

**Jean-Michel Lecerf** es profesor del Instituto Pasteur de Lille, donde dirige el Servicio de Nutrición. También es asesor del Centro Hospitalario Regional Universitario de Lille, en el Servicio de Medicina Interna.



**Sylvie Vancassel** investiga en la Unidad de Nutrición y Regulación Lipídica de las Funciones Cerebrales del Instituto Nacional de Investigación Agronómica de Jouy-en-Josas en Francia.



NUTRICIÓN

# Los ácidos grasos y la salud

Omnipresentes en el organismo, los ácidos grasos omega 3 y omega 6 son indispensables. Una alimentación variada y rica en pescado asegura un aporte suficiente de estos compuestos. Se está estudiando su uso terapéutico para combatir ciertas formas de depresión

*Jean-Michel Lecerf y Sylvie Vancassel*

**Una alimentación variada** garantiza un aporte suficiente de ácidos grasos esenciales, sustancias indispensables para el buen funcionamiento del organismo y que este no sintetiza. El pescado azul es particularmente rico en ácidos grasos polinsaturados omega 3.

## EN SÍNTESIS

**El ácido alfa-linoleico** y el ácido linoleico, principales moléculas de los omega 6 y omega 3, respectivamente, son indispensables para el organismo.

**El organismo no los sintetiza**, de modo que deben suministrarse con los alimentos, en especial, los aceites vegetales y el pescado. Con una alimentación variada no se observan carencias de ácidos grasos.

**El ácido eicosapentaenoico** y el ácido docosahexaenoico resultan necesarios para el buen funcionamiento del cerebro. Un aporte elevado de omega 3 aliviaría la depresión en algunas personas.



**L**OS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y 6 SE HALLAN PRESENTES en todo el organismo y llevan a cabo numerosas funciones fisiológicas. De hecho, son un componente importante de las membranas celulares de todos los tejidos, por lo que desempeñan un papel estructural y funcional esencial en los sistemas nervioso, cardiovascular, hormonal e inmunitario, entre otros. Se trata también de sustancias que almacenan energía (en el tejido adiposo) y se la proporcionan al organismo, por ejemplo, durante un esfuerzo muscular.

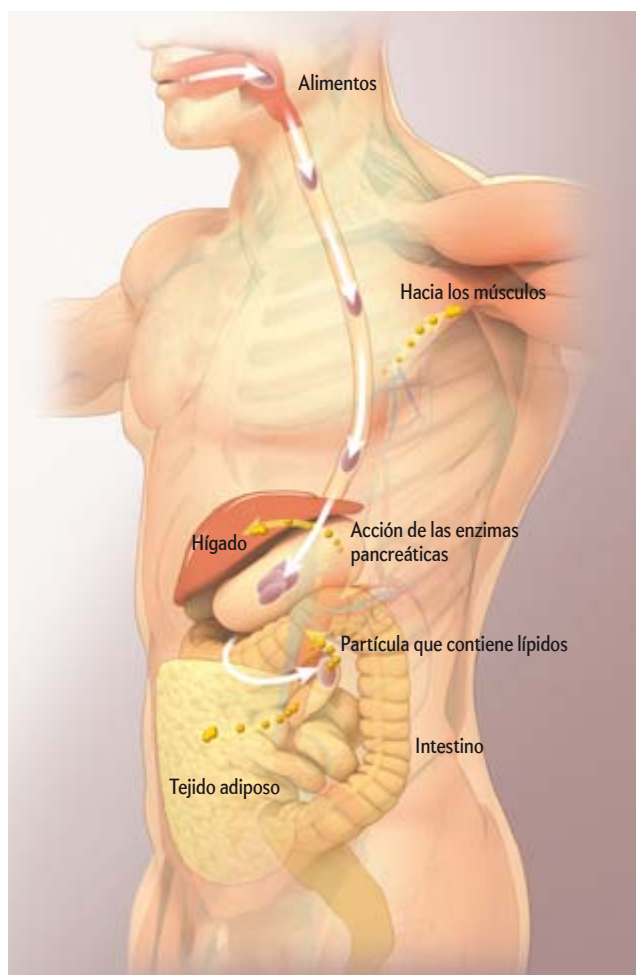
Los ácidos grasos son compuestos orgánicos constituidos por una cadena hidrocarbonada (formada por átomos de hidrógeno y de carbono) más o menos larga. Su nomenclatura se deriva del número de átomos de carbono y de dobles enlaces (no saturados) que contienen. El lugar del primer doble

enlace a partir del grupo metilo ( $\text{CH}_3-$ ) terminal define una familia: los ácidos grasos con varios enlaces no saturados (los ácidos grasos polinsaturados) cuyo primer doble enlace se sitúa en el sexto átomo de carbono de la cadena pertenecen a la familia de los omega 6; aquellos en los que ese enlace se ubica en el tercer átomo de carbono corresponden a la familia de los omega 3. Solo hay dos familias de ácidos grasos polinsaturados: los omega 6 y los omega 3. Los más importantes de ambas familias, el ácido linoleico y el ácido alfa-linoleico respectivamente, no son sintetizados por el ser humano ni por los animales, sino por las plantas: se los considera esenciales. Hay, además, ácidos grasos saturados que se obtienen a partir de la alimentación, pero también se sintetizan a partir de glúcidos o alcohol, y ácidos grasos monoinsaturados (con un solo doble enlace) procedentes de los ácidos grasos saturados y de la dieta.



La importancia del ácido linoleico se descubrió en la rata en 1929 y en la especie humana en 1958. En 1982 se demostró que el ácido alfa-linoleico resultaba esencial por sus funciones. Debido a que el organismo no lo sintetiza, debemos adquirirlo a través de la alimentación. La carencia de ácidos grasos esenciales causa trastornos cutáneos, neurológicos, de crecimiento y de reproducción. De todos modos, en los humanos dichos trastornos son muy raros porque las cantidades necesarias para garantizar estas funciones son extremadamente bajas y, por consiguiente, quedan cubiertas por la dieta. Pero incluso cuando no hay una carencia absoluta, un suministro insuficiente o en proporciones inadecuadas de los diferentes tipos de ácidos grasos puede causar desequilibrios y tener repercusiones en la salud.

Examinaremos primero las fuentes de ácidos grasos, el modo en que se metabolizan y sus funciones, en particular en el cerebro, el órgano más rico en lípidos después de tejido adiposo. De hecho, el cerebro se compone de un 60 por ciento de lípidos, sobre todo ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA), que en conjunto contribuyen a casi el 30 por ciento de los lípidos del cerebro.



**Los lípidos de los alimentos** se someten a la acción de varias enzimas, en especial del duodeno y del páncreas, lo que libera ácidos grasos. En las células intestinales, vuelven a sintetizarse triglicéridos. Estos se presentan en forma de partículas lipídicas que son transportadas por la sangre hasta los músculos, donde proporcionan energía, hasta el tejido adiposo, donde se almacenan, y hasta el hígado, donde se transforman.

Los ácidos grasos no se ingieren como tales, sino en forma de triglicéridos, una combinación de tres ácidos grasos y glicerol (un alcohol). Emulsionados con las sales biliares en el duodeno, los triglicéridos de cadena larga (con más de diez átomos de carbono) se incorporan a micelas donde se someten a la acción de enzimas pancreáticas (lipasas). Estas enzimas los hidrolizan y permiten la liberación de los ácidos grasos en el interior de las células intestinales, los enterocitos, donde vuelven a unirse en forma de triglicéridos, asimilables por el organismo gracias a otra enzima, la acil-coenzima A: colesterol O-acil-transferasa (ACAT), y se «empaquetan» con la apoproteína B48 y colesterol.

El conjunto forma grandes partículas de lipoproteínas, los quilomicrones, que transportan los lípidos alimentarios a través de la sangre hasta los tejidos que los necesitan: los músculos que producen energía, el tejido adiposo que los almacena y el hígado que los metaboliza. En el hígado, otros transportadores de lípidos, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) proporcionan en cualquier momento los ácidos grasos y el colesterol a los tejidos.

Las familias de los ácidos grasos omega 3 y omega 6 son independientes, pero no del todo. Las desaturasas, las enzimas que crean los dobles enlaces entre átomos de carbono, funcionan en ambas familias, de modo que existe una competencia metabólica entre ellas: dependiendo de la cantidad de precursores de omega 3 y omega 6 disponibles y de la afinidad de la enzima por el sustrato, se metabolizarán de manera prioritaria las moléculas de una u otra familia. Al final de la cadena de cambios bioquímicos que experimentan los ácidos grasos ingeridos, el ácido linoleico se convierte en ácido araquidónico, mientras que el ácido alfa-linoleico se transforma en ácido eicosapentaenoico (EPA) y, finalmente, en DHA: son los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPI-CL).

### ¿PARA QUÉ SIRVEN?

Todos los ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y polinsaturados) proporcionan energía y desempeñan un papel importante en la estructura de las membranas celulares, sobre todo en el cerebro, donde intervienen en la neurotransmisión. Los ácidos grasos polinsaturados omega 6 y omega 3 se concentran en los fosfolípidos de las membranas celulares, donde son liberados por una enzima de la membrana, la fosfolipasa A2. Se originan entonces varios mediadores químicos con importantes propiedades fisiológicas. El ácido araquidónico (omega 6) y el EPA (omega 3) dan lugar a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Estas moléculas intervienen en las reacciones de agregación de las plaquetas de la sangre, en los fenómenos inflamatorios y en la vasoconstricción. Además, el DHA favorece la producción de resolvinas y neuroprotectinas, otros mediadores que participan en la inmunidad y la inflamación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los distintos mediadores suelen presentar una acción antagonista, según provengan de la familia de los omega 3 o la de los omega 6. Como sucede siempre en las reacciones de ácidos grasos polinsaturados, las moléculas obtenidas y las reacciones que estas controlan dependen de sus respectivas proporciones.

El equilibrio de los omega 6 y omega 3 se determina desde las primeras etapas de la biotransformación del ácido linoleico y del ácido alfa-linoleico que, como hemos mencionado, compiten por las enzimas que los transforman. La primera etapa del proceso la lleva a cabo la enzima delta-6-desaturasa. Ahora bien, esta presenta mayor afinidad por el ácido alfa-linoleico que por

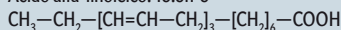
## Nomenclatura de los ácidos grasos

Los ácidos grasos son compuestos orgánicos formados por una cadena hidrocarbonada más o menos larga, cuyo número de átomos de carbono aparece en el primer elemento de la nomenclatura. El número de dobles enlaces entre dos átomos de carbono determina su grado de insaturación.

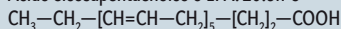
En los ácidos grasos insaturados, el lugar del primer doble enlace a partir del grupo metilo ( $\text{CH}_3-$ ) terminal se utiliza para definir la familia a la que pertenecen. Dentro de los ácidos grasos polinsaturados, los que tienen el primer doble enlace en el sexto átomo de carbono pertenecen a la familia de los omega 6; aquellos que lo tienen en el tercer átomo, a la de los omega 3.

### Omega 3

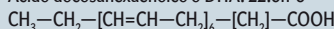
Ácido alfa-linoleico: 18:3n-3



Ácido eicosapentaenoico o EPA: 20:5n-3

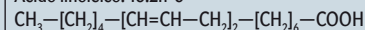


Ácido docosahexaenoico o DHA: 22:6n-3

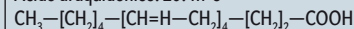


### Omega 6

Ácido linoleico: 18:2n-6



Ácido araquidónico: 20:4n-6



18:3n-3 significa que hay 18 átomos de carbono, tres dobles enlaces y que el primero de ellos se sitúa en el tercer átomo de carbono de la cadena a partir del grupo  $\text{CH}_3-$ .

el linoleico. Pero, además de la afinidad de la enzima por su sustrato, hay que tener en cuenta la cantidad de sustrato disponible. El aporte de ácido linoleico con la alimentación actual supera en gran medida al del alfa-linoleico. Así pues, el producto menos concentrado es también aquel sobre el que la enzima actúa con preferencia, y viceversa, lo que garantiza el equilibrio entre los dos.

La cadena de biosíntesis de los omega 3 y de los omega 6, así como de sus productos derivados, comprende tantos eslabones que las circunstancias fisiológicas en la que puede originarse un desequilibrio resultan múltiples. En el recién nacido, debido a la inmadurez del sistema enzimático, se produce muy poca cantidad de EPA y sobre todo de DHA; por suerte, la leche materna compensa ese déficit. Por el contrario, en las mujeres, en especial en las embarazadas, la actividad de la enzima delta-6-desaturasa responsable de la síntesis de DHA aumenta, con lo que se satisface el aporte de DHA al feto y al recién nacido.

### ¿ESENCIALES O INDISPENSABLES?

Hasta hace poco, solo se consideraban indispensables el ácido linoleico y el ácido alfa-linoleico, al no ser sintetizados por el organismo y dar lugar a numerosos derivados. En realidad, excepto en mujeres embarazadas, la bioconversión de ácido alfa-linoleico en EPA y en especial en DHA es muy inferior de lo que se pensaba, puesto que se atenúa ante un exceso de omega, un déficit de insulina, la desnutrición o el envejecimiento. Dadas las numerosas funciones del DHA y el descubrimiento de que su síntesis natural resulta a menudo insuficiente, las autoridades sanitarias lo han considerado indispensable, como los omega 3 y 6.

Precisaremos aquí la diferencia entre los ácidos grasos indispensables y los esenciales. Deberían designarse «indispensables» aquellos que el organismo no puede sintetizar por completo (los ácidos linoleico y alfa-linoleico) o de manera eficiente, como el DHA (el riesgo de déficit en EPA es inferior porque una parte del DHA se convierte de nuevo en EPA). El término «esencial» hace referencia a las funciones fundamentales que desempeñan los ácidos grasos, aunque su síntesis está asegurada por el organismo. Sin embargo, en la práctica a menudo se habla de ácidos grasos esenciales para denominar a los que son indispensables. En sentido estricto, los requisitos nutricionales solo se refieren a los indispensables desde el punto de vista de la nutrición: el ácido linoleico, el ácido alfa-linoleico y el DHA.

### PRODUCTOS QUE CONTIENEN OMEGA

Numerosos alimentos de origen animal o vegetal contienen omega. El ácido alfa-linoleico se halla en las plantas, en especial en las semillas de lino, el germen de trigo, el cáñamo, las nueces, la soja, la colza y los aceites correspondientes. Las margarinas elaboradas con esos aceites presentan ácido alfa-linoleico (3 por ciento de la fase grasa); también el chocolate. En los productos lácteos, el contenido es bajo, pero, por la cantidad que se consume de ellos, representan la primera fuente de ácido alfa-linoleico. Los huevos poseen una escasa concentración, pero esta puede aumentar si se modifica la alimentación de los pollos con plantas como el lino o con microalgas.

De hecho, en las microalgas del fitoplancton abundan los ácidos grasos omega 3, el ácido alfa-linoleico y, en especial, el EPA y el DHA, lo que puede favorecer la acumulación de DHA en los huevos de gallinas cebadas con microalgas. Sin embargo, en la alimentación humana los productos marinos siguen siendo la principal fuente de omega 3 de cadena larga. El pescado posee diferentes concentraciones de lípidos según la especie: del 20 al 30 por ciento de omega 3 del total de ácidos grasos, con proporciones variables de EPA y DHA. El de acuicultura contiene más omega 3 y mucho más omega 6 que el de captura. Pero el más rico en omega 3 es el pescado azul, sobre todo la sardina, la anchoa, la caballa, el arenque, el salmón, el fletán y el atún rojo.

Como se ha indicado, varios factores influyen en la concentración de ácidos grasos en el organismo, ya sea la edad del sujeto, su estado fisiológico o los alimentos consumidos. Se añade otro elemento importante, la biodisponibilidad, es decir, la cantidad realmente eficaz en relación con la cantidad ingerida. De este modo, el aporte de omega 3 en forma de triglicéridos [ $(-\text{CH}-\text{O}-\text{R}-\text{CO})_3$ ] resulta más eficaz que en forma de ésteres de etilo  $\text{R}-\text{COOR}$ ; a pesar de que se encuentra así en algunas cápsulas de omega 3. La biodisponibilidad de los fosfolípidos (lípidos que contienen un grupo fosfato) es aún mejor. La posición del ácido graso respecto al glicerol ejerce una influencia determinante en la absorción; la posición central representa la más idónea.

En efecto, la hidrólisis por las lipasas pancreáticas libera ácidos grasos (en posiciones 1 y 3) que, en el intestino y en presencia de calcio, puede producir jabones insolubles que precipitan y se eliminan con las heces. En el huevo, los ácidos linoleico y alfa-linoleico ocupan con preferencia la posición 2. En el aceite de soja y en el de colza, ambos con una cantidad semejante de ácido alfa-linoleico, las concentraciones del ácido en posición 2 corresponden, respectivamente, al 23 y al 67 por ciento, lo que hace más recomendable el aceite de colza.

## Necesidades y aportes aconsejados

**Las necesidades** fisiológicas mínimas para el ácido linoleico se han establecido en un 2 por ciento del aporte energético total, equivalentes a unos 4,5 gramos al día, lo que representa una cantidad muy baja, y para el ácido alfa-linoleico, en un 0,8 por ciento, o unos 2 gramos al día. En cuanto al DHA, se estima que se necesitan 250 miligramos al día, lo mismo que de EPA (un ácido graso que no es estrictamente indispensable).

Por definición, el aporte nutricional aconsejado no solo debe asegurar los requisitos mínimos para prevenir carencias, sino

también garantizar una nutrición adecuada y equilibrada en su conjunto. Los valores tienen en cuenta la variabilidad interindividual y su objetivo es que el 97,5 por ciento de las personas se sitúen por encima del umbral mínimo; también pretenden evitar desequilibrios por exceso. Corresponden a un uno por ciento de ácido alfa-linoleico y a un 4 por ciento de ácido linoleico.

Por extrapolación de estos datos, la relación recomendada entre ácido linoleico y ácido alfa-linoleico se estima en cuatro. Sin embargo, el último informe de la Agencia

Nacional Francesa de Seguridad Sanitaria, que ha revisado hace poco el aporte nutricional aconsejado de ácidos grasos, considera innecesaria tal relación cuando los valores absolutos en ácidos grasos omega 3 son suficientes. Pero si no lo son, un aporte excesivo de ácidos grasos omega 6 aumenta el riesgo de una conversión muy baja de su molécula principal (el ácido alfa-linoleico) en derivados superiores, especialmente el DHA. No hay un valor recomendado para el ácido araquidónico, porque este no resulta limitante si el aporte de ácido linoleico es suficiente.

Tras incidir en las fuentes y disponibilidad de omega 3 y omega 6, surge una pregunta: ¿se consume suficiente cantidad de estos compuestos esenciales? El aporte de ácidos grasos en la población francesa se conoce gracias a varios estudios. Destacan el SUVI.MAX (suplemento de vitaminas y minerales antioxidantes), dirigido por Serge Herchberg, del Instituto Nacional de la Salud y la Investigación Médica, y el Aquitaine, llevado a cabo por el Instituto de la Grasa. Este último, realizado en mujeres jóvenes, demuestra que la ingesta de ácido alfa-linoleico representa el 0,3 por ciento del aporte energético total (en lugar del 1 por ciento recomendado), es decir, 0,7 gramos en vez de 2 gramos.

El estudio SUVI.MAX confirma esos resultados. El aporte de ácido alfa-linoleico, en particular, pero también de EPA y DHA, es por término medio deficitario, mientras que el de ácido linoleico se ajusta a los valores nutricionales aconsejados. Sin embargo, hay grandes disparidades. Un estudio incluso reveló un elevado consumo en ciudades de la costa de Bretaña. En cuanto al ácido alfa-linoleico, el estado nutricional de los veganos (personas que no comen ningún producto de origen animal) es satisfactorio, pero muy deficitario en EPA y sobre todo en DHA.

La leche materna, los fosfolípidos de los glóbulos rojos y los triglicéridos del tejido adiposo encierran información sobre la

composición de los ácidos grasos polinsaturados ingeridos por la población. El análisis de la leche materna constituye un método indirecto para conocer los aportes y su evolución. Entre 1940 y 2000, el contenido en ácido alfa-linoleico de la leche materna de las mujeres estadounidenses se mantuvo estable, mientras que el de ácido linoleico aumentó de forma considerable (de 5 a casi el 20 por ciento), lo que conllevó un incremento significativo en la relación entre los omega 6 y los omega 3. En 2007, la concentración de ácido alfa-linoleico de los habitantes de ocho regiones francesas se elevó (de 0,72 a 0,95 por ciento), pero la de DHA no varió.

Los estudios demuestran que la media de la población francesa no tiene cubiertas las necesidades fisiológicas de ácidos grasos omega 3, tanto de ácido alfa-linoleico como de DHA, pero no se constatan signos de carencia, que aparecen solo para niveles muy inferiores. Por suerte, la situación tiende a mejorar gracias a las campañas de sensibilización, el mayor consumo de aceite de colza y el enriquecimiento de ciertos alimentos. Aún hay que progresar para aumentar el aporte de EPA y DHA, moléculas de especial importancia en el cerebro.

Nos centraremos a continuación en las funciones de los ácidos grasos en el cerebro, el órgano con más lípidos después del tejido adiposo. Como hemos indicado, los lípidos constituyen cerca del 60 por ciento del cerebro, principalmente en forma de fosfolípidos en las membranas celulares. Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga se acumulan en las estructuras del cerebro durante el período perinatal, cuando madura el sistema nervioso. Casi la mitad del DHA total adquirido por el organismo durante los primeros seis meses de vida se incorpora al cerebro.

El DHA sintetizado por la futura madre se dirige a la placenta para satisfacer las necesidades del cerebro del feto. Un estudio publicado en 2007 demuestra la importancia de una alimentación materna rica en pescado para favorecer el desarrollo cerebral del feto: los niños de ocho años cuya madre había consumido poco pescado durante el embarazo presentaban un mayor riesgo de tener un coeficiente intelectual por debajo de la media.

### LOS OMEGA EN EL CEREBRO

Su aporte insuficiente en la alimentación, como sucede en algunas poblaciones occidentales, puede provocar una disminución importante de DHA en las estructuras cerebrales de los niños:

### Glosario

- **Ácidos grasos esenciales:** desempeñan un papel vital (esencial) y el organismo garantiza su síntesis.
- **Ácidos grasos indispensables:** el organismo es incapaz de sintetizarlos.
- **Ácidos grasos monoinsaturados:** formados por una cadena hidrocarbonada que contiene un doble enlace.
- **Ácidos grasos polinsaturados:** formados por una cadena hidrocarbonada que contiene varios dobles enlaces.
- **Omega 3:** familia de ácidos grasos polinsaturados cuyo primer doble enlace se sitúa en el tercer átomo de carbono de la cadena.
- **Omega 6:** familia de ácidos grasos polinsaturados cuyo primer doble enlace se sitúa en el sexto átomo de carbono de la cadena.
- **Fosfolípidos:** combinación de dos ácidos grasos, glicerol y grupos fosfato.
- **EPA y DHA:** ácidos grasos polinsaturados de la familia de los omega 3 derivados de ácidos grasos indispensables.

## Alimentos ricos en omega

### Vegetales y animales terrestres

El ácido alfa-linoleico se halla ante todo en las plantas, ya que solo estas poseen una enzima delta-15-desaturasa que permite la transformación del ácido linoleico en ácido alfa-linoleico. Se presenta sobre todo en las semillas de lino, el germen de trigo, el cáñamo, las nueces, la soja, la colza y, por consiguiente, abunda en los aceites de linaza (constituye un 50 % de los ácidos grasos de ese aceite), de nuez (13 %), de colza (8 %), de soja (7 %), de germen de trigo (5 %) y de cáñamo (19 %).

Por supuesto, las margarinas de esos aceites y el chocolate contienen ácido alfa-linoleico. Este ácido constituye el 3 y el 2 %, respectivamente, de los ácidos grasos de tales alimentos. También se encuentra en plantas como la alfalfa, las espinacas, los canónigos o la verdolaga. De modo que la carne de los animales que se alimentan de esas plantas lo contiene: el conejo es la carne más rica en ácido alfa-linoleico (el 2,4 % de sus ácidos grasos), además del caballo, los caracoles que consumen verdolaga y los pollos que se alimentan de estos últimos.

La carne de caza presenta más ácido alfa-linoleico que la procedente de la ganadería. Los productos lácteos lo contienen en menor proporción, pero debido a la cantidad que se consume de ellos, representan la primera fuente de ese ácido; la mantequilla contiene algo menos del 1 % (un 1,5 % o más si procede de ganadería de praderas alpinas) y guarda una relación de 2,5 entre los omega 6 y los omega 3.

La grasa del cerdo (y por tanto los embutidos) posee un 0,82 % de ácido alfa-linoleico. La comida de los animales puede modificarse para enriquecer su carne (ma-

gra y grasa) en omega 3: la introducción del 5 % de semillas de lino en la alimentación de los cerdos y las aves de corral aumenta la concentración del ácido en su carne. Una dieta con una elevada proporción de lino, alfalfa y cáñamo también enriquece, aunque en menor grado, la carne y la leche de los rumiantes.

La yema de huevo contiene poco ácido alfa-linoleico, pero su nivel puede incrementarse modificando la alimentación de las gallinas con plantas como el lino o con microalgas.

En las microalgas del fitoplancton abundan los ácidos grasos omega 3, no solo el alfa-linoleico, sino también y sobre todo el EPA y el DHA. En la dieta humana, los productos marinos son la principal fuente de omega 3. El pescado presenta cantidades variables de lípidos y se puede distinguir entre el pescado blanco (magro), el semi-graso y el azul (graso), con concentraciones que van desde el 0,1 al 20 %.

### Recursos marinos

Entre un 20 y un 30 % de los ácidos grasos del pescado corresponde a omega 3 (el porcentaje varía según la especie), con proporciones variables de EPA y de DHA (como promedio, dos veces más de EPA que de DHA). El pescado de acuicultura contiene más omega 3 y muchos más ácidos grasos omega 6 que el pescado de captura, pero la relación entre los omega 6 y los omega 3 de ambos tipos se mantiene muy baja (0,25 en el salmón de cultivo y 0,1 en el salmón de captura).

El pescado, especialmente el graso, constituye la mejor fuente de omega 3. Su concentración varía según el tejido (el hígado en el pescado blanco y la carne en

el pescado azul acumulan más), la madurez sexual, la edad, la estación, el lugar de pesca y, ante todo, la especie. Los más ricos en omega 3 son la sardina, la anchoa, el arenque, la caballa, el salmón, el fletán, el atún rojo... El contenido en omega 3 disminuye con el tiempo en los congelados, mientras que en las conservas permanece estable, aunque se producen intercambios de ácidos grasos entre el pescado y el aceite que lo cubre.



Según el estudio Aquitaine, el ácido alfa-linoleico que se consume es de origen animal en un 73 %. El 46 % procede de productos lácteos (28 de la leche y derivados, 18 de la mantequilla y 29 del queso) y el 27 %, de productos cárnicos. El 11 % viene de aceites vegetales y el 16 %, de otros cuerpos grasos de origen vegetal. Según el estudio SU.VI.MAX, el 25 % del aporte de ácido alfa-linoleico se debe al consumo de productos lácteos y el 17 %, al de carne, aves de corral y huevos. Y la parte más importante del resto del EPA (72 %) y del DHA (65 %) procede del pescado y el marisco.

en bebés de seis meses alimentados con leche maternizada sin DHA, la concentración de ese compuesto es a veces un 50 por ciento inferior a la de los bebés amamantados.

Por tanto, resulta necesario asegurar un suministro regular de DHA, ya que este ácido graso polinsaturado (y otros) se renueva sin cesar. El equipo de Stanley Rapoport, de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., en Bethesda, estudiaron el intercambio de trazadores radiactivos entre el cerebro y el plasma, y calcularon la renovación diaria de DHA en un 5 por ciento en ratas adultas y en un 0,3 por ciento en las personas. A partir de esos datos y del tiempo necesario para restaurar los niveles normales de DHA cerebral después de una carencia, se estima una vida media del DHA en el cerebro adulto de unas dos semanas. La sangre debería aportar cada día entre cuatro y cinco miligramos de DHA al cerebro para que se mantuvie-

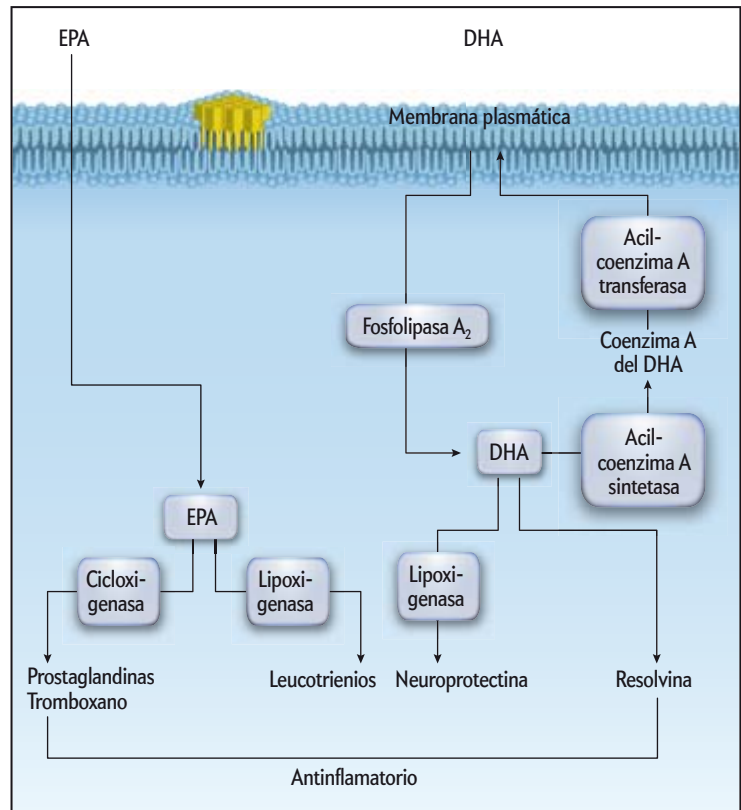
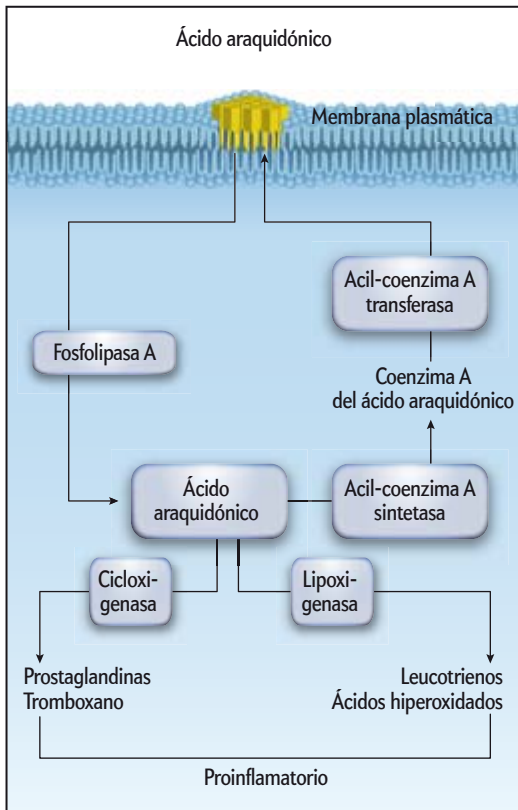
ra su concentración. Las células endoteliales que forman la barrera hematoencefálica que protege al cerebro y los astrocitos (un tipo de células nerviosas diferentes de las neuronas) también sintetizan DHA a partir de su precursor, el ácido linoleico, pero en cantidades insignificantes.

### ¿QUÉ HACE EL DHA?

En el cerebro, los ácidos grasos polinsaturados constituyen, por un lado, el componente principal de los fosfolípidos de la membrana de las neuronas y, por otro, las moléculas activas que interactúan directamente con otros lípidos o proteínas.

Abordemos primero su función estructural. La membrana plasmática se organiza en una bicapa lipídica asimétrica y heterogénea, y los fosfolípidos se distribuyen de manera distinta entre las capas internas y externas. Además, las diferencias en la





**Según las vías metabólicas** en las que intervienen, los ácidos grasos polinsaturados originan mediadores de la inmunidad o de la inflamación, con propiedades opuestas. Así, la oxidación del ácido araquidónico por las enzimas cicloxi-genasas o lipoxi-genasas libera moléculas que estimulan los mecanismos inflamatorios: prostaglandinas, leucotrienos, ácidos hiperoxidados (*izquierda*). El EPA origina otra clase de prostaglandinas o de leucotrienos que, a su vez, inhiben los mecanismos de la inflamación (*derecha*). Además, el DHA produce resolvinas y neuroprotectinas, que poseen propiedades antiinflamatorias. Esta vía de oxigenación enzimática del DHA podría proteger el cerebro contra el daño causado por el estrés oxidativo.

afinidad entre los lípidos llevan a la formación de microdominios específicos, las balsas lipídicas, ricas en colesterol y esfingomielina y pobres en DHA. Estas, asociadas a las proteínas del citoesqueleto, forman unas estructuras rígidas en la membrana y constituyen zonas privilegiadas para la actividad de ciertas proteínas allí integradas. Así, las proteínas del complejo SNARE, indispensables para la fusión de las membranas en la exocitosis (proceso que permite a una célula expulsar una parte de su contenido al medio extracelular) se hallan asociadas al colesterol. Se localizan con preferencia en esas balsas moleculares y forman sitios privilegiados para la liberación de neurotransmisores, los mensajeros químicos que intervienen en los impulsos nerviosos.

Los omega 3, sobre todo el DHA, modulan la actividad de numerosas enzimas, transportadores, receptores y canales de membrana que participan en la señalización intercelular e intracelular. Dado que el DHA presenta una concentración muy elevada en el cerebro, describiremos con detalle sus acciones.

El DHA es un regulador de la expresión génica. En el hígado, los ácidos grasos polinsaturados controlan la expresión de genes que intervienen en su metabolismo, con lo que retroalimentan su propia actividad. En cambio, sabemos muy poco sobre la regulación génica que ejercen los ácidos grasos polinsaturados en el cerebro. Sin embargo, se ha demostrado que las dietas ricas en omega 3 influyen sobre varios genes en el cerebro de los roedores, con numerosas consecuencias. Dichos genes participan en la neurotransmisión, la producción de ATP

(la energía de las células), la regulación de los flujos de iones, el metabolismo energético, la plasticidad sináptica, la neurogénesis, las conexiones intercelulares, etcétera.

El DHA libre también puede ser peroxidado por radicales libres, lo que conduce a la producción de derivados peroxidados, los neuroprostano. Estas moléculas se concentran en el líquido cefalorraquídeo de personas afectadas de alzhéimer, debido al fuerte estrés oxidativo que se ha observado en esta enfermedad. Puede que tales compuestos contribuyan al daño celular y a la pérdida neuronal que acompañan a las enfermedades neurodegenerativas.

Los ácidos grasos polinsaturados actúan sobre el funcionamiento del cerebro de otra manera: regulando la función sináptica. Ello exige una acción concertada de diferentes tipos de células: las neuronas que liberan los neurotransmisores, los astrocitos que modulan la neurotransmisión y aseguran el equilibrio sináptico, y las células endoteliales que proporcionan energía en forma de glucosa a las neuronas. Esta estructura tripartita confiere plasticidad morfológica y funcional a la sinapsis.

#### PAPEL EN LA NEUROTRANSMISIÓN

Los estudios de los últimos veinte años demuestran que los ácidos grasos polinsaturados influyen en la actividad de todas esas células. En los roedores, los cambios en la composición lipídica de las membranas del cerebro provocados por una dieta sin omega 3 se asocian a trastornos funcionales de la neurotrans-

## Reducir el riesgo cardiovascular

Los primeros trabajos sobre la posible función de los ácidos grasos omega 3 en la prevención de las enfermedades cardiovasculares datan de los años sesenta y setenta del siglo xx, en los que se observó que la prevalencia de infarto de miocardio en los esquimales de Groenlandia era muy baja. Se concluyó que la elevada ingesta de ácidos grasos omega 3 de cadena larga con el consumo de pescado debía de ofrecer tal beneficio, ya que los omega 3 reducen la agregación plaquetaria.

En Francia, Serge Renaud, por entonces en el Hospital de Burdeos, demostró que el ácido alfa-linoleico, precursor del EPA, ejercía un efecto protector y, a finales de los años ochenta, Michel de Lorgeril, entonces en el Hospital de Lyon, diseñó un ensayo clínico en el que se daba una margarina rica en aceite de colza a personas con riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular. En 1988, uno de los autores (Lecerf) desarrolló, con un industrial, la primera margarina rica en ácido alfa-linoleico.

Para evaluar los efectos de los ácidos grasos polinsaturados, hoy en día se dispone de estudios de observación (como en el caso de los esquimales) y de estudios de intervención secundaria, es decir, que examinan el efecto de los omega 3 administrados a personas que ya han sufrido un ataque cardíaco. En cambio, no se ha realizado ningún estudio de intervención en prevención primaria, que consistiría en ofrecer ácidos grasos omega 3 a personas que no hayan padecido ninguna enfermedad cardiovascular. En los estudios de intervención (ya sea primaria o secundaria), se analiza el efecto del medicamento en un grupo en comparación con otro que recibe un placebo o no recibe ningún tratamiento.

Los primeros resultados fueron, pues, proporcionados por estudios epidemiológicos de observación. Más de una treintena de ellos demostraron que los trastornos cardiovasculares (infarto de miocardio, enfermedades coronarias) y la mortalidad asociada a esas dolencias se reducen un 30 por ciento entre los que consumen más pescado, especialmente pescado azul. Varias investigaciones han

confirmado también las ventajas de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga y del ácido alfa-linoleico. Se constata una disminución del 50 al 80 por ciento de riesgo de muerte súbita, la causa principal de muerte por trastornos coronarios.

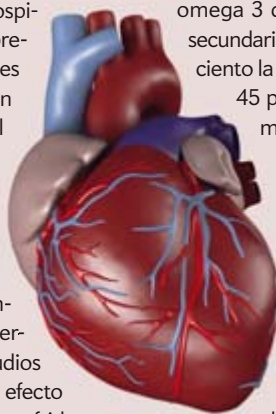
No obstante, los aportes simultáneos y elevados de ácidos grasos insaturados *trans* (en las cadenas *trans*, las partes anterior y posterior al doble enlace se sitúan una al lado opuesto de la otra) o de ácidos grasos omega 6 disminuyen tal beneficio. En relación a los omega 3 de cadena larga, diversos estudios de intervención secundaria han demostrado que reducen entre un 20 y un 30 por ciento la mortalidad o las enfermedades cardiovasculares, y un 45 por ciento la muerte súbita. Otros dos ensayos confirmaron una mejoría en la insuficiencia cardíaca.

En un estudio reciente, una ingesta reducida de EPA (226 miligramos) y DHA (150 miligramos) produjo una disminución del 49 por ciento de enfermedad coronaria letal y de arritmias en pacientes diabéticos. En cambio, no se observaron beneficios en el conjunto de esta población con riesgo coronario, tal vez debido a la mejor atención actual en términos de salud y nutrición. Pero hay que destacar que esos estudios son de prevención secundaria, ya que se realizaron después de un infarto.

Respecto al ácido alfa-linoleico, solo hay un ensayo de intervención secundaria, y este reveló que el compuesto es recomendable para mujeres y personas diabéticas.

Así, los omega 3 previenen las enfermedades cardiovasculares tras un infarto de miocardio por su efecto positivo sobre la agregación plaquetaria (impiden una nueva trombosis), sobre la estabilización de la placa de ateroma por su efecto antiinflamatorio (de ahí la recomendación de prescribirlo lo más pronto posible) y, sobre todo, porque reducen las arritmias, lo que evita la muerte súbita, a menudo asociada a una arritmia fatal.

Numerosos estudios experimentales y clínicos parecen indicar que los omega 3 mitigan las arritmias asociadas a una cardiopatía isquémica, en la que se altera la oxigenación de los tejidos.



misión. Estos trastornos se han examinado en sistemas donde intervienen los neurotransmisores monoaminas y acetilcolina, que regulan importantes funciones biológicas, como el movimiento voluntario y los procesos cognitivos y emocionales.

En ratas con carencia de omega 3 se ha observado una disminución en la concentración de dopamina en la sinapsis de la corteza frontal, así como un aumento de sus metabolitos, lo que sugiere una hiperactivación de su metabolismo. Por el contrario, en el núcleo accumbens, una región cerebral del circuito de la recompensa que regula el aprendizaje, aumenta la liberación de dopamina. Las pruebas acumuladas, entre ellas las del grupo de Ephraim Yavín, del Instituto Weizmann en Rehovot, indican que en las ratas recién nacidas sometidas a una carencia perinatal de omega 3 los receptores dopaminérgicos se sobreexpresan en ciertas áreas del cerebro, tal vez para compensar los bajos niveles de dopamina de los animales tratados.

Nuestros investigadores han demostrado, asimismo, que la serotonina, un neurotransmisor que interviene en el miedo y la ansiedad, se halla también bajo el control de los ácidos grasos polinsaturados. Hemos observado cambios en la liberación de

ese compuesto en el hipocampo, una región del cerebro esencial para la memorización. Los niveles de dopamina y serotonina en animales con déficit de omega 3 pueden restablecerse siempre que se vuelva a introducir pronto el precursor de los ácidos grasos omega 3 a través de la alimentación materna; entonces, las membranas del cerebro recuperan su composición lipídica normal. Pero si la reintroducción se lleva a cabo después del destete, la liberación de neurotransmisores se altera, incluso aunque la concentración de DHA en las membranas celulares del cerebro se haya normalizado.

De igual modo, otro neurotransmisor involucrado en los procesos de aprendizaje y memorización, la acetilcolina, presenta una concentración anómala en roedores con carencia de omega 3. Ahora bien, los distintos neurotransmisores se almacenan en vesículas (pequeñas bolsas) que se fusionan con la membrana de la terminación de las neuronas y «se abren» para liberar su contenido en las sinapsis (lugar donde se mide su concentración). Los estudios se centran ahora en el proceso de exocitosis, cuyas etapas podrían estar reguladas directa o indirectamente por los ácidos grasos polinsaturados.



En cuanto a los astrocitos, hemos demostrado que la concentración de DHA en la membrana contribuye a la plasticidad morfológica de esas células; el DHA posiblemente interviene en la reordenación del citoesqueleto (el «esqueleto» de las células) y en el tráfico de proteínas hacia la membrana. Además, inhibe la migración de los astrocitos y parece controlar el transporte de glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio; por tanto, desempeña un papel fundamental en la neuroprotección que confieren los astrocitos durante el estrés fisiológico.

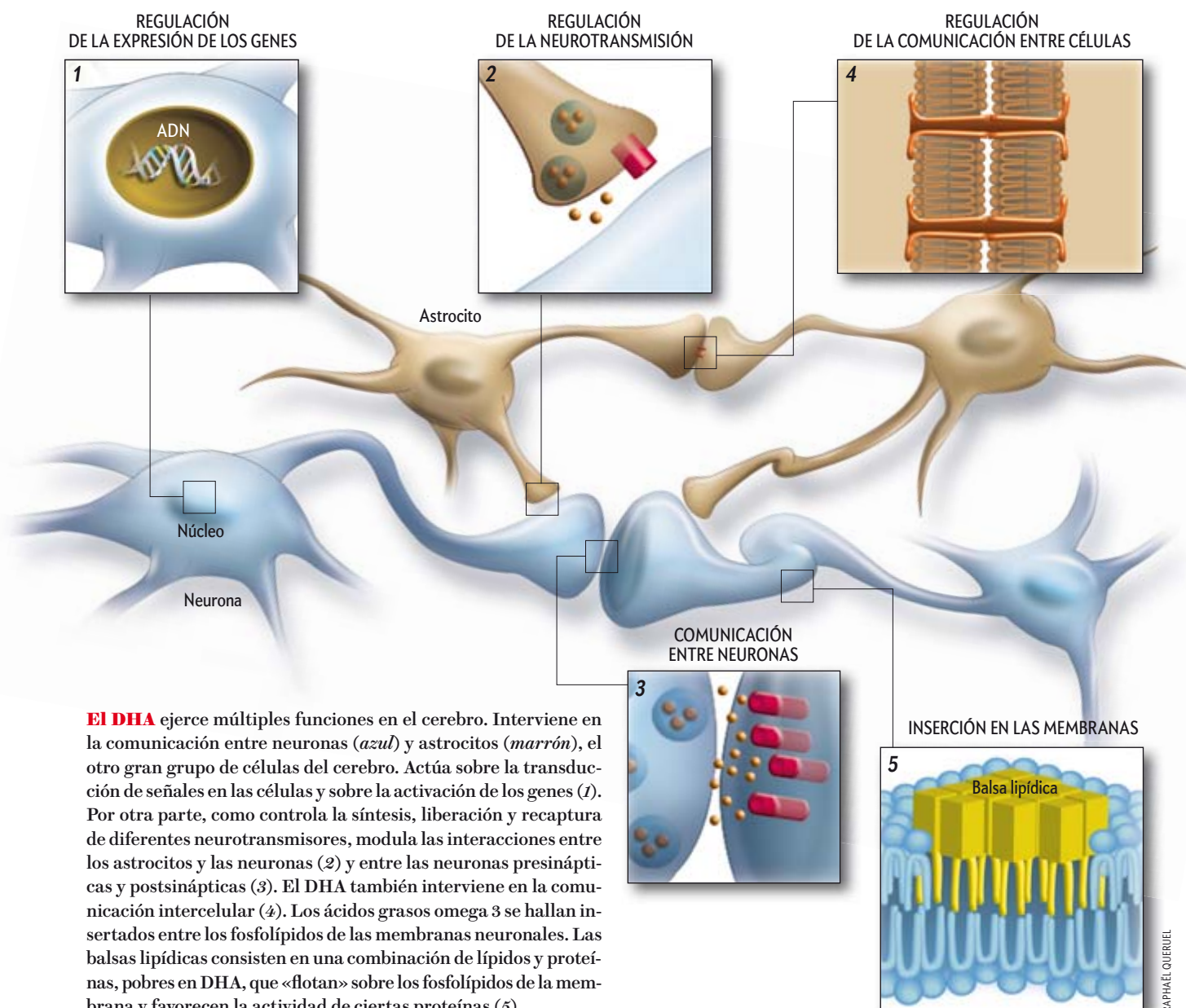
La renovación de las células cerebrales a partir de células madre (la neurogénesis) influye también en la actividad sináptica y contribuye al mantenimiento de una neurotransmisión eficaz. En la persona adulta, tal proceso ayuda a reparar las lesiones y a consolidar el aprendizaje y la memoria. Limitada a unas pocas regiones, en el cerebro adulto (sobre todo el hipocampo), la neurogénesis depende de factores externos variables, como la edad o el estrés. Algunos datos recientes indican que la carencia de DHA altera, asimismo, ese proceso. En concreto, parece provocar un retraso en la etapa de la migración de las neuronas nuevas hacia

el hipocampo; por tanto, existe el riesgo de que las nuevas neuronas no se conecten correctamente con su zona de destino y que, por consiguiente, no sean funcionales.

Todos estos resultados demuestran que un déficit de DHA en la membrana, aunque sea leve (correspondiente a un aporte insuficiente de omega 3), puede alterar la regulación general de la función sináptica. Parece que existe un período crítico del desarrollo (durante el embarazo y los dos primeros años de vida) durante el cual se necesita un aporte óptimo de omega 3 para asegurar el buen funcionamiento del cerebro en los adultos. Los resultados ponen de relieve la importancia de investigaciones futuras que tengan como objetivo comprender mejor los efectos precoces de la nutrición en el cerebro.

### DHA Y DEPRESIÓN

Si se varía el suministro de ácidos grasos polinsaturados a la madre durante el período crítico de su acumulación en el feto se puede cambiar la composición de lípidos del cerebro. De esta manera, se ha demostrado que los ratones con carencia de ome-



**El DHA** ejerce múltiples funciones en el cerebro. Interviene en la comunicación entre neuronas (azul) y astrocitos (marrón), el otro gran grupo de células del cerebro. Actúa sobre la transducción de señales en las células y sobre la activación de los genes (1). Por otra parte, como controla la síntesis, liberación y recaptura de diferentes neurotransmisores, modula las interacciones entre los astrocitos y las neuronas (2) y entre las neuronas presinápticas y postsinápticas (3). El DHA también interviene en la comunicación intercelular (4). Los ácidos grasos omega 3 se hallan insertados entre los fosfolípidos de las membranas neuronales. Las balsas lipídicas consisten en una combinación de lípidos y proteínas, pobres en DHA, que «flotan» sobre los fosfolípidos de la membrana y favorecen la actividad de ciertas proteínas (5).

RAPHAËL QUERUEL

ga 3 obtienen peores resultados en las pruebas de memoria espacial (asociada al hipocampo). Dichos ratones también exhiben una menor memoria de trabajo (asociada a la corteza frontal), así como un déficit en el aprendizaje. Por otra parte, las ratas con carencia de omega 3 presentan un comportamiento rígido, que se manifiesta en una dificultad de adaptación ante un cambio en el entorno.

Por el contrario, enriquecer la dieta con ácidos grasos omega 3 mejora el rendimiento cognitivo. Así, el ratón transgénico fat-1, que sintetiza grandes cantidades de DHA, aprende a orientarse mejor en el espacio. En esos animales se produce una mayor proliferación y diferenciación de las neuronas, lo que concuerda con el supuesto papel del DHA en la neurogénesis y el aprendizaje.

Los animales también muestran signos de ansiedad, agresividad y depresión. Tales trastornos se hacen patentes sobre todo cuando el animal se enfrenta a una situación de estrés intenso; se acompañan de un aumento de la concentración en sangre de corticosterona, la principal hormona del estrés, aumento superior al de los animales alimentados con una dieta equilibrada.

Estos resultados sugieren que un aporte insuficiente de omega 3 puede causar un efecto perjudicial en el control del estrés y promover, a largo plazo, la aparición de trastornos de tipo depresivo. Por el contrario, el aporte de ese ácido graso con la alimentación parece ofrecer protección en tales situaciones: el DHA tendría un efecto ansiolítico, ya que modula sobre todo la actividad de los receptores estimulados en los estados de ansiedad.

Cabe preguntarse si las alteraciones de la neurotransmisión relacionadas con deficiencias en omega 3 pueden favorecer los trastornos del estado de ánimo, especialmente la depresión. Esta enfermedad es muy frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia alta (del 15 al 20 por ciento de la población de Europa y América del Norte). La depresión constituye una dolencia asociada a múltiples factores, entre ellos genéticos y neurobiológicos, así como socioculturales y ambientales.

### **CONTRA LOS CAMBIOS EN EL ESTADO DE ÁNIMO**

Algunas investigaciones recientes indican que la alimentación influye en ciertas formas de depresión. Los estudios de observación demuestran que los pacientes depresivos presentan niveles de omega 3 por debajo de la media en la sangre y el tejido adiposo, y que los síntomas se agravan cuanto más baja es la concentración de DHA. No obstante, los ensayos en los que se ha administrado omega 3 a personas con depresión no han dado resultados concluyentes debido a la variabilidad de los preparados de omega 3 utilizados, las dosis administradas y la duración del tratamiento, así como a la disparidad de los sujetos estudiados. En cambio, la administración de DHA y EPA mejora el estado de ánimo. Algunos pacientes con depresión resistentes al tratamiento han mejorado mucho con un gramo diario de EPA. Todos estos datos sugieren que una ingesta insuficiente de omega 3 podría aumentar la vulnerabilidad a los estados depresivos.

¿Qué vínculo hay entre el déficit de omega 3 y la depresión? Como hemos señalado, el DHA ejerce un control sobre numerosos neurotransmisores, en especial la serotonina y la dopamina (el sistema monoaminérgico), sustancias que se utilizan en los tratamientos antidepresivos. Por tanto, la deficiencia crónica de omega 3 favorecería la aparición de trastornos depresivos al alterar el funcionamiento de los sistemas de neurotransmi-

sión. Se ha propuesto otra hipótesis para explicar la relación entre los omega 3 y la depresión: el metabolismo de los ácidos grasos polinsaturados resultaría afectado por una actividad muy baja de las enzimas que intervienen en la cadena metabólica. Este defecto sería de origen genético. A ello se sumaría un aporte insuficiente de omega 3. Ambas anomalías se traducirían en una presencia insuficiente de DHA en las membranas de las células del cerebro.

En la mujer embarazada, los niveles de DHA y EPA en sangre disminuyen durante el tercer trimestre de gestación, el período con la máxima acumulación de DHA en la membrana de las células cerebrales del feto. La concentración de DHA en la madre se normalizará al cabo de un año. Pero si no lo hiciera, sufrirá un mayor riesgo de depresión posparto. Tal riesgo se intensificará en las mujeres con embarazos seguidos, ya que las reservas maternas de DHA se van agotando. Sin embargo, los ensayos en los que se ha ofrecido un suplemento de DHA (antes o después del parto) no han demostrado la eficacia de este compuesto en la prevención de la depresión posparto.

Los distintos estudios dan a entender que la alteración del metabolismo de los omega 3 o un aporte insuficiente de alimentos que contienen sus precursores aumentaría la vulnerabilidad al estrés y, a largo plazo, a la depresión. Por el contrario, mantener un nivel óptimo de omega 3 con una alimentación variada y equilibrada favorecería una buena gestión del comportamiento ante el estrés. Desde el punto de vista terapéutico, los datos obtenidos ofrecen perspectivas interesantes en el tratamiento de la depresión, esto es, con suplementos ricos en omega 3 y fármacos que aumenten la síntesis de fosfolípidos.

### **¿CÁPSULAS DE OMEGA 3?**

Los ácidos grasos son constituyentes importantes de nuestra alimentación y desempeñan una función esencial en el organismo. Varias investigaciones han confirmado que los omega 3 reducen las enfermedades coronarias y mejoran el estado de algunas personas con depresión. Harán falta nuevos estudios para definir mejor sus indicaciones. De todos modos, las personas que gozan de buena salud deben dar prioridad a una alimentación variada, en la que abunden los aceites vegetales (colza y nogal, entre otros) y el pescado. En cuanto a las personas depresivas, una alimentación «normal» no permitirá alcanzar el suministro aconsejado para obtener un efecto terapéutico: por lo menos 70 gramos de sardinas o 500 gramos de bacalao fresco al día. En estas condiciones, se hace necesaria la prescripción de cápsulas de «omega 3 terapéutico». Por último, la solución en el futuro quizá se halle en alimentos enriquecidos en omega 3 (a partir del lino o de microalgas, por ejemplo), que se podrían convertir en sustitutos del pescado.

#### PARA SABER MÁS

**Omega-3 fatty acids and rodent behavior.** I. Fedorova y N. Salem en *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 75, págs. 271-289, 2006.

**Altered expression of key dopaminergic regulatory proteins in the postnatal brain following perinatal n-3 fatty acid dietary deficiency.** F. Kuperstein et al. en *Journal of Neurochemistry*, vol. 106, págs. 662-671, 2008.

**Acides gras et risque cardio-vasculaire.** J.-M. Lecerf en *Médecine et Nutrition*, vol. 45, n.º 2, págs. 1-25, 2009.

**Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence.** R. Liperoti et al. en *Current Pharmaceutical Design*, vol. 15, págs. 4165-4172, 2009.

**N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction.** D. Kromhout et al. en *New England Journal of Medicine*, vol. 363, n.º 21, págs. 2015-2026, 2010.

**Omega-3 fatty acids and depression: from cellular mechanisms to clinical care.** M. Freeman y M. Rapoport en *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 72, págs. 258-259, 2011.