensado con el consumo de pequeñas cantidades de aceite de soya, canola o linaza.

En cuanto a personas con diversos padecimientos, la recomendación de la American Heart Association (AHA) es que los pacientes con enfermedad coronaria sugieren consumir 1 g de EPA + DHA al día, mientras que para los pacientes con hipertrigliceridemia recomiendan consumir diariamente 2 g a 4 g de EPA mas DHA, además una publicación reciente de la European Food Safety Authority (EFSA) se sugiere consumir 3 g por día de EPA mas DHA para reducir la presión arterial (Gómez, *et al.*, 2011).

La proporción de AL en relación con n-3 debe oscilar entre 5:1 o 10:1; para conseguir esta relación el consumo diario de n-3 debe ser de 1 a 1.5 g, este mayor consumo de n-3, puede provenir de cambios en la dieta, aumentando el consumo de pescados o bien del aporte de suplementos de estos ácidos grasos (Simopoulos, 2002).

4 CONCLUSIONES

El presente trabajo tuvo como finalidad mostrar información referente a los ácidos grasos indispensables, los ácidos linoleico y linolénico, ya que son esenciales para el funcionamiento del cuerpo humano, los datos se obtuvieron de diversos artículos de divulgación científica y libros, encontrándose:

- **A nivel de respuesta anti-inflamatoria:** el EPA y el DHA inhiben la liberación de citoquinas, por lo que pueden disminuir la inflamación, debido a la formación de eicosanoides antiinflamatorios.
- **Dislipidemias:** se ha demostrado que los AG n-3, disminuyen la hipertrigliceridemia, y disminuyen la concentración de LDL y VLDL,
- **A nivel de sistema cardiovascular:** se ha encontrado efectos benéficos en la ingestión de EPA y DHA, utilizados en la prevención y tratamiento de las EVC, observándose disminución en enfermedad coronaria, paro cardíaco y muerte súbita.
- **A nivel de sistema gastrointestinal:** las prostaglandinas de la serie E aumentan la secreción de mucosa en el intestino delgado y estimulan la motilidad intestinal.
- **A nivel de sistema respiratorio:** los AG n-3 pueden modular la actividad inflamatoria, por lo que son usados en el tratamiento de pacientes con asma bronquial,
- **A nivel de sistema nervioso central:** los AGPI permiten a las membranas celulares desarrollar con flexibilidad y fluidez la transmisión de señales entre las neuronas. Se ha demostrado en pacientes con Alzheimer, Huntington, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica, que en la ingesta de DHA se disminuyen considerablemente los síntomas neurodegenerativos de estas enfermedades.
- **Acción anti cancerígena:** Se ha demostrado que el DHA y EPA reducen la inflamación y ejercen efectos antiproliferativos en cáncer de mama, colón, próstata, hígado y páncreas.

- **Expresión génica:** los AG n-6 y n-3 son importantes mediadores de la expresión de los genes implicados en el metabolismo glucídico y lipídico, actuando como reguladores de la homeostasis.

Existen una serie de recomendaciones sobre el consumo de AGI, desarrolladas por sociedades científicas y organizaciones internacionales, pero en México no se tienen los datos sobre el consumo de los AGI, ni se ha establecido el IDR.

5 BIBLIOGRAFIA

- Almqvist C, Garden F, Xuan W, Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119 (6): 1438-44.
- Aranceta J, Delgado A, Clinicas Españolas de Nutrición, Vol II, Nutrición Infantil, Elsevier, España, 2007, pp 85-90
- Arnaiz-Villena A, Regueiro J, López C, Inmunología, Editorial Complutense, España, 1995, pp 171
- Badui, S, Química de alimentos, Editorial Pearson Addison Wesley, México 2006, pp: 282-297
- Balazó J, Ricart E, Enfermedad inflamatoria intestinal, Marge Medical Books, España, 2006
- Bartholow R, A practical treatise on materia medica and therapeutics, General Books, 2005, pp 117
- Bravo Díaz L, Farmacognosia Especial, Elsevier, España, 2003, pp 237-239
- Brown J, Isaacs J, Krinke UB, Murtaugh M, Sharbaugh C, Stang J, Wooldridge N, Nutrición en las diferentes etapas de la vida, 2ª edición, Editorial MC Graw Hill, Estados Unidos, 2006, pp: 8-15
- Cabre E, Gassull M, Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency in Liver Diseases: Pathophysiological and Clinical Significance. *Nutrition* 1996 ; 12: 553-558
- Cabrero L, Saldivar D, Cabrillo E, Obstetricia y medicina materna-fetal, Ed Médica Panamericana, España, 2007, pp 366
- Cardinali D, Neurociencia aplicada, Editorial Medica Panamericana, Argentina, 2007
- Cervera R, Jiménez Alonso J, Avances en lupus eritematoso sistémico, Marge Medical Books, España, 2008
- Chow C, Fatty acids in foods and their health implications, CRC Press, 3rd edition, USA, 2007, pp 717-720
- Colangelo L, He K, Whooley M, Daviglius M, Liu K, Higher dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition* 2009;25; 1011–1019
- Coronado M, Vega y León S, Acidos Grasos Omega-3 y Omega-6: Biosíntesis, Nutrición y Salud, Serie Académicos, Universidad Autónoma Metropolitana, 2010, num 99

- Coronado M, Vega y León S, Gutiérrez R, García B, Díaz G, Los ácidos grasos, omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud, *Revista de educación bioquímica*, 25(3): 72-79, 2006
- Das U, Influence of polyunsaturated fatty acids and their metabolites on stem cell biology. *Nutrition*, 2011; 27: 21–25
- Devlin T, Bioquímica, 4ª Edición, Editorial Reverte, España, 2004, pp 748-750
- Dijkstra A, Hamilton R, Hamm W, Trans fatty acids, Blackwell Publishing, Reino Unido, 2008, pp 40-45
- Diniz Y, Cicogna A, Padovani C, Santana L, Faine L, Novelli E, Diets Rich in Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids: Metabolic Shifting and Cardiac Health. *Nutrition*.2004; 20, 2: 2004
- Duran M, Farmacología para fisioterapeutas, Editorial Médica Panamericana Madrid, España, 2008, pp 74
- European Food Safety Authority (EFSA), Recomendations for intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults. 2010.
- FAO/OMS, Grasas y Aceites en la nutrición humana, 1997
- Fennema O, Química de los alimentos, 3ra Edición, Editorial Acribia, España, 2010, pp 186-197
- Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM, Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake, *Nutrition Reviews*, 2013 Oct;71(10): 692-707
- Fonollá J, López-Huertas E, Machado FJ, Molina D, Álvarez I, Mármol E, Navas M, Palacín E, García-Valls MJ, Remón B, Boza JJ, Martí JL, Milk enriched with “healthy fatty acids” improves cardiovascular risk markers and nutritional status in human volunteers. *Nutrition* 2009; 25; 408–414
- Gal B, Lopez M, Martin AJ, Prieta J, Bases de la fisiología, 2ª Edición, Editorial Tebar, 2001, pp19
- García F, Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga en la nutrición clínica, *Nutrición Clínica en Medicina*, 2007; 1(3): 203-218
- García M, Sanmartín R, Cañete JD, Alarcon GS, Avances en artritis reumatoide, Editorial Springer, España, 2000
- Gil A, Tratado de Nutrición tomo 1 Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2da edición, editorial médica panamericana 2010, pp 305-320

- Gómez C, Bermejo L, Loria K, Importance of a balance omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendation, *Nutrición Hospitalaria*, 2011; 26; 2
- Granados S, Quiles JL, Gil A, Ramirez-Tortosa MC, Lípidos de la Dieta y Cáncer, *Nutrición Hospitalaria*, 2006; 21; Supl 2: 44-54
- Guyton A y Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 9ª Edición. Ed. Interamericana McGraw-Hill. Madrid, 1996
- Heidala K, Lewis N, Evans S, Boeckner L, Nutrition education intervention increases total n-3 fatty acid intakes in heart patients living in the Midwest. *Nutrition Research* 2007; 27: 33– 37
- Hernández M. Sastre A. Tratado de nutrición Editorial Díaz de Santos, 1999, Madrid España, pp 582
- Huang T, Zheng J, Chen Y, Yang B, Wahlqvist ML, Li D, High consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma homocysteine: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials, *Nutrition* (2011), doi:10.1016/j.nut.2010.12.011
- Ibrahim A, Mbodji K, Hassan A, Aziz M, Boukhettala N, Coeffier M, Savoye G, Dechelotte P, Marion-Letellier R, Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium. *Clinical Nutrition*, 2011, doi:10.1016/j.clnu.2011.05.002
- Kent M, Diccionario Oxford de medicina y ciencias del deporte, Editorial Paidotribo, España, 2003, pp 25
- Koch T, Heller A, Benefits of n-3 fatty acids in parenteral nutrition. *Clinical Nutrition Supplements*. 2005 ;1: 17–24
- Koolman, Röhm Bioquímica, texto y atlas, 3ra edición, Editorial panamericana, 2004, Madrid, España, p. 390
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement: Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Feb; 23(2): e20-e30
- Kumar V, Aster J, Fausto N, Abbas A, Patología estructural y funcional, 8ª edición, Elsevier, España, 2010, pp 44
- Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A, Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American Journal for clinical nutrition*, 2004 Jun;79(6):935-45

- Leitzmann M, Stampfer M, Michaud D, Augustsson K, Colditz G, Willett W, Giovannucci E, Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer, *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:204 –16.
- Lewis N, Seburg S, Flanagan N, Enriched eggs as a source of n-3 polyunsaturated fatty acids for human. *Poultry Science*, 79, pp971-974
- López B, Romero D, Terapia ocupacional aplicada al daño cerebral adquirido, Editorial Médica Panamericana, Madrid España, 2010, pp 241
- Lorigeril M, Salen P, Alpha-linolenic acid and coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2004;14:162-169
- Martínez J, García P, Nutrición Humana, Editorial Universidad Politécnica de Valencia, España, 2006, pp 141
- Martinez M, Ichaso N, Setien F, Durany N, Qiu X, Roesler W, The Δ 4-desaturation pathway for DHA biosynthesis is operative in the human species: differences between normal controls and children with the Zellweger syndrome, *Lipids in Health and Disease*, 2010: 9:98
- Martins de Lima T, Cury-Boaventura M, Giannoco G, Nunes M, Curi R, Comparative toxicity of fatty acids on a macrophAGE cell line (J774), *Clinical Science*, 2006, III: 307-317
- Mataix J, Gil A, Libro blanco de los n-3, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud, Editorial médica panamericana, España 2004.
- McMurry J, Química Orgánica, 7ª Edición, Cengage Learning, México, 2008, pp 1069
- Mesa M, Aquilera C, Gil A, Importance of lipids in the nutritional treatment of inflammatory diseases, *Nutrición Hospitalaria*, España; 21 supl 2
- Milei J, Forcada P, Fraga CG, Grana DR, Tritto I, Jannelli G, Chiariello M, Ambrosio G, Lipoperoxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperfusión miocárdica, *Revista argentina de Cardiología*, ene/feb 2006:74 ;1
- Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga J, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, Fat and fish intake and asthma in Japanese Women; baeline data from the Osaka maternal and child health study, *International Journal of Tuberculosis and lung disease*, 2007, Jan; 11 (1): 103-109

- Mora R, Soporte nutricional especial, 3ra edición, Editorial Panamericana, 2002, Colombia, p. 139
- Morales J, Valenzuela R, González D, González M, Tapia G, Sanhueza J, Valenzuela A; New dietary sources of alpha-linoleic: a critica view; *Revista chilena de nutrición*; 2012; 39 (3): 79-87
- Moreno R, Nutrición y dietética para tecnólogos de alimentos, editorial Díaz de Santos, Madrid, España, 2000, pp: 70-77
- Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V, Bioquímica de Harper, 16 edición, Edición Manual Moderno, México, 2007
- Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K, Dietary Supplementation with fish oil rich in n-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma, *European Respiratory Journal*, 2000; 16: 861-865
- Nelson D, Cox M, Principios de Bioquímica Lehninger, 4ª Edición, Editorial Omega, 2005, pp 633
- Nudelman N, Química Sustentable, Universidad Nacional del Litoral, Argentina, 2004,
- O'Sullivan T, Ambrosini G, Beilin L, Mori T, Oddy W, Dietary intake and food sources of fatty acids in Australian adolescents, *Nutrition* , 2011; 27:153–159
- Odent M, La salud y los ácidos grasos esenciales, Editorial Urano, Barcelona, España, 1990
- Olza J, Mesa M, Aguilera CM, Moreno-Torres R, Jiménez A, Pérez de la Cruz A, Gil A, Influence of an eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid-enriched enteral nutrition formula on plasma fatty acid composition and biomarkers of insulin resistance in the elderly, *Clinical Nutrition*, 2010;29:31–37.
- Oxford University Press, Diccionario Medicina, Versión en español, Editorial Complutense, España, 2001, pp 253
- Poudel-Tandukara K, Nanria A, Matsushitaa Y, Sasakib S, Ohtac M, Satod M, Mizoue T, Dietary intakes of α -linolenic and linoleic acids are inversely associated with serum C-reactive protein levels among Japanese men , *Nutrition Research*, 2009; 29: 363–370
- Qi K, Fan C, Jiang J, Zhu H, Jiao H, Meng Q, Deckelbaum RJ, N-3 fatty acid containing diets decrease plasma triglyceride concentrations in mice by reducing endogenous triglyceride synthesis and enhancing the blood clearance of triglyceride-rich particles, *Clinical Nutrition*, 2008; 27: 424-430

- Ramel A, Martinez J, Kiely M, Bandarra N, Thorsdottir I, Moderate consumption of fatty fish reduces diastolic blood pressure in overweight and obese European young adults during energy restriction, *Nutrition*, 2010; 26: 168–174
- Riella M, Martins C, Nutrición Riñon, Editorial Panamericana, España, 2007, pp115
- Rodríguez-Cruz M, Tovar A, del Prado M, Torres N, Mecanismos Moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud, *Revista de Investigación Clínica*, Mayo-Junio 2005; 57(3): 457-472
- Roynettea C, Calderb P, Dupertuisa Y, Picharda C, n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clinical Nutrition*, 2004; 23: 139–151
- Sabán J, Los receptores nucleares PPAR, Editorial Díaz de Santos, España, 2012, pp 179
- Saez LR, Tratamientos de enfermedades digestivas, Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2009, pp 297
- Salfate T, Ácidos Grasos Omega-3 y Omega-6 en las raciones alimenticias del programa de alimentación escolar de de la JUNAE. Universidad Austral de Chile, 2006, pp 9
- Saunders W, Diccionario Enciclopédico de Enfermería, Editorial Médica Panamericana, 5ª Edición, Argentina, 1996, pp 80
- Secretaria de Salud, Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria, Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad, México, 2010
- Sengupta A, Ghosh M, Hypolipidemic effect of mustard oil enriched with medium chain fatty acid and polyunsaturated fatty acid. *Nutrition* (2011), doi:10.1016/j.nut.2011.01.010
- Simopoulos A, Cleland L, omega-6/omega-3 essential fatty acids ratio: the scientific evidence, *World Review of Nutrition and Dietetics*, 2003; 92: 1-13
- Simopoulos A, Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects, *World review of nutrition and dietetics* , 2009; 99: 1-16
- Simopoulos A, The importance of the omega 6/omega 3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases, *Experimental Biology and Medicine*, 2008, 233: 674-688
- Simopoulos A, The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002: 56; 8: 365-379
- Simopoulos AP, Nutrigenetics/Nutrigenomics, *Annual Review of Public Health*. 2010;31:53-68.

- Studholme, A.L., D.B. Packer, P.L. Berrien, D.L. Johnson, C.A. Zetlin and W.W. Morse, Atlantic mackerel, *Scomber scombrus*, life history and habitat characteristics. National Oceanic and Atmospheric Administration Tech. Memo. 1999. NMFS-NE-141, 35 p.
- Valenzuela A, Morgado N, Fats and oils in the human nutrition: an historical overview, *Revista Chilena de Nutrición*, Agosto 2005: 32; 2
- Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A, Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas, *Revista Chilena de nutrición*, 2011; 38 (3): 356-367
- Vázquez D, Diccionario de Enfermería, Editorial complutense, España, 2006, pp 119
- Velásquez G, Fundamentos de alimentación saludable, Universidad de Antioquia, Colombia, 2006, pp 47-49
- Wade L, Química orgánica, 5ª edición, Pearson Educación, México, 2004,
- Welsch U, Histología, 2ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2009, pp 183
- Wendela M, Rössela T, Bergmannb S, Ottoa S, Ragallera M, Zimmermannc T, Konopkec R, Kocha T, Hellera AR, Impact of total parenteral nutrition including omega-3 fatty acids on the regulation of plasma lipoproteins and glycemic control after major abdominal surgery, *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2007; 2: e103–e110
- Woods VB, Forbes E, Easson DL, Fearon AM, Dietary sources of *unsaturated fatty acids* for animals and their subsequent availability in milk, meat and eggs. Hillsborough Agri-food and biosciences Institute (AFBI). *Global research unit. Occasional publication*, 4, p 95.