



# Menoguía

## Omega 3

*Este documento debe ser citado como:* Alonso MJ, Llana P, Mendoza N, Pintó X, von Schacky C, Losa F, Navarro MC, Sánchez-Borrego R. *Omega 3*. MenoGuía AEEM. Primera edición: Junio 2016. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2016.  
ISBN: 978-84-943222-0-4

Primera edición: Junio 2016

ISBN: 978-84-943222-0-4

Edición, realización y producción:  
aureagràfic, s.l. (Tel.: 93 330 49 00)

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni por ningún medio, ya sea electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o xerocopia, sin permiso previo.

## Omega 3

### ■ Editor invitado

M.<sup>a</sup> José Alonso Osorio, *Barcelona*

### ■ Autores

Plácido Llana Coto, *Oviedo*  
Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara, *Granada*  
Xavier Pintó Sala, *Barcelona*  
Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*  
Clemens von Schacky, *Munich. Alemania*

### ■ Revisores

Fernando Losa Domínguez, *Barcelona*  
M.<sup>a</sup> Concepción Navarro Moll, *Granada*



### Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres y hombres en la edad adulta.

Para los hombres y mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEMM)* considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) <http://cebgrade.mcmaster.ca/> para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

#### Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DISEÑO DE ESTUDIO	DISMINUIR GRADO SI*	AUMENTAR GRADO SI*
Alta	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio.	Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1).
Moderada		Inconsistencia importante (-1). Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa.	Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 o < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2).
Baja	Estudio observacional	Datos escasos o imprecisos (-1).	Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1).
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1).	Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1).

#### Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

GRADO DE RECOMENDACIÓN		
1A	Fuerte recomendación	Evidencia de alta calidad
1B	Fuerte recomendación	Evidencia de moderada calidad
1C	Fuerte recomendación	Evidencia de baja calidad
2A	Débil recomendación	Evidencia de alta calidad
2B	Débil recomendación	Evidencia de moderada calidad
2C	Débil recomendación	Evidencia de baja calidad

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.

# Índice

Introducción .....	5
Farmacocinética y metabolismo de los ácidos grasos omega-3 .....	6
Vías de conversión de omega-6 y omega-3 y fuentes dietéticas .....	6
Farmacocinética y metabolismo de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga .....	9
Efectos de los omega-3 en la salud humana .....	15
Omega-3 e Inflamación .....	16
Efecto de los $\Omega$ -3 sobre los factores de riesgo cardiovascular .....	19
Efectos de Omega-3 en resultados cardiovasculares .....	26
Visión crítica .....	28
Ácidos Grasos Omega-3 y Salud de la Mujer .....	31
Dismenorrea .....	31
Fertilidad-Infertilidad .....	33
Embarazo .....	34
Depresión Postparto .....	36
Ácidos Grasos Omega-3 y Menopausia .....	37
Omega-3 y Síntomas Vasomotores .....	37
Omega-3 y Salud Ósea .....	39
Ácidos Grasos Omega-3 y Tejido Mamario .....	40
Omega-3 y Tejido Endometrial .....	41
Efectos secundarios e interacciones .....	42
Sumario y recomendaciones .....	43
Bibliografía .....	48
Glosario .....	53
Información para la población general adulta .....	57



# Introducción

Los ácidos grasos esenciales son aquéllos que, a pesar de tener importantes funciones metabólicas y estructurales, el organismo humano no puede sintetizar, por lo que tienen que ser obtenidos a través de la dieta.

Hay dos familias de ácidos grasos esenciales: los omega-3 (n-3) y los omega-6 (n-6). Ambas familias están compuestas por ácidos grasos que por no estar saturados de átomos de hidrógeno (H) y tener más de un enlace doble entre los átomos, se denominan ácidos grasos poliinsaturados (AGPI o PUFA si se atiende a sus siglas en inglés “polyunsaturated fatty acids”). Los términos (n-3) y (n-6), corresponden a descriptores estructurales y significan la posición del doble enlace más cercano al extremo metilo de la cadena de acilo, contando el carbono metilo como número de carbono 1. Son precursoras de eicosanoides y es imprescindible que guarden el correspondiente equilibrio. Los omega-6 son precursores de prostanoïdes de la serie 1 (con efecto vasodilatador, anti-coagulante y antiinflamatorio) y, sobre todo, de prostanoïdes de la serie 2 (efecto vasoconstrictor, agregante plaquetario y proinflamatorio), mientras que los omega-3 son precursores de prostanoïdes de la serie 3 (con efecto vasodilatador, anti-coagulante y antiinflamatorio).

Desde que Dyerberg *et al.*, en 1975, estudiando la dieta de los esquimales, establecieron una relación beneficiosa entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y el riesgo de eventos cardiovasculares, la actividad biológica de esta familia de ácidos grasos ha sido ampliamente estudiada. Si en un principio se destacaron por su actividad a nivel de mejora de parámetros lipídicos y salud cardiovascular, múltiples estudios epidemiológicos y de intervención nutricional, indican que el consumo de omega-3 producen cambios en variables homeostáticas asociadas a múltiples efectos beneficiosos para la salud.

En Europa, los complementos alimenticios, se regulan mediante la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, el Reglamento 1924/2006 relativo a declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos y el Reglamento 1925/2006 relativo a las listas de vitaminas y minerales.

Los Nutracéuticos (un alimento o complemento alimenticio que proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades) no están regulados como medicamentos, sino como Complementos Alimenticios. Las normas de control de calidad de su preparación se basan en el principio de auto-control por parte del fabricante, que se aplica en la industria de alimentación. Por tanto puede haber una gran variabilidad sustancial tanto en la potencia como en la pureza de estos productos.

# Farmacocinética y metabolismo de los ácidos grasos omega-3

Existe una variedad de ácidos grasos en la dieta de los seres humanos, en el torrente sanguíneo de los seres humanos, y en las células y tejidos de los seres humanos. Los ácidos grasos son fuente de energía y componentes de membrana. Tienen actividades biológicas que actúan para influir en el metabolismo celular y tisular, la función y la capacidad de respuesta a las señales hormonales y otras. Las actividades

biológicas pueden agruparse como la regulación de la estructura y función de la membrana; regulación de las vías intracelulares de señalización, la actividad del factor de transcripción y expresión génica; y la regulación de la producción de mediadores lipídicos bioactivos. A través de estos efectos, los ácidos grasos influyen en la salud, el bienestar, y el riesgo de enfermedad.

## Vías de conversión de omega-6 y omega-3 y fuentes dietéticas

Los dos ácidos grasos esenciales más simples son el ácido linoleico (C18:2, LA), precursor de los ácidos grasos omega-6, y el ácido alfa-linolénico (C18:3 n-3, ALA), precursor de los ácidos grasos omega-3. Ambos se encuentran en el mundo vegetal.

Los ácidos grasos n-6 se consumen en la dieta principalmente a partir de aceites vegetales, aunque también proceden de la carne. Los ácidos grasos de cadena corta n-3 son de origen vegetal, y los de cadena larga, principalmente de origen marino (Tabla 1).

**Tabla 1. Fuentes dietéticas de los principales ácidos grasos omega-3.**

ALA	ORIGEN VEGETAL: semillas de lino, judías de soja, nueces y los aceites de: linaza, soja, semillas de calabaza, perilla, colza, semillas de camelina, semillas de chía, entre otros.
EPA	ORIGEN MARINO: Krill Antártico Pescados azules (salmón, caballa, arenques, sardinas, anchoas, atún, etc.)
DHA	ORIGEN MARINO: Algas Pescados azules Krill Antártico

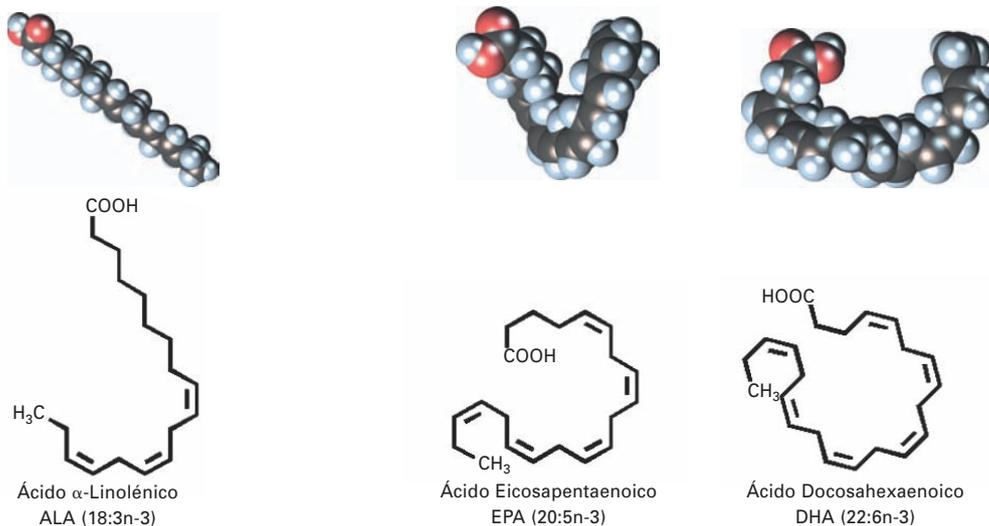
El ALA suele constituir más del 50% de los ácidos grasos de hortalizas de hoja verde; sin embargo, el contenido graso de estas hortalizas es muy bajo, por lo que no puede considerarse que sean una importante fuente dietética de ALA. Algunas semillas y sus aceites y algunos cereales y frutos secos contienen cantidades considerables de ALA. Por ejemplo, las semillas de lino y su aceite pueden contener un 45-55 % de ácidos grasos como ALA, y el aceite de soja, aceite de colza y las nueces contienen alrededor de un 10 % de ácidos grasos como ALA.

La alimentación occidental suele proporcionar mayor cantidad de LA. La ingesta diaria de ALA entre los adultos occidentales se estima en el rango de 0,5 a 2 g/d. Mientras que el LA (n-6) es el principal AGPI en las dietas occidentales y se estima que su consumo es de 5 a 20 veces mayor que el de ALA.

En general, el consumo de omega-6 supera hoy en día con mucho las recomendaciones establecidas en la mayoría de los países europeos, mientras que las dosis de omega-3, suelen ser inferiores a las recomendadas.

La principal fuente dietética de EPA y DHA es el pescado (especialmente el pescado llamado azul: caballa, arenque, salmón, atún, sardinas, etc.) y los mariscos crustáceos, principalmente el krill antártico (*Euphausia superba*). Otras fuentes naturales son la leche humana, las algas marinas (las algas aportan principalmente DHA, aunque alguna especie de alga parda contenga cantidades significativas de EPA) y los mamíferos marinos, así como los alimentos y suplementos enriquecidos con AGPI-CL n-3 y los complementos alimenticios a base de aceites marinos.

La vía metabólica del LA en el organismo lleva a la producción de ácido araquidónico (AA). El ALA a través de una serie de reacciones de desaturación y elongación puede transformarse en el organismo en AGPI CL n-3. Entre los omega-3 de cadena larga, tienen especial importancia por su actividad biológica los ácidos eicosapentaenoico (C20:5 n-3, EPA) y docosahexaenoico (C22:6 n-3, DHA), los dos tipos de ácidos grasos omega-3 de cadena larga más fácilmente asimilables por el organismo (Figura 1).



Los AGPI-CL n-3 derivan casi exclusivamente de fuentes de mariscos e incluyen al ácido eicosapentaenoico (EPA, 20: 5n-3), ácido docosapentaenoico (DPA, 22: 5n-3), y ácido docosahexaenoico (DHA, 22: 6n-3). Debido a las largas cadenas de carbono y a los múltiples dobles-enlaces, estos ácidos grasos tienen configuraciones tridimensionales complejas, muy diferentes a las de las cadenas relativamente rectas de la mayoría de otros ácidos grasos.

Figura 1. Estructura de AGPI-CL n-3 que se encuentra en el aceite de pescado.

El principal destino metabólico del ALA es la  $\beta$ -oxidación para aportar energía, seguido por el depósito y, en una muy baja proporción, si alguna, la conversión en AGPI-CL n-3. Existen muchos factores que afectan a su tasa de conversión, principalmente nutricionales (consumo excesivo de LA o de grasas saturadas), hormonales, metabólicos, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, etc.), ciertas enfermedades o requerimientos aumentados. Por otro lado, ambas vías de conversión de  $\Omega$ -6 y  $\Omega$ -3 compiten por la utilización de las mismas enzimas implicadas (*desaturasas*), por lo que un desequilibrio en la

ingesta con una relación excesiva en el aporte de  $\Omega$ -6 sobre el aporte de  $\Omega$ -3 dará como resultado una mayor producción de eicosanoides derivados del AA (pro-inflamatorios) y una menor producción de EPA y DHA y de los eicosanoides reguladores de los procesos inflamatorios de ellos derivados (Figura 2).

Se creía que una pequeña parte de ALA pudiera acabar dando lugar a ácido docosapentaenoico gracias a la enzima *delta 4 desaturasa*, pero hoy en día se sabe que aunque esta enzima es activa en bacterias no se encuentra en los humanos.

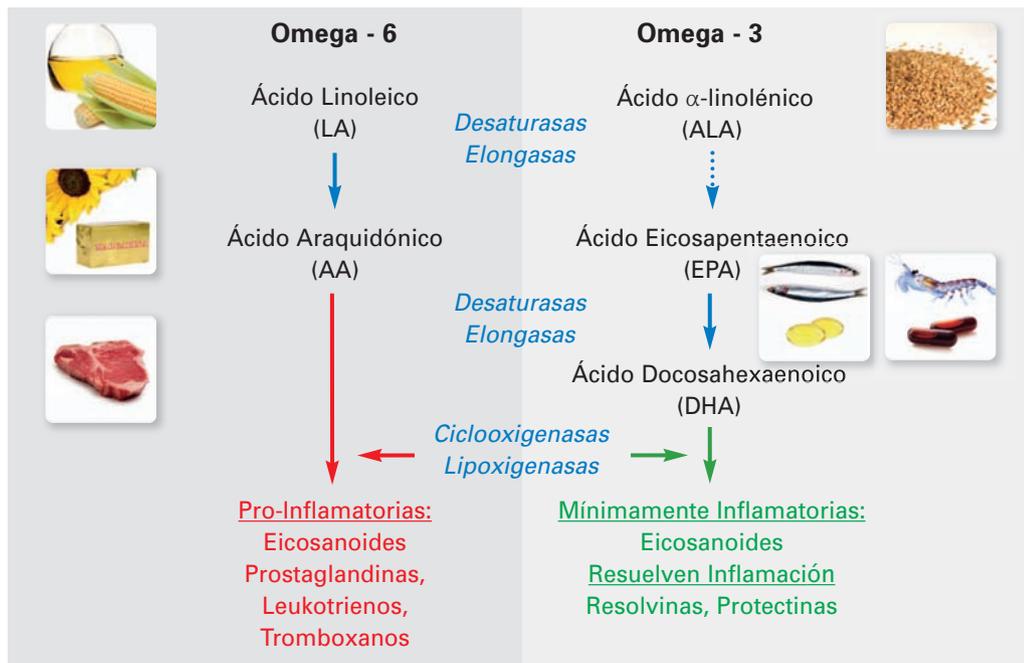


Figura 2. Fuentes dietéticas y vías metabólicas generales de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, que comportan productos proinflamatorios y anti-inflamatorios respectivamente.

## Farmacocinética y metabolismo de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga

Los ácidos grasos esenciales Omega 3 de cadena larga EPA y DHA, componentes necesarios para incluir en nuestra dieta, se pueden consumir a través de la alimentación, donde se encuentran sobre todo en el pescado azul (graso) o a través de complementos alimenticios.

En el mercado existen varias presentaciones. Las principales son como aceite de pes-

cado en forma de triglicéridos y aceite de krill en forma de fosfolípidos. También existen formulaciones semi-sintéticas de Omega 3 para usos específicos, como medicamento y para usos específicos como la Trigliceridemia, y presentaciones con niveles concentrados de DHA y/o EPA (Tabla 2).

Tabla 2. Fuentes y formas de presentación de Omega 3.

	Alimento fuente de Omega 3	Tipo de Omega 3			Forma química del Omega 3			
		ALA	DHA	EPA	AG Libres	Triglicéridos	Fosfolípidos	Ésteres Etilicos
Vegetal	Semillas oleaginosas 2 (nueces, avellanas, almendras, lino, chía...)	X			X			
	Aceites vegetales (linaza, nuez...)	X			X			
	Algas ( <i>Schizotritium</i> , <i>Cryptecondidium conhi...</i> )		X			X		
Animal	Pescados azules grasos (anchoa, arenque, atún, salmón, caballa...)		X	X		X		
	Krill Antártico ( <i>Euphasia Superba</i> )		X	X	X		X	
	Huevos*		X	X		X		
Medicamentos / Complementos	Variable		X	X				X

\* Huevos de gallinas alimentadas con Omega 3.

## Absorción y metabolismo

Cuando se trata de complementos alimenticios, los omega-3 procedentes de aceite de pescado, que naturalmente están en forma de TG, se presentan concentrados, en forma de etil-ésteres (EE) o en forma reconstituida a triglicéridos (rTG). Los ácidos grasos en forma de etil-éster se utilizan para obtener altas concen-

traciones de  $\Omega$ -3 en un volumen más pequeño de aceite, para conseguir dosis terapéuticas en un menor número de cápsulas. Los ésteres de etilo se derivan de la reacción de ácidos grasos con etanol. Los ácidos grasos se separan de su esqueleto de glicerol natural y luego se esterifican con una molécula de etanol. Una vez este-

rificados, es posible reestructurar la grasa de nuevo a la forma de TG volviendo a unir los ácidos grasos a la cadena principal de glicerol, dando lugar a los llamados triglicéridos reesterificados (rTG). El glicerol ayuda a estabilizar naturalmente los ácidos grasos que en forma libre se degradan y oxidan rápidamente. En los complementos alimenticios se adicionan antioxidantes como la vitamina E a las cápsulas de aceite para prevenir la oxidación.

Las formas comerciales de aceite de krill concentrado lo hacen en la forma natural de fosfolí-

pidos (PL). Estos son menos propensos a la oxidación que los omega-3 de aceite de pescado en forma de triglicéridos. Además, el aceite de Krill contiene de forma natural astaxantina, carotenoide terpénico con potente acción antioxidante, que le confiere una protección adicional frente a la oxidación. De esta manera la estabilidad del aceite de krill encapsulado (si el método de obtención ha sido adecuado y conserva la astaxantina), vendría garantizada por su propia naturaleza sin tener que añadir antioxidantes a diferencia de lo que ocurre con el aceite de pescado.

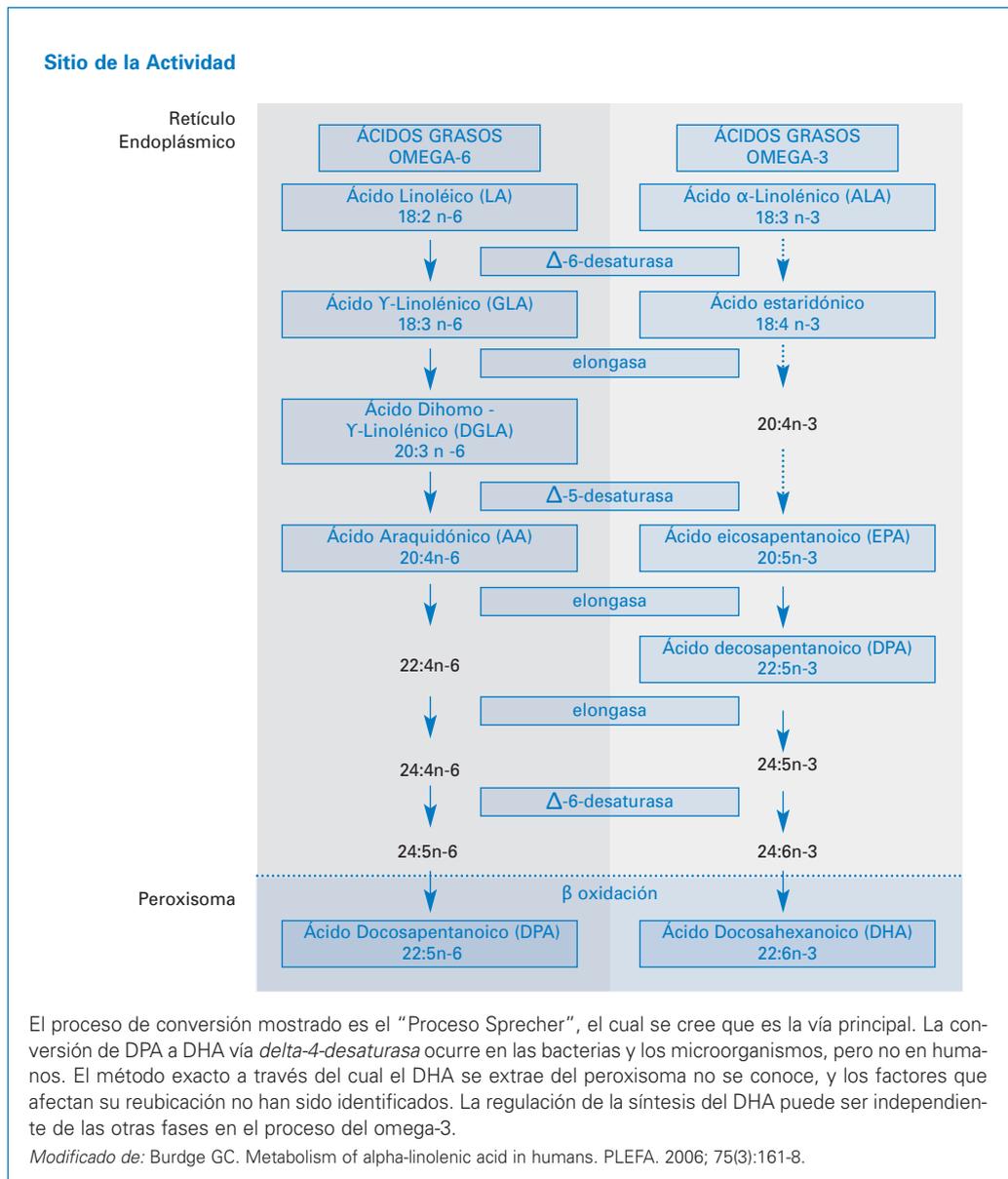


Figura 3. Proceso metabólico de los ácidos grasos omega-3 y omega-6.

## Digestión y absorción de los ácidos grasos en forma de triglicéridos (TG):

Como las moléculas de TG son demasiado grandes para atravesar las membranas celulares del intestino, su digestión requiere de la intervención de la bilis como emulsionante y de la enzima *lipasa* en el intestino delgado. La *lipasa* rompe la molécula de TG en dos ácidos grasos libres y un monoglicérido que son capaces de atravesar la membrana y entrar en las células del intestino delgado, donde se vuelven a combinar como TG. Una vez reunificado el TG, se une con otras grasas y proteínas para formar quilomicrones (moléculas portadoras), que permiten su transporte a través de la linfa y finalmente su paso a la sangre, desde donde los ácidos grasos son distribuidos a los diferentes tejidos.

La digestión de los aceites de pescado etil-éster es ligeramente diferente a la de los TG. En el intestino delgado, el enlace ácido graso-etanol es más resistente a la *lipasa* que los TG, por lo tanto se ralentiza el proceso y la producción de ácidos grasos libres y etanol. Los ácidos grasos libres son absorbidos a través de las células del intestino delgado, pero entonces deben ser reconvertidos a TG con el fin de formar quilomicrones, entrar en el sistema linfático y la sangre. Por eso, la biodisponibilidad se puede ver comprometida si el complemento no se toma con una comida que contenga grasa para asegurar la presencia del glicerol necesario para que los ácidos grasos libres vuelvan a formar el TG. Además, sin la molécula de glicerol, los ácidos grasos EE son más susceptibles a la oxidación, lo que hace más necesaria la adición de un antioxidante (vitamina E) para proteger el aceite.

La forma más frecuente de comercialización de los concentrados de aceite de pescado es la forma éter-etílica, que es la empleada en la forma farmacéutica que tiene registro de medicamento en distintos países.

## Digestión y absorción de los ácidos grasos en forma de fosfolípidos:

Cuando los  $\Omega$ -3 se presentan en forma de fosfolípidos, como en el aceite de krill, los ácidos grasos están unidos a un grupo fosfato (colina) y una molécula de glicerol. Son dispersables en el contenido gástrico y forman en el intestino, de forma espontánea, pequeñas micelas transportables en medio acuoso, por lo que no dependen de las sales biliares para su absorción intestinal, lo que mejora su biodisponibilidad. Los fosfolípidos pueden ser absorbidos directamente del epitelio intestinal, intactos o, tras su digestión parcial, como lipofosfolípidos y ácidos grasos libres.

La mayor absorción, funcionalidad y distribución de los  $\Omega$ -3 presentes en forma de fosfolípidos frente a los que se presentan en forma de triglicéridos ha sido descrita, en diversos estudios realizados en animales y humanos.

## Vías metabólicas para los ésteres erílicos de los omega-3 de cadena larga

Existen tres vías metabólicas principales para los AGPI n-3 de cadena larga durante y tras la absorción de los medicamentos a base de ésteres erílicos de  $\Omega$ -3.

1. Los ácidos grasos se transportan al hígado, donde se incorporan a diferentes tipos de lipoproteínas que son llevadas a los almacenes de lípidos periféricos.
2. Los fosfolípidos lipoprotéicos reemplazan a los fosfolípidos de la membrana celular actuando como precursores para varios eicosanoides.
3. Una cierta cantidad de ácidos grasos se oxida para la obtención de la energía requerida.

La concentración de los  $\Omega$ -3, EPA y DHA, en los fosfolípidos plasmáticos corresponde a la concentración de EPA y DHA incorporada en las membranas celulares.

## Estudios farmacocinéticos en humanos

Se han realizado diversos estudios farmacocinéticos para comprobar el efecto del aporte de distintas preparaciones a base de aceite de pescado. Los resultados han mostrado, en general, un rápido aumento de las concentraciones séricas de EPA y DHA tras la ingesta de suplementos de AGPI-CL n-3.

- Una revisión sobre la distribución, interconversión y dosis-respuesta de  $\Omega$ -3 en humanos, recoge los resultados de varios estudios realizados administrando EPA y DHA por separado y con la administración de preparados de aceite de pescado que contienen DHA y EPA combinado, concluyendo que se ha demostrado de forma consistente que se producen aumentos significativos en plasma tanto de las concentraciones de DHA como de EPA.

### Efecto de la suplementación de DHA en los ácidos grasos del plasma

Varios estudios han demostrado que la suplementación con DHA triacilglicerol o DHA en forma de éster etílico resulta en un aumento de las concentraciones de DHA en plasma.

- Una revisión que recoge doce estudios diferentes (con 16 grupos de suplementación distintos) con administración oral de dosis que van desde 0,2 a 6 g/día de DHA, durante 1 a 6 meses, mostró que las concentraciones de DHA en los fosfolípidos del plasma aumentan de forma dependiente de la dosis de manera saturable. La saturación parece producirse con dosis diarias de alrededor de 2 g/día. La suplementación de DHA también se traduce en un aumento lineal aparente en las concentraciones de EPA, presumiblemente a través de retroconversión, con concentraciones de EPA que aumentan alrededor de 0,4 g/100 g de ácido graso, por cada 1 g de ingesta de DHA. También hay una reducción concurrente (dependiente de la

dosis) y saturable, en las concentraciones de fosfolípidos de AA en plasma, aunque la respuesta relativa a AA es más variable entre los distintos estudios.

### Efecto de la suplementación de EPA en los ácidos grasos del plasma

La suplementación en adultos con 4 g/día de EPA éster-etílico puro produce incrementos significativos en las concentraciones de EPA tanto en plasma como en los fosfolípidos del suero, pero no produce aumento en las concentraciones de DHA, lo que indica la pobre conversión enzimática de EPA a DHA.

### Efecto de la suplementación de DHA y EPA en los ácidos grasos del plasma

Comparando tres dosis distintas (3 g, 6 g y 12 g) de dos preparados distintos, ambos a base de concentrados de ácidos grasos de aceite de pescado en forma de triglicéridos, administrados (cada uno de ellos) durante 28 días, se observó un rápido aumento de las concentraciones de EPA y DHA. Para las concentraciones de EPA se mostró dosis dependiente, siendo mayor con las dosis más altas de aceite de pescado, mientras que las concentraciones plasmáticas de DHA son comparables en distintas dosis investigadas.

- Un estudio dosis-respuesta de la suplementación con un preparado de lípidos marinos que contenían AGPI CL n-3, con una proporción 2:3 de DHA y EPA, a dosis de hasta un total de 6 g por día, sugiere un aumento casi lineal en las concentraciones plasmáticas de EPA y un aumento aparentemente saturable de las concentraciones de DHA después de la suplementación. La dosis de saturación de DHA se cifró en alrededor de 1,2 g/día, que es considerablemente más baja que cuando se proporciona DHA solo

(las concentraciones de DHA en plasma se acercan a la saturación aproximadamente a 2 g/día). DHA y EPA reducen de manera similar las concentraciones en el plasma de AA. Las concentraciones de AA también disminuyeron de forma dosis dependiente en respuesta a la administración de suplementos de DHA y EPA combinado.

- En la administración oral en pacientes adultos (sanos y con hipertrigliceridemia), de un preparado concentrado y estandarizado en EPA y DHA de  $\Omega$ -3 en forma éter-etílica, se observó también un aumento de la concentración de EPA dosis dependiente, aunque los aumentos en el contenido de DHA fueron menos marcados y menos dependientes de la dosis. La captación de EPA y DHA en los fosfolípidos séricos se mostró independiente de la edad. Las mujeres participantes tendían a un mayor aumento de EPA en los fosfolípidos séricos en comparación con los participantes masculinos.
- Un estudio de bioequivalencia con dos preparaciones a base de AGPI-CL n-3 en forma de ésteres etílicos, conteniendo respectivamente 485 mg de EPA + 348 de DHA (EPA/DHA: 1,32) y 434 mg de EPA + 434 mg de DHA (EPA/DHA: 1), ha mostrado que la ingesta de 12 g de estas formulaciones condujo a un resultado muy similar. Las formas de las curvas obtenidas para los dos productos, tanto para el EPA como para el DHA, indicaron una bioequivalencia sustancial de los dos preparados. No hubo ninguna diferencia estadística entre las mismas ni para la AUC (0,24 h) ni para la  $C_{max}$ . Tampoco se observó ninguna diferencia estadística para  $T_{max}$ .

### Estudios realizados con aceite de krill

La absorción, funcionalidad y distribución de los AGPI CL n-3 presentes en forma de fosfolípidos frente a los que se presentan en forma de triglicéridos ha sido descrita en diversos estudios realizados en animales y en humanos.

- En un estudio realizado en ratas Zuker obesas, a las que se administró aceite de pescado y aceite de Krill en igualdad de condiciones, se observó que los resultados positivos frente a síndrome metabólico eran mayores con el aceite de Krill. También se ha descrito un mayor incremento de niveles de DHA en el cerebro de ratas que consumieron aceite de Krill frente a las que consumieron aceite de pescado.

Estos resultados han sido confirmados en algunos estudios realizados en humanos.

- En un ECA, doble ciego, paralelo, realizado en hombres y mujeres obesas (n=76), se demostró un incremento significativamente mayor en las concentraciones plasmáticas de EPA y DHA en el grupo tratado con Krill que en los grupos tratados con aceite de pescado o aceite de oliva.
- Un estudio abierto, unicéntrico, aleatorizado y paralelo, comparó los efectos metabólicos de aceite de krill y aceite de pescado en 115 voluntarios sanos, durante 7 semanas. Los participantes se dividieron en tres grupos, que recibieron, cada día, respectivamente, 450 mg de EPA + 414 mg de DHA de aceite de pescado, 348 mg de EPA + 195 mg de DHA de aceite de krill, o placebo. El estudio concluyó que los efectos metabólicos de las dos formulaciones son esencialmente similares, pero que son necesarias menores cantidades de aceite de krill que de aceite de pescado, con pequeñas variaciones. El cambio en la relación de c-HDL/TG en el grupo de aceite de krill fue estadísticamente significativo, mientras que no lo fue en el grupo de aceite de pescado. El aumento de c-HDL fue ligeramente superior en el grupo de aceite de krill que en el grupo de aceite de pescado (8,7% *versus* 3,2%), aunque no de manera significativa (p = 0,061).
- Otro estudio evaluó tres tipos de suplementos. A pesar de las limitaciones (ya que sólo se realizaron comparaciones en plasma), al analizar las composiciones en áci-

dos grasos del plasma en respuesta a dosis casi idénticas de EPA + DHA de los tres preparados administrados, se mostró que la mejor absorción correspondía al aceite de krill, seguida de la de RTAG y ocupando el último lugar el preparado EE (Figura. 4). También sorprendió el elevado contenido de EPA y DHA libre con la administración del aceite de krill, lo que pudiera tener una influencia significativa en la biodisponibilidad.

En comparación con el aceite de pescado, el aceite de krill contiene una alta cantidad de astaxantina, que podría influir en el aumento del c-HDL, así como en la disminución de TG. Por otra parte, la ingesta de fosfolípidos (aceite de krill) puede aumentar el c-HDL. Estos resultados pueden interpretarse a favor del aceite de krill, pero son necesarios ulteriores estudios en personas con niveles de triglicéridos altos y HDL bajo para poder corroborarlo.

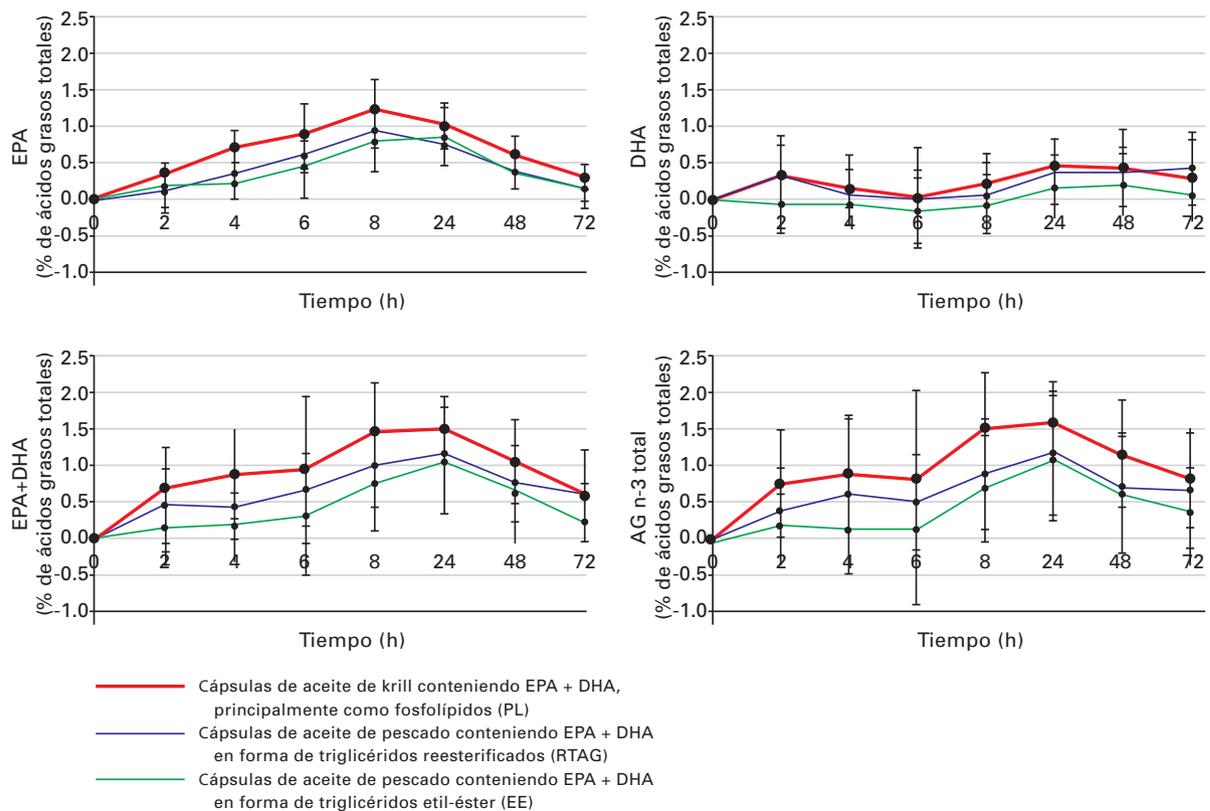


Figura 4. Aumento de las concentraciones de ácidos grasos omega-3 en plasma después de la ingestión de los 3 suplementos. Los resultados muestran el cambio de EPA, DHA, EPA + DHA, y el total de niveles de omega-3 (media  $\pm$  desviación estándar). Schuchardt et al. *Lipids in Health and Disease* 2011 10:145

# Efectos de los omega-3 en la salud humana

Los AGPI-CL omega-3 juegan un papel muy importante en la prevención y tratamiento de muchos problemas de salud y contribuyen al buen funcionamiento del organismo, debido a la amplia gama de funciones fisiológicas en que se ven implicados, que van desde la estructura de las membranas celulares a su correcto funcionamiento y respuesta. Sus acciones implican múltiples mecanismos y además de su función estructural y de comunicación en la célula, intervienen en procesos de regulación y, a través de receptores, en patrones de la expresión génica de señalización y la producción de mediadores de lípidos y péptidos (Tabla 3).

- El EPA da lugar en el organismo a la formación de eicosanoides, (prostaglandinas,

prostaciclina y leucotrienos), que participan en la regulación de la presión arterial, la función renal, la coagulación de la sangre, las reacciones inflamatorias e inmunológicas y otras funciones.

- El DHA es un importante componente de los lípidos estructurales de la membrana celular, especialmente de los fosfolípidos en el tejido nervioso y la retina.
- Asimismo, EPA y DHA son sustratos para la producción de resolvinas y protectinas, implicadas en la respuesta inflamatoria.

Existen numerosos estudios que avalan sus propiedades saludables y que han sustentado diversas alegaciones de propiedades saludables.

Tabla 3. Resumen de las principales funciones y patologías sobre las que los ácidos grasos omega-3 pueden ejercer un efecto preventivo y/o terapéutico.

Grupo	Patologías sobre las que pueden actuar
Prevención de riesgos y tratamiento en patología cardiovascular	Arteriosclerosis.
	Hipertensión.
	Tratamiento post-infarto de miocardio.
	Hipertrigliceridemia.
	Dislipidemia mixta.
Procesos inflamatorios	Artritis y artrosis.
	Inflamación intestinal.
	Asma.
Salud mental y de comportamiento	Desarrollo cerebral y visual en la gestación y en la infancia.
	Desarrollo mental y aprendizaje.
	Apoyo del rendimiento intelectual del adulto.
	Mejora comportamiento en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
	Apoyo y reducción de riesgo en enfermedades psiquiátricas y enfermedad neurodegenerativa por envejecimiento.
Salud de la mujer	Reducción de síntomas de Síndrome Premenstrual y Dismenorrea.
	Prevención de preeclampsia, parto prematuro y depresión post-parto.
	Síntomas vasomotores relacionados con la menopausia, osteoporosis posmenopáusica.

# Omega-3 e Inflamación

Los AGPI n-3 marinos influyen en las respuestas funcionales de los diversos tipos de células implicadas en la inflamación y en la producción de los diferentes mediadores químicos, pudiendo estar implicados en la resolución de la inflamación (Figura 5).

En la última década, se han descubierto nuevas familias de mediadores lipídicos producidos a partir de AGPI n-3 marinos:

- *Resolvinas* producidas a partir del EPA (E-series) y DHA (d-series).
- *Protectinas* producidas a partir de DHA (también referidas como *neuroprotectinas* cuando se generan dentro del tejido neuronal).
- *Maresinas*.

La síntesis de resolvinas y protectinas implica a las vías de la *ciclooxigenasa* (COX) y *lipoxigenasa* (LOX), con diferentes epímeros que se producen en presencia y ausencia de la aspirina.

La ciclooxigenasa es una enzima ligada a la membrana responsable de la oxidación del ácido araquidónico por la prostaglandina G2 y la reducción de la prostaglandina H2, un precursor de la prostaciclina y tromboxano. La enzima se produce como dos isoformas diferentes: la COX-1 y COX-2. Mediadores de la inflamación, tales como factores de crecimiento y endotoxina, inducen la producción de COX-2 en varios sistemas celulares.

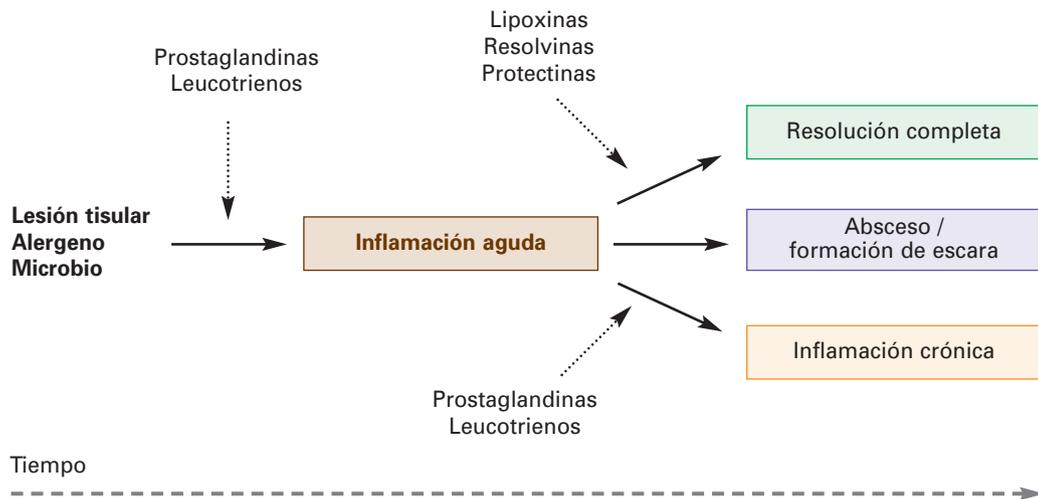
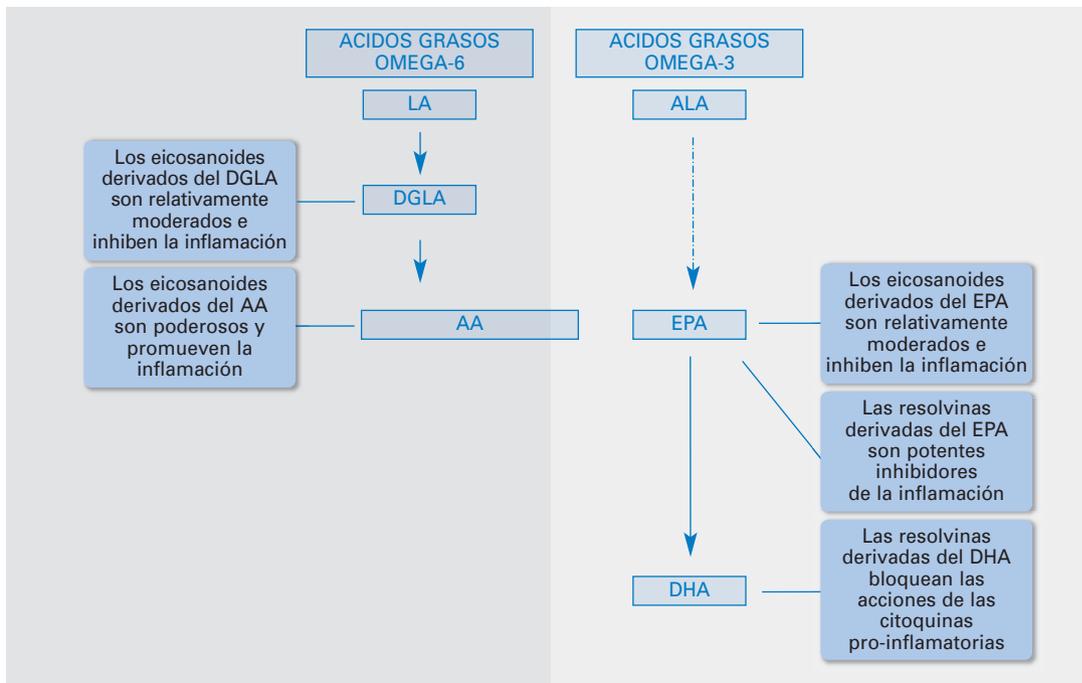


Ilustración de las posibles consecuencias de la inflamación aguda. La lesión tisular activa la liberación y la formación de prostaglandinas y leucotrienos derivados del araquidonato, que regulan los primeros eventos en la respuesta inflamatoria, tales como los cambios en el flujo sanguíneo, el edema y el reclutamiento de leucocitos. Los mediadores lipídicos contrarreguladores especializados, como lipoxinas, resolvinas y protectinas, se generan en un momento posterior y actúan de manera tejido-específica para iniciar la resolución de la inflamación.

Figura 5. Resolvinas y protectinas: soluciones de mediación a la inflamación



El ALA se convierte en muy escasa proporción en EPA, el cual a su vez se convierte en ciertos eicosanoides que son relativamente moderados en sus efectos biológicos y tienden a no promover la inflamación. Los eicosanoides derivados del ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) son parecidos a los eicosanoides derivados del EPA. Muchos de los eicosanoides derivados del AA son poderosos y controlan las reacciones inmunes y la inflamación. El EPA y DHA pueden ser convertidos en compuestos anti-inflamatorios denominados resolvinas.

Figura 6. Fuentes y acciones de los eicosanoides.

En modelo animal, la síntesis de resolvinas se incrementa por la alimentación de las dietas ricas en aceite de pescado. Los efectos biológicos de las resolvinas y protectinas han sido examinados ampliamente en cultivo celular y modelos animales de inflamación. Estos modelos han demostrado la acción anti-inflamatoria y la de resolución de la inflamación (Figura 6). Por ejemplo, resolvinas E1, resolvinas D1 y protectina D1 inhiben la migración transendotelial de los neutrófilos, por lo que previenen la infiltración de neutrófilos en sitios de inflamación; resolvinas D1 inhibe la producción de IL-1 $\beta$ ; y la protectina D1 inhibe el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  y IL-1 $\beta$ . Las resolvinas reducen la inflamación y protegen a los

animales experimentales en modelos de enfermedad inflamatoria como la artritis, colitis y el asma.

La actividad biológica de las resolvinas está mediada a través de *receptores específicos acoplados a proteína G*.

En general, estas observaciones indican un cambio de un entorno fuertemente pro-inflamatorio a uno de reducción de la inflamación, disminución de la capacidad de respuesta de las células (neutrófilos, monocitos, macrófagos, células-T, células endoteliales) y una mayor resolución de la inflamación. Se conocen muchos mecanismos por los cuales los AGPI n-3 marinos influyen en estos aspectos de la respuesta inflamatoria (Tabla 4).

Tanto las moléculas antiinflamatorias, como las proinflamatorias son necesarias para el funcionamiento del organismo, pero un desequilibrio persistente a favor de las proinflamatorias causa inflamación crónica y diversas patologías.

La capacidad de los AGPI n-3 marinos en la retro-regulación de varios aspectos de la inflamación sugieren que estos ácidos grasos pudieran ser importantes para determinar el desarrollo y la gravedad de las enfermedades inflamatorias y, además, pudieran ser útiles como un componente de la terapia. La identificación de los mecanismos de acción involucrados para explicar los efectos funcionales observados añade plausibilidad biológica significativa a este planteamiento. Debido a esto, los suple-

mentos de omega-3 han sido evaluados en diferentes grados y con mayor o menor éxito en una variedad de condiciones inflamatorias.

Estos mecanismos están interrelacionados, aunque aún no estén aclarados del todo.

Los experimentos con animales demuestran beneficio de los ácidos grasos n-3 marinos en modelos de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y asma, aunque solo los ensayos clínicos con  $\Omega$ -3 han demostrado beneficios en la artritis reumatoide.

Tabla 4. Resumen de las acciones anti-inflamatorias de AGPI n-3 marinos y sus mecanismos relacionados.

Efecto antiinflamatorio	Mecanismos probablemente relacionados
Reducción de la quimiotaxis de leucocitos.	↓ Producción de algunos quimio-atrayentes (p.e., LTB4); Retro-regulación de la expresión de receptores para quimio-atrayentes.
Expresión reducida de moléculas de adhesión y menor interacción endotelio-leucocitos.	Retro-regulación de la expresión de los genes de adhesión molecular (vía NFkB, NR1C3 (es decir, PPAR-γ), etc.)
Disminución de la producción de eicosanoides a partir del ácido araquidónico.	↓ Contenido de membrana de ácido araquidónico. La inhibición del metabolismo del ácido araquidónico.
Triglicéridos muy altos.	≥ 500 mg/dL (5.6 mmol/L)
Disminución de la producción de ácido araquidónico conteniendo endocannabinoides.	↓ Contenido de membrana de ácido araquidónico.
Aumento de la producción de eicosanoides "débiles" de EPA.	Mayor contenido de membrana de EPA.
Aumento de la producción de EPA y DHA anti-inflamatorios que contienen endocannabinoides.	Mayor contenido de membrana de EPA y DHA.
Aumento de la producción de resolvinas y protectinas pro-resolución.	Mayor contenido de membrana de EPA y DHA; Presencia de aspirina.
Disminución de la producción de citoquinas inflamatorias.	Retro-regulación de la expresión génica de citoquinas inflamatorias (vía NFkB, NR1C3 (es decir, PPAR-γ), etc.)
Disminución de la reactividad de las células-T.	Disrupción de <i>balsas de membrana</i> (acumulación lipídica) vía aumento del contenido de EPA y DHA en regiones específicas de membrana.

# Efecto de los $\Omega$ -3 en los factores de riesgo cardiovascular

En distintos estudios observacionales y de intervención se ha demostrado que el consumo de pescado y también de suplementos de  $\Omega$ -3

previene las enfermedades cardiovasculares, por medio de una amplia serie de efectos biológicos (Tabla 5).

**Tabla 5. Mecanismos potenciales que intervienen en el efecto protector de los ácidos grasos omega-3 frente a las enfermedades cardiovasculares.**

- Disminución de la concentración de triglicéridos y otros efectos favorables sobre el metabolismo lipídico.
- Efecto antiinflamatorio.
- Disminución de la presión arterial.
- Estabilización de la actividad eléctrica miocárdica.
- Mejoría de la función endotelial y autonómica.
- Cambios favorables en la estructura y función cardíacas.
- Acción antiagregante plaquetaria.
- Reducción de la vulnerabilidad de las placas de ateroma.

## Efectos de los $\Omega$ -3 en el metabolismo lipídico

El efecto más característico de los  $\Omega$ -3 sobre el metabolismo de los lípidos es su capacidad de disminuir las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, por lo que han sido aprobados por las autoridades sanitarias como agentes para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

El exceso de triglicéridos (TG) es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden (Tabla 6). Existe una estrecha relación entre las variantes genéticas asociadas a un incremento de las con-

centraciones de TG plasmáticos y el riesgo cardiovascular.

Casi 1 de cada 3 mujeres adultas presentan concentraciones de TG >150 mg/dL y este problema se acrecienta con la edad, en particular después de la menopausia. Después de la menopausia las mujeres presentan unas concentraciones mayores de TG que los varones, situación opuesta a lo que ocurre antes de la menopausia.

Tabla 6. Criterios para la valoración clínica del exceso de triglicéridos en situación de ayuno según el ATP-III.

	Concentración de triglicéridos
Normal	< 150 mg/dL (< 1,7 mmol/L)
En el límite alto	150 - 199 mg/dL (1,7 - 2,3 mmol/L)
Hipertrigliceridemia Moderada	200 - 499 mg/dL (2,3 - 5.6 mmol/L)
Hipertrigliceridemia Severa/grave	$\geq$ 500 mg/dL ( $\geq$ 5.6 mmol/L)

### ATP III: Adult treatment Panel III

Los excesos ligeros o moderados de triglicéridos se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular, mientras que excesos más severos, sobre todo cuando la concentración se acerca o supera los 1000 mg/dL (11,2 mmol/L), se asocian a un riesgo de pancreatitis.

La mayoría de hipertrigliceridemias graves ocurren en pacientes con hipertrigliceridemias moderadas, en general de origen poligénico, a la que se le asocian factores agravantes de carácter ambiental, como el consumo abundante de alcohol o azúcares simples, o de fármacos como los estrógenos o retinoides, o de otras patologías como la obesidad, hipotiroidismo o la diabetes mal controlada.

## Efectos de los $\Omega$ -3 en los principales parámetros lipídicos

Los  $\Omega$ -3 disminuyen la concentración plasmática de TG en un 25 - 35 %. La disminución de los TG es tanto más acusada cuanto mayor sea la concentración de TG antes del tratamiento y cuanto mayor sea la dosis. Así, los efectos son escasos con dosis inferiores a 2 g/día y en pacientes con concentraciones de TG dentro del interva-

lo de normalidad, mientras que pueden ser superiores al 50 % en pacientes con hipertrigliceridemia grave cuando se utilizan dosis de 3-4 g/día.

- Los  $\Omega$ -3 reducen el incremento de la concentración de TG que ocurre después de las comidas, es decir la lipemia post-prandial. Este efecto, que puede ser >30 %, aparece después de varias semanas de tratamiento y a partir de dosis de 1 g/día.

- El colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se modifican escasamente por los  $\Omega$ -3. Sin embargo, en los pacientes con hipertrigliceridemia grave, el descenso de los TG que provocan los  $\Omega$ -3 puede ser superior al 50 % y acompañarse de un aumento del c-LDL, al parecer debido a un aumento de tamaño y del contenido en colesterol de las c-LDL, más que del número de partículas c-LDL, que es el hecho que incrementa en mayor medida el riesgo cardiovascular. Así los  $\Omega$ -3 disminuyen el potencial aterogénico de las c-LDL, ya que aumentan su tamaño y disminuyen su densidad; promoviendo el paso del patrón B de las c-LDL, es decir de predominio de las c-LDL pequeñas, densas y aterogénicas, al patrón A, en el que predominan las c-LDL grandes y flotantes menos agresivas para la pared arterial.
- Los  $\Omega$ -3 influyen escasamente sobre las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), de modo que tras su administración no se modifican o se producen incrementos en general inferiores al 5 %. Solo en las hipertrigliceridemias graves, de forma paralela al acusado descenso de los TG que ocurre al administrar  $\Omega$ -3, pueden observarse aumentos del c-HDL >10%.

## Efectos diferenciales del EPA vs DHA

En distintos estudios se ha demostrado que tanto el EPA, como el DHA tienen un efecto potente en la disminución de TG, mientras que sus efectos sobre el c-LDL y el c-HDL son algo distintos.

- EPA induce un ligero descenso del c-LDL y tiene un efecto neutro sobre el c-HDL.
- DHA no modifica el c-LDL o incluso puede inducir un ligero incremento que en general no es significativo y aumenta de forma discreta el c-HDL (Tabla 7).

## Efectos diferenciales según la fuente de $\Omega$ -3

Los efectos lipídicos también varían según la fuente de  $\Omega$ -3 que se utilice (Tabla 10). Tanto los ésteres etílicos de  $\Omega$ -3, como el Icosapent etil, como los  $\Omega$ -3 libres, todos ellos a dosis de 2-4 g/día, y el aceite de Krill a dosis de 1-3 g/día, disminuyen de forma muy acusada los TG, entre un 20 y un 35 %, y el aceite de algas a dosis <3 g/día un 15 %. Sin embargo, los efectos sobre el c-LDL y el c-HDL son más variables.

- El aceite de Krill ha mostrado un marcado efecto reductor del c-LDL y un acusado aumento del c-HDL en un estudio.

Tabla 7. Efectos diferenciales de los ácidos grasos omega-3 en el metabolismo lipídico atendiendo al tipo de ácido graso y a la fuente de éstos.

- Tanto el EPA, como el DHA son potentes reductores de las concentraciones plasmáticas de TG.
- El EPA tiene un efecto algo más favorable sobre el c-LDL, mientras que el DHA podría tenerlo sobre el c-HDL.
- Todas las fuentes de  $\Omega$ -3 han mostrado un acusado efecto hipotrigliceridemiante.
- Algunos estudios han mostrado, que el aceite de Krill induce una mejoría del perfil lipídico que podría ser globalmente más favorable que el obtenido con otras fuentes de  $\Omega$ -3.

## Mecanismos que intervienen en la disminución de la concentración de triglicéridos por los $\Omega$ -3

Los  $\Omega$ -3 disminuyen la síntesis hepática de TG, su incorporación a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y finalmente su secreción a la circulación sanguínea. Además, aumentan la beta-oxidación de los ácidos grasos y aumentan la degradación de la apolipoproteína B. Los  $\Omega$ -3 aumentan el catabolismo y la retirada de las VLDL y los quilomicrones de la circulación sanguínea, mediante un incremento de la hidrólisis de los TG que contienen por la lipoproteína lipasa (Tabla 8).

## Lugar de los $\Omega$ -3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia

La modificación del estilo de vida es la medida terapéutica más eficaz para controlar el exceso de TG plasmáticos.

Dentro de las terapias para disminuir los triglicéridos, los  $\Omega$ -3 como medicamento son una alternativa aprobada para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Los  $\Omega$ -3 tienen la ventaja de no presentar interacciones con otros fármacos y carecer de toxicidad sistémica, por lo que pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía crónica.

- Los  $\Omega$ -3 asociados a las estatinas mantienen su eficacia reductora de los TG y sinergian su efecto. La asociación de  $\Omega$ -3 y fibratos, puede ser necesaria cuando la monoterapia con uno de estos 2 fármacos no sea suficiente para controlar el exceso de TG.

Los fármacos de elección para disminuir el c-LDL y el c-No HDL son las estatinas, seguidas de la ezetimiba y de las resinas. Los  $\Omega$ -3 no se consideran indicados para disminuir el colesterol total y el c-LDL, ya que sus efectos son escasos, mientras que su eficacia en disminuir el c-no-HDL es moderada.

Tabla 8. Mecanismos relacionados con el efecto de los AG n-3 en los triglicéridos.

1. Inhibición de la síntesis de TG.
  - Inhibición de la *diacil-glicerol acetiltransferasa* (DGAT).
  - Inhibición de la *fosfohidrolasa del ácido fosfatídico* (PAP).
2. Incremento de la oxidación de los ácidos grasos.
  - Activación de los *PPAR-alfa* y  $\downarrow$  de la disponibilidad de ácidos grasos para la síntesis de TG.
3. Aumento de la lipólisis de los TG mediada por la lipoproteína lipasa.
  - $\uparrow$  de la actividad lipolítica del plasma y del aclaramiento de los quilomicrones y VLDL.

## Efectos de los $\Omega$ -3 en la inflamación

Los  $\Omega$ -3 disminuyen el contenido de AA en los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas, de las células endoteliales y de las células que intervienen en la inflamación, dando lugar a una menor producción de mediadores de la inflamación, incluyendo la prostaglandina  $E_2$ , el tromboxano  $B_2$ , el leucotrieno  $B_4$  y el ácido hidroxieicosatetraenoico. Los  $\Omega$ -3 pueden disminuir la producción de citocinas proinflamatorias a tra-

vés de la modulación de las vías de señalización intracelular y la regulación a la baja de la actividad del factor nuclear *kappa* B. Así mismo, se ha observado que los  $\Omega$ -3 pueden disminuir la expresión de los receptores de adhesión leucocitaria y que son precursores de una serie de mediadores de la resolución de la inflamación, denominados *resolvinas* y *protectinas* que pueden ejercer potentes acciones antiinflamatorias (Tabla 9).

Tabla 9. Efectos de los  $\Omega$ -3 en la inflamación.

- Disminución de la producción de leucotrienos y eicosanoides proinflamatorios.
- Menor expresión de los receptores de adhesión leucocitaria.
- Regulación a la baja del factor nuclear *kappa* B y de la señalización intracelular de respuesta inflamatoria.
- Precursores de la producción de *resolvinas* y *protectivas*.

## Efectos en la presión arterial

Los  $\Omega$ -3 administrados a dosis de al menos 3 g/día disminuyen la presión arterial sistólica y diastólica un promedio de 0,66 mmHg y 0,35 mmHg, respectivamente. El efecto sobre la presión arterial es más acusado en la población hipertensa de mediana o mayor edad. Los

mecanismos que han sido implicados son la disminución de la producción de tromboxano  $A_2$ , el aumento de la producción de óxido nítrico, el incremento de la reactividad y de la elasticidad vascular, y una mejora de la función autonómica.

## Efectos en el metabolismo de la glucosa

El efecto de los  $\Omega$ -3 sobre el metabolismo de la glucosa es controvertido.

- En un metanálisis de 26 ensayos clínicos aleatorizados, la suplementación con aceite de pescado a dosis de 2 g/día o superiores se asoció a un ligero aumento de la glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2 y a una disminución en los afectos de diabetes tipo 1.
- En una amplia revisión más reciente de los estudios realizados al respecto se concluye que los  $\Omega$ -3 carecen de un efecto significativo sobre el metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes.

## Efectos antiarrítmicos de los $\Omega$ -3

Los  $\Omega$ -3 parecen tener unos efectos favorables sobre la electrofisiología auricular y ventricular a través de sus efectos sobre los canales iónicos de las membranas celulares de los miocitos cardiacos. Así, los  $\Omega$ -3 aumentan el voltaje requerido para la despolarización de la membrana. También aumentan el tono vagal y podrían aumentar la eficiencia del miocardio y disminuir la inflamación local. Estas acciones podrían proteger frente a las arritmias ventriculares y disminuir el riesgo de muerte súbita.

- En distintos estudios de observación y en un ensayo clínico a gran escala el consumo de  $\Omega$ -3 disminuyó el riesgo de muerte súbita.
- En algunos, pero no en todos, estudios posteriores existe una base de evidencias consistentes sobre el potencial efecto antiarrítmico de los  $\Omega$ -3, sin embargo éste no ha podido ser demostrado de forma concluyente.

Así mismo, los  $\Omega$ -3 han mostrado un efecto protector frente a la fibrilación auricular, en particular de los pacientes de edad media o avanzada con cardiopatía estructural, mientras que su efecto parece ser escaso frente a la fibrilación auricular del paciente joven sin dicha alteración estructural.

## Efectos en la función endotelial

En algunos estudios se ha demostrado que los  $\Omega$ -3 disminuyen los marcadores circulantes de disfunción endotelial, entre los que se incluyen la E-selectina, la molécula-1 de adhesión celular y la molécula-1 de adhesión intercelular. Así

mismo, se ha demostrado un incremento de la vasodilatación mediada por el flujo sanguíneo, tanto en las grandes arterias como en la microcirculación, la cual puede relacionarse con una mayor capacidad de producción de óxido nítrico.

## Efectos de los $\Omega$ -3 sobre la función cardiaca

Distintos estudios observacionales y de intervención han demostrado un efecto favorable del consumo de pescado y de suplementos de  $\Omega$ -3 en la prevención de la insuficiencia cardiaca y en la evolución clínica de la enfermedad. El efecto de los  $\Omega$ -3 sobre el miocardio puede explicarse en parte porque tanto EPA, como DHA son potentes activadores de los receptores PPAR *alfa* y *gamma* que regulan la expresi

ción de genes relacionados con la síntesis de proteínas clave en el control de la captación y metabolismo de los ácidos grasos por las células miocárdicas. La activación de los receptores PPAR *alfa* y *gamma* por los ácidos grasos EPA y DHA puede a su vez disminuir la producción de citocinas inflamatorias y aumentar la producción de adiponectina, lo que mejoraría la estructura y función del miocardio.

## Efectos en la agregación plaquetaria

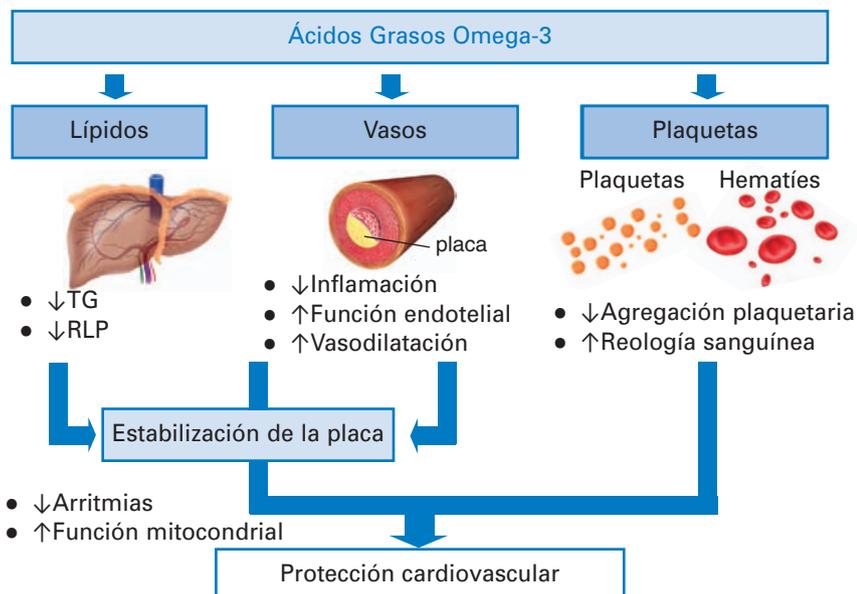
Los  $\Omega$ -3 inhiben la síntesis de tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) en las plaquetas y antagonizan el receptor proagregante  $TXA_2/PGH_2$ , con lo que pueden disminuir el riesgo de trombosis al frenar la agregación plaquetaria. Sin embargo, se

ha postulado que el consumo de  $\Omega$ -3 a las dosis de consumo en las dietas habituales carecería de un efecto consistente sobre la agregación plaquetaria y también sobre los factores de la coagulación en el ser humano.

## Efectos en la vulnerabilidad de las placas de ateroma

Se ha observado que la suplementación con  $\Omega$ -3 en pacientes con ateromatosis carotídea que iban a ser sometidos a una endarterectomía daba lugar a una disminución del contenido de macrófagos en la placa de ateroma sometida a intervención y a un incremento de la resistencia

de la placa a la ruptura, fenómeno que desencadena una trombosis y la oclusión vascular o el embolismo causante de la complicación isquémica cerebral. Es decir, los  $\Omega$ -3 podrían disminuir la vulnerabilidad de las placas de ateroma al disminuir su componente inflamatorio.



TG, triglicéridos; RLP, lipoproteínas remanentes

Modificado de: Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? Eur Heart J. 2012; 33(4): 436-443

Figura 7. Efectos beneficiosos de los ácidos omega-3.

# Efectos de Omega-3 en resultados cardiovasculares

Muchos estudios epidemiológicos y clínicos han concluido que la ingesta a largo plazo de los AGPI n-3 se asocia con disminución de la mortalidad relacionada con la enfermedad coronaria. En particular, grandes cantidades de EPA y/o DHA disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte.

Numerosos estudios prospectivos han demostrado una relación entre el consumo regular de pescado graso ( $\geq 2$  veces por semana) y una menor incidencia de enfermedad coronaria, mortalidad y muerte súbita.

Varios ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) han examinado los efectos de la suplementación con aceite de pescado en la enfermedad cardiovascular (ECV), la morbilidad y la mortalidad, y casi todos los ECA se realizaron en ámbitos de prevención secundaria. Sin embargo, los resultados de estos estudios han sido inconsistentes.

- Dos primeros ensayos abiertos [*el Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI)-Prevenzione trial y el *Japan EPA Lipid Intervention Study*] encontraron beneficios significativos de la suplementación con aceite de pescado en variables cardiovasculares.
- El GISSI-Heart Failure trial, el ECA con mayor número de objetivos finales cardiovasculares llevado a cabo hasta la fecha, encontró que los suplementos de aceite de pescado reducían las ECV fatales en un 10% (IC del 95%, 1% -19%) entre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica.
- Otros ensayos (Alpha Omega, OMEGA, y SU.FOL.OM3) no han replicado los efectos

significativos de la suplementación de aceite de pescado en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular que se encontraron en los primeros ensayos.

Entre estos estudios, sólo uno tenía una potencia estadística razonable para detectar una reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria. El resto de los ensayos tuvo una potencia mucho menor para detectar este efecto. Dada su falta sustancial de poder, la interpretación de los resultados de estos ensayos es difícil. (Figura 8).

De forma global, la mitad de los ECAs grandes con pescado o aceite de pescado demuestra una reducción significativa de eventos cardiovasculares, mientras que la otra mitad no. La mayoría de los ensayos positivos mostraron

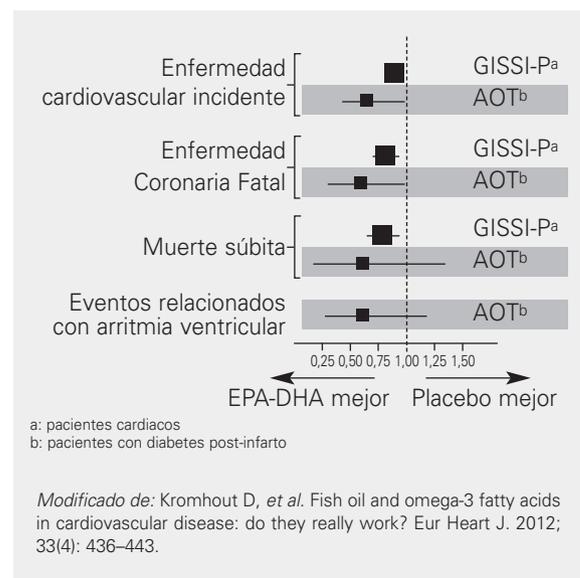


Figura 8. Efecto de EPA y DHA en las enfermedades cardiovasculares en el Alpha Omega Trial (AOT) y el GISSI-Prevenzione trial (GISSI-P).

un beneficio sólo con respecto a la mortalidad por enfermedad coronaria. Por lo tanto, todavía no está claro que el aceite de pescado tenga efectos importantes sobre los eventos no fatales o eventos totales de enfermedad cardiovascular.

- El *Korean Meta-analysis Study Group* incluyó 14 ECAs, de un total de 20.485 pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En estos ensayos, la dosis diaria de EPA o DHA varió entre 0,4 y 4,8 g/día (media [DE], 1,7 [1,2] g/día), y el período de seguimiento varió de 1,0 a 4,7 años (media [DE 2,0], [1,2] años).

La suplementación con  $\Omega$ -3 no redujo el riesgo global de eventos cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa, o muerte súbita cardíaca.

Sin embargo, este metaanálisis ha recibido muchas críticas por su diseño y por su escaso poder estadístico.

Desde la publicación de estas revisiones sistemáticas, han aparecido nuevos ensayos.

- OPERA (*the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation*), un estudio doble ciego controlado con placebo, aleatorizado; no mostró disminución significativa del riesgo de fibrilación auricular postoperatoria mediante suplementos de  $\Omega$ -3 previa a la cirugía cardíaca en comparación con el placebo.

- En otro ECA, que investigó más de 600 pacientes con fibrilación auricular, un tratamiento de 24 semanas con suplementos de  $\Omega$ -3 no disminuyó la tasa de enfermedad recurrente.
- El *Risk and Prevention Study Collaborative Group* investigó los efectos de la suplementación con  $\Omega$ -3 en una cohorte de más de 12.500 pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular o enfermedad aterosclerótica, sin antecedentes de infarto de miocardio. Tras una mediana de 5 años de seguimiento, la suplementación diaria de 1 gramo de  $\Omega$ -3 no redujo la incidencia de la variable principal de estudio, que se definió como el tiempo hasta la muerte por causa cardiovascular o ingreso hospitalario por causa cardiovascular.
- El *Vitamin D and Omega-3 Trial* en marcha está enrolando hombres de más de 50 años y mujeres mayores de 55 años, para un total de 20.000 participantes. En este estudio doble ciego controlado con placebo, de prevención primaria, los participantes son asignados aleatoriamente a recibir vitamina D (2000 UI/d),  $\Omega$ -3 marinos (1 g/día, con 840 mg de EPA y DHA), ambos suplementos, o ninguno (doble placebo). El ensayo examinará los eventos cardiovasculares mayores, así como la enfermedad coronaria y el ictus de forma individual.

## Visión crítica

El efecto protector del pescado se ha atribuido a los ácidos grasos omega-3, por lo que se recomienda “comer pescado al menos dos veces a la semana, una de los cuales debe ser pescado azul”. Sin embargo, esta última recomendación contradice la atribución del efecto protector del pescado, ya que sólo el azul contiene ácidos grasos omega-3.

Se han llevado a cabo muchos ensayos con criterios de valoración clínicos como la mortalidad total o los eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, y según algunos meta-análisis, en general, no se han demostrado beneficios.

Las diferencias en los diseños de estudio, características de la población y los tipos y las dosis de los  $\Omega$ -3 son posibles explicaciones. También es posible que el efecto beneficioso de los  $\Omega$ -3 en la reducción del riesgo de muerte cardiaca súbita pueda ser menor en pacientes

que ya reciben tratamiento farmacológico por factores de riesgo cardiovasculares.

Otra cuestión importante es si  $\Omega$ -3 tiene efectos diferentes en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

En todos los ensayos, los participantes fueron reclutados en base a criterios de inclusión y exclusión clínicos, pero no en el estado basal de los ácidos grasos omega-3. Se administraron dosis de EPA + DHA en cápsulas desde 0,6 hasta 2,4, la mayoría de 0,9 g/día. En ningún ensayo, se controló el cambio en el *status* de ácidos grasos omega-3.

- Sólo un ensayo investigó el consejo de comer pescados grasos dos veces por semana, lo que resultaría en un equivalente a una ingesta diaria de EPA + DHA de 0,9 g/día, y tuvo un resultado positivo.

## ¿Son relevantes estas características del diseño de los ensayos para su resultado?

### Cápsulas en el desayuno

En casi todos los ensayos se aconsejó a los participantes tomar sus cápsulas con el desayuno. En la mayoría de los países, el desayuno, si se toma, es una comida baja en grasa. Como ha quedado claro en los últimos estudios, la biodisponibilidad de EPA + DHA en cápsulas es mínima si se toma con una comida baja en grasa. Sin embargo, si se toma con una comida, como es el

caso del pescado, la biodisponibilidad de EPA + DHA resulta ser hasta 13 veces mejor. El resultado positivo de la prueba llevada a cabo con el asesoramiento de comer pescado graso apoya la relevancia del tema biodisponibilidad. Emulsionante EPA + DHA es otra manera de mejorar la biodisponibilidad, pero, hasta ahora, no se han realizado ensayos con criterios de valoración clínicos con emulsionado EPA y/o DHA.

## Reclutar participantes, independientemente de la condición basal de $\Omega$ -3

La enfermedad cardiovascular es multifactorial y tiene una alta prevalencia. Por lo tanto, no es de extrañar que el *status*  $\Omega$ -3 de los individuos con enfermedad cardiovascular no sea muy diferente de la población general. Tampoco es ninguna sorpresa que el *status*  $\Omega$ -3 en todas las poblaciones tenga una distribución estadística normal. Es importante destacar, sin embargo, que el *status*  $\Omega$ -3 es un poderoso predictor de la mortalidad futura y de eventos cardiovasculares, mucho más fuerte que la ingesta de  $\Omega$ -3. Un reclutamiento independientemente del estado basal de  $\Omega$ -3, por lo tanto, podría incluir una gran proporción de participantes con un *status* en el nivel alto de referencia, no susceptible de beneficiarse de EPA + DHA. Esto diluiría los efectos de EPA + DHA en las variables clínicas en toda la población de estudio.

- En un ensayo en insuficiencia cardíaca congestiva, 0,9 g/día de EPA + DHA redujo la mortalidad global y las hospitalizaciones, lo que indica que la evaluación del *status*  $\Omega$ -3 basal de los sujetos importa para el resultado del ensayo.

## No monitorizar los cambios en el *status* de $\Omega$ -3

En los estudios de biodisponibilidad en humanos, se supo que el aumento de la condición de  $\Omega$ -3 a una determinada dosis de EPA + DHA varía hasta un factor de 13 entre individuos. Así, mientras que algunos individuos no muestran casi ningún aumento, otros muestran un gran aumento. Como se ha demostrado en los ensayos en una “jaula metabólica”, esto no es debido a cuestiones de cumplimiento. Junto con la distribución estadística normal del estado basal en los  $\Omega$ -3, y el problema de la biodisponibilidad que acabamos de mencionar, la gran variabilidad interindividual tiene que dar lugar a una superposición de estado ácido graso omega-3 entre los participantes *verum* y placebo durante el ensayo. De hecho, se encontró una superposición de >80 %, cuando esta superposición se buscó en un ensayo de intervención de gran tamaño. No se encontraron diferencias entre los grupos *verum* y placebo en la intervención investigada es una garantía para un resultado neutro.

En conjunto, las características del diseño de los ensayos discutidos aquí eran pertinentes para su resultado, e impidieron demostrar efectos cardioprotectores de EPA + DHA.

## Cómo determinar el status omega-3

La medición de los niveles en sangre de ácidos grasos omega-3 se puede realizar en plasma, suero, o de las membranas de glóbulos rojos. Mediciones con utilidad clínica incluyen el *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup>, que es el porcentaje de ácidos grasos compuestos de EPA + DHA, el *ratio* EPA/AA, la cuantificación de EPA, y la cuantificación de DHA (Tabla 10). Varios métodos de laboratorio están disponibles e incluyen cromatografía de gases, composición de la membrana de glóbulos rojos, y espectroscopia de masas.

Según los estándares actuales, un bajo *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup> sería un factor de riesgo cardiovascular. Según una gran base de datos, se ha sugerido un rango óptimo para el *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup> entre 8-11 % (Figura 9). Dado que existe una gran variabilidad inter-individual en la respuesta, una medición inicial para evaluar el estado de  $\Omega$ -3 determinará si hay una necesidad de incremento de la ingesta.

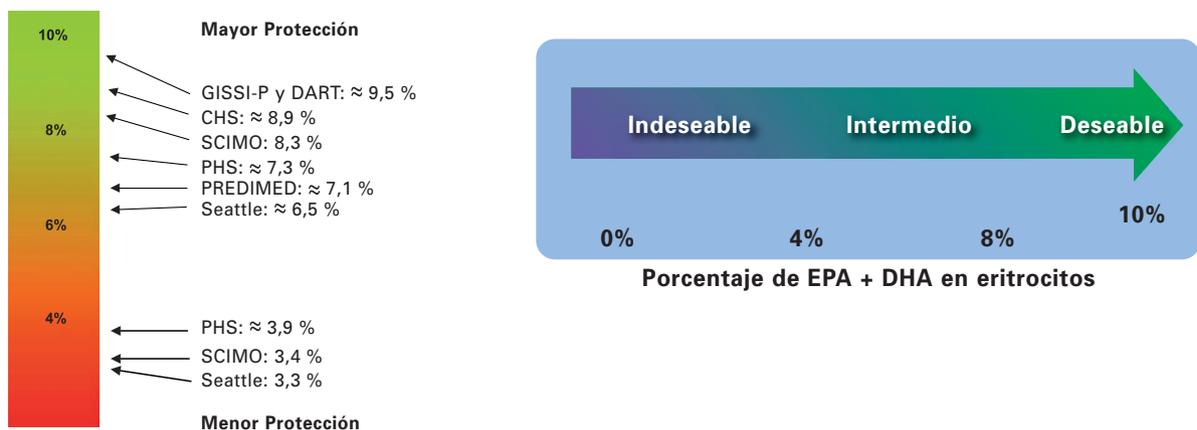
Un *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup> en el nivel óptimo, tras un aumento selectivo del consumo de EPA + DHA, reduce al mínimo un factor de riesgo cardiovascular, similar al abandono del hábito tabáquico.

Tabla 10. Características del *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup>.

- Porcentaje de EPA y DHA en eritrocitos
- Representa EPA y DHA tisular
- Representa un estatus individual en EPA y DHA
- *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup>: procedimiento analítico estandarizado, baja variabilidad analítica
- Alta variabilidad inter-individual, casi independiente de la ingesta de EPA y DHA
- Bajo *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup>: factor de riesgo cardiovascular
- Rango objetivo: 8-11 %
- Mejora incrementando la ingesta de EPA y DHA

- Un bajo *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup> también se asocia con una función cerebral subóptima, problemas de conducta, depresión y deterioro de funciones cerebrales complejas o ciertos aspectos de la memoria. También puede predisponer a la demencia.
- En una serie de ensayos de intervención, la EPA + DHA redujo las agujetas y la pérdida de fuerza relacionada con la edad.

### Zonas de Riesgo del Índice Omega-3



Los valores en la barra vertical son el Índice Omega-3 (%) de menor a mayor. Se representan los siguientes conjuntos de datos: el Seattle study, el Physicians' Health Study (PHS), el Cardiovascular Health Study (CHS), el Diet and Reinfarction Trial (DART), ESTUDIO PREDIMED (Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular con la Dieta Mediterránea), el study on the prevention of coronary atherosclerosis by intervention with marine omega-3 fatty acids (SCIMO), y el GISSI-Prevenzione study.

Figura 9. Resumen de la evidencia para los puntos de corte propuestos para el *Omega-3 Index*<sup>®</sup>.

# Ácidos Grasos Omega-3 y Salud de la Mujer

Los beneficios de los  $\Omega$ -3 alcanzan especialmente a la salud de la mujer en las distintas etapas de la vida, mostrando su efecto favorable para el alivio de síntomas relacionados con la menstruación, en el embarazo, la lactancia y en la menopausia (a nivel cardiovascular y de salud ósea).

Los  $\Omega$ -3 son constituyentes de las membranas de todas las células en el cuerpo y son precursores de hormonas producidas localmente, eicosanoides, que son importantes en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, especialmente en mujeres. Los  $\Omega$ -3 son de interés en algunas de las condiciones más comunes que afectan a las mujeres.

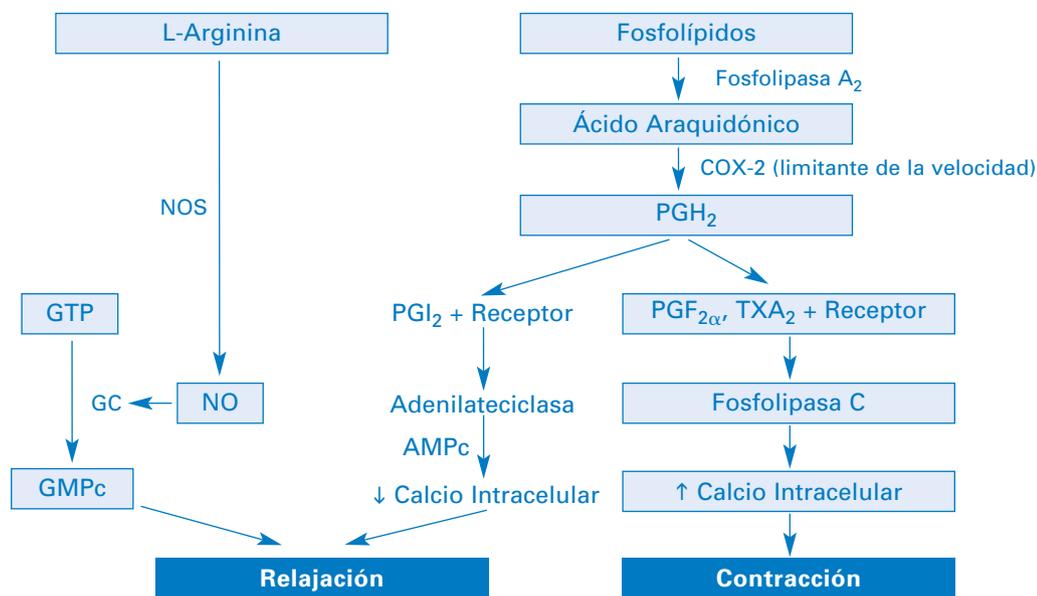
## Dismenorrea

El dolor y los calambres menstruales son causados principalmente por la inflamación mediada por los eicosanoides derivados de los  $\Omega$ -6. La suplementación con  $\Omega$ -3 media la producción de prostaglandinas menos potentes y leucotrienos, resultando en una reducción en la severidad de las contracciones del miometrio y de la vasoconstricción uterina, una disminución en la formación de mediadores de la inflamación, y subsecuentemente una menor isquemia y una mejora del flujo sanguíneo (Figura 10).

Dado que EPA compite con  $\Omega$ -6 en las enzimas encargadas de la síntesis de estos eicosanoides de las membranas celulares, cabría pen-

sar que un aumento de su ingesta pudiera reducir aquellos síntomas.

- Un pequeño ECA con 42 adolescentes mostró una disminución significativa en el dolor menstrual en las que utilizaron aceite de pescado (1,8 g EPA y DHA por día) durante 2 meses frente a placebo ( $P < 0,004$ ).
- Otros estudios subrayan que también se reduce la dosis de analgésicos para el alivio del dolor menstrual y que incluso son menores las molestias gástricas provocadas por los AINEs (al parecer por la reducción de la prostaciclina gástrica).



AMPc, adenosin-monofosfato cíclico; COX-2, ciclooxigenasa-2; GC, guanilato ciclasa; GMPc, guanosin-monofosfato cíclico; GTP, guanosin-trifosfato; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintasa; PG, prostaglandina; TXA<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub>

Figura 10. Vías metabólicas de la contracción y relajación uterinas

Con el aceite de krill se ha conseguido mejorar los resultados del aceite de pescado.

- Un ECA canadiense doble ciego que los comparó, evidenció mejores resultados en términos de alivio de la dismenorrea, de consumo de analgésicos.

Además, el aceite de krill fue más efectivo que los  $\Omega$ -3 purificados en la reducción de otras molestias menstruales incluyendo el dolor en las articulaciones, y la sensibilidad mamaria. El estado psicofísico de los sujetos que tomaron aceite de krill fue mejor que el grupo comparador de  $\Omega$ -3.

## Endometriosis

Se ha mostrado un efecto supresor de los AGPI n-3 en las lesiones endometriósicas en modelos animales, y un riesgo menor de endometriosis en las mujeres con alto consumo.

- Un estudio analizó los datos de 205 mujeres participantes en un programa de reproducción asistida. Las mujeres con niveles séricos elevados de EPA eran un 82 % menos propensas a tener endometriosis en comparación con las mujeres con bajos niveles de EPA (odds ratio = 0,18, IC 95 % 0,04-0,78).

## Fertilidad-Infertilidad

Un alto consumo de carbohidratos que resulte en aumento de los niveles de insulina en la sangre puede disminuir la fertilidad, mientras que un *ratio* prostaciclina/tromboxano elevado debido a la ingesta de  $\Omega$ -3 podría llevar a un aumento de la fertilidad.

Se ha sugerido que los  $\Omega$ -3 como antioxidantes podrían mejorar los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA).

- En una revisión Cochrane que incluyó 28 ensayos clínicos comparando TRA en las que se empleó diversos suplementos de antioxidantes orales, el uso de antioxidantes no se asoció con un aumento de las tasas de niño nacido vivo (OR 1.25, 95% CI 0.19-8.26).

Los  $\Omega$ -3, similar a la aspirina, disminuyen la producción de tromboxano por las células endometriales, mejorando la implantación.

- En un estudio prospectivo reciente realizado en 200 mujeres sometidas a FIV, niveles más altos de  $\Omega$ -6 y  $\Omega$ -3 en suero se asociaron con tasas más altas de implantación embrionaria, si bien algunos factores de confusión importantes, no fueron considerados.

### Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP)

El síndrome del ovario poliquístico es una causa importante de infertilidad en la mujer.

Desde un punto de vista molecular, se sabe que en las pacientes con SOP existe una alte-

ración de la foliculogénesis y de la proliferación de las células de la granulosa. Ambas alteraciones podrían estar relacionadas con alteraciones en el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y en la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Los omega 3 parecen actuar sobre los genes que expresan IGF-1 y COX-2, explicando desde el punto de vista molecular los mecanismos del papel positivo de estos ácidos en las pacientes con SOP.

- En un estudio prospectivo llevado a cabo en 235 parejas infértiles sometidas a FIV con tres diferentes protocolos de estimulación ovárica en las que el día anterior al inicio del estímulo se calculaba la cantidad de  $\Omega$ -3 ingerido según un cuestionario nutricional validado, se observó un efecto positivo de los  $\Omega$ -3 en el número de folículos, los niveles de estradiol en sangre y la morfología embrionaria.

Se ha sugerido que el mayor riesgo de aborto que se observa en mujeres con SOP pudiera estar asociado con el desequilibrio de los eicosanoides resultantes de la deficiencia de  $\Omega$ -3.

En definitiva, aunque existen bases científicas que indican un efecto positivo de los  $\Omega$ -3 sobre diversos factores relacionados con el éxito de las TRA en la mujer, la evidencia científica para su uso como suplementos en la clínica es débil en el momento actual.

## Embarazo

El consumo actual de determinados nutrientes durante el embarazo es claramente insuficiente. En lo que respecta al consumo de pescado o suplementos de  $\Omega$ -3, se considera fundamental para el desarrollo neurológico y el crecimiento del recién nacido.

Conocemos que las necesidades de ácidos grasos se incrementan conforme lo hace el embarazo, muy especialmente en el tercer trimestre, en particular en el sistema nervioso fetal. El feto capta entre 50 y 60 mg diarios de DHA, y se acumula en tejidos como la retina. Pero incluso después del nacimiento, los  $\Omega$ -3 siguen siendo fundamentales en el desarrollo cerebral, por lo

que las recomendaciones deben prolongarse a mujeres lactantes.

La DHA decrece durante el embarazo y la lactancia por el incremento de las necesidades fetales y neonatales. DHA se transfiere preferentemente desde el compartimento materno al fetal en el tercer trimestre del embarazo, dejando a muchas madres relativamente deficientes de DHA.

Los niveles de DHA en las madres pueden disminuir en la mitad del embarazo y no se restablecen los valores hasta 6 meses después del nacimiento del niño.

## Prevención del parto pretérmino

Dado que los  $\Omega$ -3 aumentan la prostaciclina, (que relaja la musculatura del miometrio) mejorando la perfusión placentaria, el consumo de aceite de pescado podría prevenir el parto pretérmino.

- En un metanálisis de 2006, el suplemento de  $\Omega$ -3 no aumentó ni la tasa de partos pretérminos, ni la de bajo peso al nacimiento, ni la de preeclampsia/eclampsia. Tampoco hubo diferencias en el peso y talla al nacimiento, pero se registró un aumento leve de la duración de los embarazos (1,5 días) y del tamaño cefálico fetal.
- La revisión Cochrane también incluyó a ECAs con ácidos grasos poliinsaturados como control y ECAs con precursores de prostaglandinas como tratamiento; se demostró que las mujeres que recibieron suplementos de aceite de pescado tenían una edad gestacional de media 2,6 días más en comparación con las sujetos control.
- En otro metanálisis posterior, que reúne 15 ECA, las mujeres que recibieron  $\Omega$ -3 tuvieron un 26% menor de riesgo de parto pretérmino de menos de 34 semanas (RR = 0,74; [95% CI 0,58, 0,94]) y se sugiere una disminución del parto pretérmino de 37 semanas (RR = 0,91; [95% CI 0,82, 1,01]) y de niños con bajo peso al nacimiento (RR=0,92; [95% CI 0,83, 1,02]).
- Otra revisión sistemática con otros 14 estudios de observación concluyó que el suplemento de  $\Omega$ -3 durante el embarazo reduce el parto pretérmino de menos de 34 semanas y aumenta ligeramente el peso al nacimiento.

Disponemos de otros dos metanálisis más recientes publicados por un mismo grupo.

- En el primero, sobre 9 ECA que incluyó en conjunto a 3.854 mujeres, se muestra que la suplementación con  $\Omega$ -3 no redujo la incidencia de partos pretérminos de menos de 37 semanas (7,7% frente a 9,1% en grupo control, RR= 0,90, CI 95 % = 0,72-1,11), sin mejorar tampoco la morbilidad perinatal (peso al nacimiento, ingreso en UCI pediátri-

cas, enterocolitis necrotizante, sepsis, mortalidad). Aunque en ningún ECA se planteó la mortalidad perinatal como objetivo principal, algunos estudios que usaron los suplementos al inicio del embarazo registraron tasas de mortalidad perinatal menores.

- En el otro metanálisis de este grupo, el momento del parto se prolongó una media de 1,4 semanas (95 % CI 1,28 a 1,63) en las que usaron  $\Omega$ -3.

## Preeclampsia

En diferentes estudios clínicos se ha observado que existe una reducción de la prostaciclina, un eicosanoide vasodilatador en la preeclampsia sin que se eleve el  $\text{TXA}_2$ , un eicosanoide vasoconstrictor. Que el aumento de  $\text{TXA}_2$  no sea causa de la preeclampsia es por tanto la razón por la que han fracasado los ensayos con aspirina. Y comoquiera que los  $\Omega$ -3 no solo disminuyen el  $\text{TXA}_2$ , sino que también

aumentan la producción de prostaciclina, se ha sugerido que su consumo pudiera ser una opción para prevenir esta enfermedad.

- Ninguno de los metanálisis referidos en el apartado relacionado con la prevención del parto pretérmino, muestra una reducción de la preeclampsia ni de la hipertensión inducida por el embarazo.

## Diabetes gestacional

La ingesta de  $\Omega$ -3 pudiera mejorar o prevenir la aparición de diabetes gestacional, teniendo en cuenta que aumentan la sensibilidad a la insulina y que mejoran el perfil lipídico de pacientes con diabetes tipo II.

También se ha observado que niveles bajos DHA durante el embarazo predisponen a los fetos a una peor sensibilidad a la insulina y que en mujeres con diabetes gestacional se disminuye la transferencia placentaria de DHA hacia el feto, con la consiguiente merma en su desarrollo neurológico.

Con todo, la suplementación de  $\Omega$ -3 no ha modificado los valores glucémicos en pacientes con diabetes del adulto y ningún estudio con-

creto sobre embarazadas aporta datos de prevención:

- En un ECA doble ciego multicéntrico australiano, la suplementación con 800 mg/día de DHA en la segunda mitad del embarazo no redujo ni la diabetes gestacional ni la preeclampsia.
- En otro ECA doble ciego con placebo en 56 mujeres iraníes con diabetes gestacional, el suplemento de 180 mg EPA y 120 mg DHA mejoró algunos parámetros de resistencia a la insulina aunque no modificó los niveles de glucosa, el perfil lipídico ni los índices de sensibilidad a la insulina.

## Crecimiento intrauterino restringido

En los fetos con crecimiento intrauterino restringido (RCIU) se observa una disminución del cociente prostaciclina/TXA<sub>2</sub>, particularmente en embarazadas con diabetes gestacional, donde las lesiones placentarias también son mucho más comunes por la producción aumentada de TXA<sub>2</sub>.

Si el RCIU se ha asociado con una mayor predisposición a la hipertensión o a otros eventos cardiovasculares y a la diabetes del adulto, la

ingesta de  $\Omega$ -3 durante el embarazo, que aumenta el peso al nacer, puede disminuir el riesgo de que el niño padezca estas enfermedades.

- Un metanálisis que incluyó a 575 mujeres embarazadas encontró la misma incidencia de RCIU entre las que tomaron o no  $\Omega$ -3. El peso al nacimiento y la mortalidad también fueron similares.

## Depresión Postparto

Los  $\Omega$ -3, especialmente el DHA, están disminuidos en la leche materna y en los glóbulos rojos de las mujeres afectas de depresión postparto.

El DHA no solo interviene en el desarrollo cerebral sino que participa de todas sus funciones, incluidas las relacionadas con el estado de ánimo.

Se ha aconsejado que después del nacimiento, la madre que está amamantando continúe consumiendo  $\Omega$ -3, no solo para el buen desarrollo del cerebro neonatal, sino también porque hay indicios de que disminuye el riesgo de depresión postparto materna.

- Según una revisión Cochrane no hay evidencia suficiente para recomendar los suplementos de DHA o EPA para prevenir la depresión postparto.
- Tres revisiones sistemáticas que comparan DHA y EPA para la prevención o el trata-

miento de los trastornos del estado de ánimo entre mujeres no embarazadas y embarazadas han sugerido que la EPA, en lugar de DHA pueden tener efectos beneficiosos.

- Un estudio doble-ciego realizado en una población de mujeres en situación de riesgo para la depresión; comparando los aceites de pescado de estas composiciones no apoya la hipótesis de que el aceite de pescado rico en EPA o aceite de pescado rico en DHA pudieran prevenir los síntomas depresivos en las mujeres embarazadas en situación de riesgo para la depresión. Sin embargo, el cumplimiento del estudio fue subóptimo.

Es posible que los  $\Omega$ -3 sean eficaces para el tratamiento en lugar de la prevención de la depresión post-parto.

## Ácidos Grasos Omega-3 y Menopausia

Con la transición a la menopausia, hay una reducción progresiva de los niveles de estrógenos en sangre debido a una pérdida de los folículos ováricos. Este rápido descenso se com-

bina con una alteración en el balance de eicosanoides, dando lugar a sofocos y a diversas enfermedades a las que se enfrentan las mujeres en la menopausia.

## Omega-3 y Síntomas Vasomotores

Aproximadamente, el 80% de las mujeres en la *transición* a la menopausia experimenta sofocaciones. Se produce una sobreproducción de prostaglandinas PGE<sub>2</sub>. La disminución de estrógenos conduce a un aumento en la producción de insulina, resultando en un aumento de la producción de AA.

Los  $\Omega$ -3 pueden jugar un papel en diferentes parámetros que intervienen en la termorregulación.

- Los  $\Omega$ -3 reducen significativamente la norepinefrina plasmática y disminuyen las concentraciones de 5-HT en diferentes regiones del cerebro en ratas alimentadas con una dieta baja en  $\Omega$ -3.
- Los estrógenos endógenos parecen estimular la biosíntesis de  $\Omega$ -3, presumiblemente a través de la estimulación de la *d*-5 y *d*-6 desaturasas, limitando la tasa de enzimas en la biosíntesis de AGPI.
- Los  $\Omega$ -3 modularían la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica, como es también el caso de los antidepresivos (en particular, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), y podrían aliviar los síntomas vasomotores (SVM). La serotonina está implicada en el control de la homeostasis de la temperatura corporal. Además, las concentraciones plasmáticas

de AGPI son predictores de los niveles de ácido 5-hidroindolacético, el principal metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo. Se cree que los cambios en la ingesta o en el metabolismo de los AGPI-LC pudieran jugar un papel importante en la tasa de recaptación de la serotonina mediada por su presencia significativa en el tejido neuronal, en particular en las membranas neuronales (si aumenta la concentración de serotonina o si su recaptación disminuye, permanecería más tiempo en las sinapsis y los espacios intersticiales).

Existen escasos estudios aleatorizados que hayan examinado la eficacia de los  $\Omega$ -3 en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

- Un estudio aleatorizado, no específicamente diseñado para documentar la acción de los AGPI en los sofocos, sugiere que la adición de  $\Omega$ -3 a la suplementación de isoflavonas o a placebo reduce gradualmente los sofocos después de 24 semanas. En este pequeño ensayo (n = 28) que incluyó dos estudios (isoflavonas frente a placebo y otras isoflavonas + AGPI vs placebo), los resultados no fueron concluyentes debido al pequeño número de participantes investigados y un gran número de mujeres que no pudo completar el estudio.

- En un ensayo de 8 semanas de un suplemento EPA enriquecido que contiene 350 mg de EPA y 50 mg de DHA dado tres veces al día *versus* placebo entre 91 mujeres emocionalmente angustiadas por síntomas de la menopausia, la frecuencia y la intensidad de los sofocos mejoraron significativamente en el grupo de tratamiento activo con respecto al grupo placebo. Este ensayo controlado aleatorizado mostró que la suplementación con EPA redujo la frecuencia de sofocaciones y mejoró los síntomas depresivos asociados con la transición a la menopausia entre las mujeres de mediana edad.
- Para determinar la eficacia en la calidad de vida relacionada con la menopausia de 3 alternativas no-hormonales, en un ECA a 12 semanas 3 × 2 en 355 mujeres peri y postmenopáusicas (media edad 54,7 años), las mujeres que tomaron un suplemento de  $\Omega$ -3 de 0,615 g individualizada, 3 veces/día,

la terapia en comparación con las sujetos control no mostró mejoras entre las puntuaciones totales basales de las 12 semanas en el *Menopausal Quality of Life Questionnaire* (MENQOL).

- Un estudio aleatorizado controlado grande, multicéntrico, factorial de tres por dos, de tres intervenciones de bajo riesgo (suplementación de 1,8 g de  $\Omega$ -3, ejercicio y yoga), la administración de 1,8 g de  $\Omega$ -3 no redujo la frecuencia de los SVM, las molestias de los SVM, los trastornos del sueño, o los cambios de ánimo, en comparación con placebo, en mujeres peri y postmenopáusicas sanas.

Dados los pequeños tamaños de muestra, los resultados contradictorios, y el uso generalizado de este suplemento para un espectro de síntomas que incluyen SVM hay una necesidad de un ensayo más grande y con un diseño correcto para definir el papel de los omega-3 en el tratamiento de la sintomatología vasomotora.

## Terapia Hormonal

Un grupo de especial interés son las mujeres menopáusicas que reciben terapia hormonal (TH) con estrógenos solos o combinados con gestágenos. Las mujeres que reciben TH, por lo general, muestran una disminución en los niveles circulantes de c-LDL y un aumento en el c-HDL durante el tratamiento. En teoría, esto debería ir acompañada de una disminución en el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero este no es el caso. De hecho, la mayoría de las investigaciones no han demostrado cambios, o incluso un mayor riesgo de eventos coronarios y trombóticos. Esto podría ser resultado del incremento de TG y

de marcadores específicos de inflamación como la proteína C-reactiva (PCR) inducidos por la TH.

Dado que los  $\Omega$ -3 tienen efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular y, en particular en la reducción de los TG y de la PCR, debería valorarse si la suplementación de  $\Omega$ -3 pudiera reducir la elevación de TG causado por los preparados hormonales orales.

- Se ha evidenciado una mejora de los niveles de TG y del *ratio* TG/HDL en las mujeres que utilizaron TH tras la ingesta de aceite de pescado.

## Omega-3 y Salud Ósea

Hay pruebas en modelos animales que los  $\Omega$ -3 inhiben la actividad de los osteoclastos y promueven la actividad de los osteoblastos, favoreciendo así la formación de hueso.

Los AGPI n-3 y n-6 influirían en la salud ósea a través de varios mecanismos:

- Efectos opuestos en las citoquinas inflamatorias.
  - Modulación de la producción de la prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ). La  $PGE_2$  es un potente estimulador de la resorción ósea y la prostaglandina principal que afecta al metabolismo óseo.
  - Mejora del transporte del calcio, y reducción de la excreción urinaria de calcio.
- El *Framingham Osteoporosis Study* informó que el consumo de pescado pudiera proteger frente a la pérdida ósea.
  - Un reciente ensayo aleatorizado mostró una relación positiva entre los AGPI de la

dieta y la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, pero no en el cuello femoral. No se hallaron asociaciones significativas entre las mujeres con Terapia Hormonal al inicio del estudio.

- En una revisión sistemática de 10 ECA con dieta o suplementos de  $\Omega$ -3 frente a placebo, parece que pudieran ser beneficiosos cuando se administran conjuntamente con calcio pero las muestras de todos estos estudios son pequeñas, por lo que no pueden extraerse fuertes conclusiones.
- Un ECA posterior a esta revisión en 120 mujeres posmenopáusicas de avanzada edad (media 75 años) observó una reducción del remodelado óseo con la suplementación de EPA y DHA más calcio y vitamina D, pero sin alcanzar la significación estadística respecto al placebo.

En conjunto, la limitada evidencia disponible parece mostrar que el aumento de la ingesta diaria de  $\Omega$ -3 tendría un efecto protector frente a la pérdida ósea durante la posmenopausia.

## Ácidos Grasos Omega-3 y Tejido Mamario

Los estudios epidemiológicos y con animales muestran que la grasa de la dieta –grasas saturadas, grasas *trans* y  $\Omega$ -6– se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama; en concreto que un alto consumo de  $\Omega$ -6 aumenta el riesgo, mientras que los  $\Omega$ -3 pueden reducir el riesgo. Se ha relacionado una mayor proporción de omega-3/omega-6 en el tejido mamario con menores tasas de cáncer de mama.

Específicamente, los estudios que utilizan líneas celulares y en modelos de roedores han demostrado los efectos protectores de  $\Omega$ -3 frente al crecimiento tumoral mamario.

Sin embargo, los estudios clínicos y epidemiológicos han arrojado resultados contradictorios sobre los beneficios prácticos de los  $\Omega$ -3 en la dieta para la prevención del cáncer de mama:

- Un meta-análisis de 21 estudios prospectivos de cohortes independientes, encontró una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama con la ingesta dietética de  $\Omega$ -3, pero no de ácido alfa-linolénico (ALA).
- El consumo de pescado no se asoció con riesgo.
- La alta ingesta de  $\Omega$ -3 se asoció con una reducción del 14% en el riesgo de cáncer de mama.
- Cada incremento de 0,1 g/día o de 0,1% de consumo energético/día en la ingesta de

$\Omega$ -3 se asoció con una reducción del 5% en el riesgo.

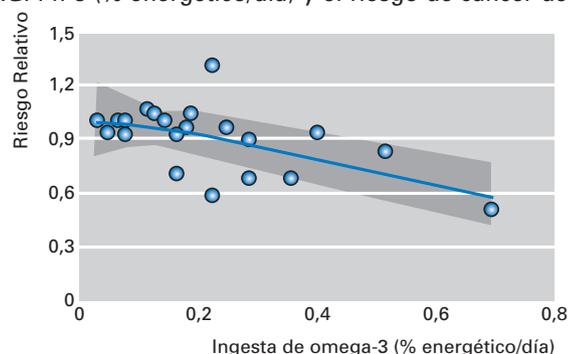
Este metanálisis proporciona evidencia que los  $\Omega$ -3 se asocian inversamente con el riesgo de cáncer de mama (Figura 11).

### Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Existe controversia en si asociar  $\Omega$ -3 al tratamiento del cáncer de mama comporta alguna mejora, al facilitar la captación o la permeabilidad de fármacos en la membrana celular tumoral, e incluso como protector de los efectos secundarios de los tratamientos con inhibidores de la aromatasa o quimioterápicos.

- Un estudio de 633 sobrevivientes de cáncer de mama participantes del *Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study* mostró que aquellas con una mayor ingesta de  $\Omega$ -6 en relación con  $\Omega$ -3 se asociaron con mayores niveles de proteína C-reactiva y mayor probabilidad de tener fatiga (OR de 2,6 para el tercil más alto en comparación con el más bajo de la ingesta). Los resultados sugieren que reducir los  $\Omega$ -6 aumentando la ingesta de ácidos grasos  $\Omega$ -3 pudiera ser beneficioso para reducir la fatiga en pacientes con cáncer.
- Los  $\Omega$ -3 favorecen la conservación de la masa y la función muscular en pacientes

Figura 11. Análisis dosis-respuesta para la asociación curvilínea entre la ingesta de AGPI n-3 (% energético/día) y el riesgo de cáncer de mama.



El área sombreada representa los límites de confianza de 95% para la curva ajustada.  $P = 0,011$  para la no linealidad, que indica que no hay asociación curvilínea.

Modificado de: Zheng J-S, et al Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* 2013; 346:f3706

con cáncer, incluso durante el tratamiento activo.

- Durante la quimioterapia, los  $\Omega$ -3 pueden contribuir a una menor respuesta inflamatoria, y aumentar la tasa de respuesta a la quimioterapia.

DHA ha mostrado acción anticancerígena *in vitro* e *in vivo* en diferentes cánceres.

- Un grupo investigó el papel de DHA en la inducción de la apoptosis en el cáncer de mama *triple negativo* mostrando que DHA indujo la apoptosis en esas células neoplásicas a través de la activación de eventos proapoptóticos dependientes de las *caspasa-8* y *-9*. En vista de la literatura, parece que el uso de  $\Omega$ -3 en las pacientes con cáncer es una práctica deseable.

Los efectos anticancerígenos de  $\Omega$ -3 son biológicamente plausibles. Los posibles mecanismos incluyen:

- Inhibición de eicosanoides derivados del ácido araquidónico.
- Regulación de la actividad del factor de transcripción.
- Expresión génica y las actividades de moléculas que participan en la transducción de la señal del crecimiento celular.
- Diferenciación de la apoptosis.
- Angiogénesis.
- Metástasis.

## Omega-3 y Tejido Endometrial

Hay evidencia creciente de que la inflamación y la vía de la COX están implicadas en la carcinogénesis endometrial. En respuesta a citoquinas, factores de crecimiento y oncogenes, la enzima COX-2 convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, entre las cuales varias están asociadas con la angiogénesis y el crecimiento tumoral en el cáncer de endometrio.

- Estudios experimentales *in vitro* han demostrado aumentos en la expresión de la COX para dar lugar a aumentos de la PGE<sub>2</sub>, la *aromatasa*, y la síntesis de estrógenos, que es de importancia ya que los estrógenos *sin oposición* son la hipótesis de ser los responsables de la proliferación endometrial.
- Un estudio observacional, prospectivo, el *VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort study*, mostró un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres con sobrepeso y obesidad. En las mujeres de peso normal, los  $\Omega$ -3 podrían proporcionar algún beneficio.

- En la cohorte del *Women's Health Initiative Observational Study and Clinical Trials* (n = 87,360 mujeres no-histerectomizadas entre 50-79 años, tras 13 años de seguimiento, el consumo de  $\Omega$ -3 individual se asoció con una reducción lineal del 15-23 % en el riesgo de cáncer de endometrio. La ingesta de  $\Omega$ -3 se asoció con una reducción del riesgo del cáncer endometrial sólo en las mujeres de peso normal (HR: 0,59; IC del 95%: 0,40, 0,82; P-tendencia = 0,001), mientras que hubo poca evidencia de una asociación en las mujeres con sobrepeso u obesidad. La reducción del riesgo observado en las mujeres de peso normal fue más específica para el cáncer tipo I.

Se necesitan estudios adicionales que utilicen biomarcadores de  $\Omega$ -3 para estimar sus efectos en el riesgo de cáncer de endometrio.

## Efectos secundarios e interacciones

Los  $\Omega$ -3 tienen pocos efectos secundarios, pero pueden en algunos casos causar mal aliento, malestar estomacal y diarrea. La estabilidad comercial de algunos preparados de aceite de pescado puede variar notablemente, dependiendo de la susceptibilidad a la peroxidación lipídica.

Debido a que los  $\Omega$ -3 tienen propiedades antiagregantes plaquetarias, deberían ser utilizados con precaución en personas que toman anticoagulantes.

- La única interacción descrita hasta el momento, ha sido en pacientes que tomaron dosis superiores a 4 g de  $\Omega$ -3 y fármacos anticoagulantes orales en los que se ha

observado un aumento del efecto antiagregante.

El metabolismo de  $\Omega$ -3 provenientes de la dieta se basa en la  $\beta$ -oxidación y, aunque en el hígado se incorpora a las VLDL en forma de triglicéridos, no son metabolizados hepáticamente por la vía del citocromo P450, evitando así interacciones farmacológicas con otros fármacos. Tampoco se ha demostrado que utilicen los transportadores comúnmente utilizados en la absorción de fármacos a nivel intestinal. En el plasma no se vehiculizan por la albúmina, sino en forma de lipoproteínas (quilomicrones y VLDL). Por tanto las interacciones farmacológicas a nivel farmacocinético son bajas.

## Sumario y recomendaciones

Estudios en animales y humanos han identificado a los principales ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (AGPI-CL n-3), el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), como probables constituyentes activos en los aceites marinos. En numerosos ensayos aleatorizados, los suplementos de ácidos grasos omega-3 de cadena larga fueron beneficiosos para varios factores de riesgo cardiovascular.

- El pescado y los mariscos son las principales fuentes dietéticas de dos AGPI-CL n-3, DHA y EPA. La capacidad del cuerpo para producir suficiente DHA para la salud y el desarrollo óptimo, a partir de omega-3 de cadena corta (ALA), es insuficiente. Por lo tanto, se recomienda el consumo de AGPI-CL n-3 preformado de fuentes marinas. La ingesta de dos a tres porciones semanales de pescado podrá alcanzar el objetivo en la ingesta de 250 mg/día de EPA + DHA, dependiendo del tipo de pescado y su preparación.

El pescado graso contiene más DHA que el pescado no graso. Sin embargo, algunos pescados, pueden contener concentraciones altas de algunos contaminantes ambientales, como el metilmercurio.

Por ello se recomienda un consumo reducido y controlado de cazón, pez espada, atún, caballa o blanquillo, ya que pueden contener niveles relativamente altos de mercurio.

- Cuando se utiliza un suplemento de aceites marinos que debe contener tanto EPA y DHA; un suplemento de 1 g/día (que contenga de 200 a 800 mg de EPA y DHA) es una opción razonable. Los suplementos de aceite de pescado derivan generalmente de pequeños peces pelágicos utilizados para la alimentación de los peces o de formulaciones producidas por las algas. El krill antártico (*Euphausia superba*) es una especie de crustáceo malacostráceo propia de las aguas frías en las inmediaciones de la Antártida. El aceite de Krill es rico en un carotenoide, la astaxantina, que no contiene el aceite de pescado, el cual tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

Tanto el consumo de pescado y marisco, siguiendo las recomendaciones sobre su ingesta, especialmente en mujeres embarazadas y lactantes, como el consumo de complementos alimenticios de aceites marinos de buena calidad y a las dosis recomendadas, son seguros, y no existen razones para desaconsejar su consumo para la población en general.

### Embarazo

El ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (AGPI-CL) n-3, es un componente integral del cerebro y de la membrana fosfolipídica de la retina. Se incorpora preferentemente en el cerebro en rápido desarrollo y la retina durante el último trimestre del embarazo y los primeros años de vida.

El cerebro fetal es el tejido más sensible a los daños del mercurio, por lo tanto, debe evitarse el consumo materno de pescado con niveles de mercurio potencialmente altos, o el consumo muy frecuente de pescado con niveles moderados de mercurio.

- Recomendamos a las mujeres que puedan quedar embarazadas, estén embarazadas o lactando consuman dos o tres porciones semanales de pescado con elevado AGPI-CL n-3 y bajo en mercurio (Grade 2C).

- Sugerimos que las mujeres embarazadas o lactantes que no consuman esta cantidad de pescado tomen un suplemento dietético de 1 gramo de omega-3 por día (Grade 2B). Se dispone de suplementos que contienen aceite de pescado, aceite de krill antártico, o DHA sintetizados por las algas. También se están desarrollando alimentos enriquecidos con DHA, que no deben confundirse con alimentos enriquecidos con Omega3 de cadena corta de origen vegetal.
- La ingesta de cantidades adecuadas de ácidos grasos omega-3 en la dieta durante el embarazo puede tener un efecto protector frente al parto prematuro o el bajo peso al nacer (Grade 2C).
- La evidencia actual no es compatible con la administración de suplementos de ácidos grasos omega-3 prenatal para la prevención de la preeclampsia, la diabetes gestacional, ni del crecimiento intrauterino restringido (RCIU).
- Suplementos de omega-3 ácidos grasos durante el embarazo pueden modular la respuesta inmune fetal/neonatal, pero la suplementación materna para la prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia está en fase de investigación.
- La evidencia actual no es compatible con la administración de suplementos de ácidos grasos omega-3 prenatal para la prevención o el tratamiento de la depresión perinatal
- No hay evidencia clara de que los suplementos de AGPI-CL n-3 durante el embarazo mejoren el desarrollo neurológico de la descendencia.
- Los datos disponibles no son concluyentes respecto a los beneficios de la suplementación con AGPI-CL n-3 para recién nacidos a término ni prematuros.
- Recomendamos la lactancia materna, dados los diversos beneficios para la salud (Grade 1A).
- Para los recién nacidos a término o prematuros que sean alimentados con leche de fórmula, sigue siendo incierta cuál debe ser la concentración óptima de DHA.

## ■ Efectos de los Omega-3 en la Salud Humana

El valor terapéutico de los AGPI-CL omega-3, encontrados en los aceites marinos, los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (EPA y DHA, respectivamente), ha sido ampliamente estudiado en una gran variedad de condiciones de la enfermedad, predominantemente en la enfermedad cardiovascular. De hecho, los AGPI han demostrado un gran número de propiedades farmacológicas que justifican su suplementación dietética en un considerable número de enfermedades humanas: metabólicas (por ejemplo, hipertrigliceridemia, esteatohepatitis no-alcohólica, síndrome de ovarios poliquísticos), inflamatorias (alergia, enfermedad intestinal inflamatoria crónica), oculares (enfermedad macular degenerativa relacionada con la edad), degenerativas (osteoartritis) y psiquiátricas (psicosis).

- **Función inmune e inflamación:** El aceite de pescado presenta acciones antiinflamatorias dentro del endotelio. Varios parámetros de la respuesta inmune (por ejemplo, leucotrienos, etc.) son disminuidos por la ingesta de aceite de pescado, pero las acciones son de importancia clínica incierta en este momento; se necesitan más estudios. Hay unos pocos estudios clínicos que sugieran que los aceites de pescado pueden ser útiles como complementos a ciertas condiciones inflamatorias, como la artritis reumatoide.

Los datos son insuficientes para determinar si los suplementos de AGPI-CL n-3 son eficaces en la disminución de la inflamación y en mejorar la respuesta inmunológica.

- **Dismenorrea:** En mujeres en las que fallen los AINEs y los anticonceptivos hormonales, sugerimos un plan de tratamiento con omega -3 (Grade 2C). El uso de omega-3 junto con AINEs o con

Anticonceptivos Hormonales puede ser más efectivo en aquellas mujeres que permanecen sintomáticas con el uso de cualquier tratamiento único.

- **Artritis Reumatoide:** Las dosis de ácidos grasos omega-3 obtenidos a partir de aceite de pescado recomendadas para el tratamiento de los procesos reumáticos, en particular de la artritis reumatoide, son de 3 gramos al día (Grade 2C). Se ha observado que dosis de 300 mg/día de aceite de Krill extraído en frío (posiblemente por su mayor biodisponibilidad) mejoran los síntomas de la artritis y disminuyen las concentraciones de PCR.
- **Salud mental:** El mecanismo exacto de acción de los ácidos grasos en los trastornos psiquiátricos es desconocida; el ácido eicosapentaenoico (EPA) parece ser la fracción más activa posiblemente ejerciendo efecto a través de la inhibición de la fosfolipasa A2 o la proteína-quinasa C, o como un anti-inflamatorio. Se necesitan más estudios para determinar la dosis ideal y población de pacientes; Sin embargo, la corrección de la deficiencia de ácidos grasos parece mejorar los síntomas depresivos y psicóticos (Grade 2C).
- **Síntomas de la Menopausia:** No existen datos que permitan valorar el papel de los omega-3 en el tratamiento de los síntomas vasomotores, aunque sí una tendencia hacia el beneficio.
- **Prevención de la pérdida de la masa ósea en la menopausia:** Existe limitada evidencia del posible efecto protector de la ingesta de omega-3 asociado a calcio y vitamina D frente a la pérdida ósea durante la posmenopausia.
- **Riesgo de cáncer:** Las revisiones sistemáticas y meta-análisis de numerosos estudios observacionales prospectivos grandes no han mostrado ningún efecto significativo del consumo de aceite de pescado en el riesgo de cualquier tipo de cáncer (Grade 2B). En vista de la literatura, parece que el uso de omega-3 en pacientes con cáncer sería una práctica deseable.
- **Ateroclerosis:** Hay pruebas limitadas de que el consumo a largo plazo de los suplementos de aceites marinos pueda reducir el riesgo de aterosclerosis.
- **Agregación de plaquetas:** Los ácidos grasos esenciales DHA y EPA se incorporan en los fosfolípidos de las plaquetas, reduciendo así la vasoconstricción y agregación de plaquetas. Se han observado reducciones dependientes de la dosis en los niveles de tromboxano A y el aumento de los niveles de prostaglandina.

En algunos individuos pueden ocurrir modificaciones en el tiempo de coagulación.

- **Efecto antiarrítmico:** Estudios experimentales han mostrado posibles efectos antiarrítmicos de los aceites de pescado en cultivos de tejidos y en animales. Los ácidos grasos omega-3 parecen estabilizar las membranas del miocardio y pueden dar lugar a una susceptibilidad reducida a la arritmia ventricular. Ensayos clínicos sugieren una mayor respuesta en pacientes con arritmias mediadas por isquemia (Grade 2C).

Aquellos pacientes que sufren de arritmias secundarias al tejido cardiaco dañado pueden no beneficiarse de los suplementos de aceite de pescado. Se necesitan más estudios.

- **Presión arterial:** Varios estudios clínicos han sugerido que los suplementos de aceite de pescado pueden causar reducciones leves, dependientes de la dosis, en la presión arterial sistólica o diastólica en pacientes hipertensos no tratados; poco efecto se observó que ocurra en pacientes normotensos (Grade 2C).

Aparentemente, se requiere la toma de dosis relativamente altas (es decir, >3 g/día) de aceite de pescado para producir cualquier efecto de disminución de la presión arterial. Sin duda, los medicamentos estándar para la hipertensión son más eficaces.

- **Hiperlipidemia:** se cree que los ácidos grasos esenciales inhiben la lipoproteína de muy baja densidad y la síntesis de triglicéridos en el hígado (Grade 2B).

La disminución de triglicéridos es el efecto más consistente observado con la administración de suplementos de aceite de pescado; reducciones promedio de 25-50% son reportados con dosis de 3-4 g/día (Grade 2B). Se ha observado que el consumo de 1-3g de aceite de krill extraído en frío, en combinación con tratamiento convencional de estatinas, mejora el perfil lipídico (disminuyendo los triglicéridos y el colesterol-LDL, y aumentando el c-HDL). El mismo efecto fue observado con 3g de aceite de pescado, pero en menor grado.

## Prevenición de la Enfermedad Cardiovascular

Un gran cuerpo de evidencia ha demostrado los beneficios potenciales de los aceites marinos ricos en EPA y DHA en la salud cardiovascular. Además, estudios de cohortes prospectivos indican que el consumo regular de pescado graso ( $\geq 2$  veces por semana) está asociado con un riesgo significativamente menor de muerte cardiovascular.

Los estudios observacionales en adultos sanos generalmente y los ensayos aleatorizados en pacientes con enfermedad coronaria establecida indican que el consumo modesto de aceites marinos (aproximadamente 250 mg/día de EPA + DHA) puede reducir el riesgo de muerte por CHD y muerte súbita cardíaca, con escaso, si algún, riesgo. Esto es de particular importancia en pacientes con enfermedad coronaria establecida o de alto riesgo de enfermedad coronaria. Ensayos aleatorizados más recientes no han mostrado efectos significativos, aunque un meta-análisis de ensayos controlados con placebo mostró reducciones modestas en la mortalidad por enfermedad coronaria.

Tabla 11. Dosis de AG n-3 (EPA + DHA) recomendadas en distintos grupos de población y situaciones clínicas.

Grupo de población	Dosis diaria recomendada
<b>Salud General</b>	
Adultos saludables	~500 mg *
Embarazo y lactancia#	500 mg (DHA: 200 – 300 mg)
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	
Enfermedad coronaria **	~1 g
Insuficiencia cardíaca	~1 g
Hipertrigliceridemia ***	2 a 4 g
<b>Trastornos inflamatorios</b>	
Artritis reumatoide	3 g

\* Un aporte promedio de 500 mg de AG n-3 al día se puede conseguir con el consumo de 300 g semanales de pescado graso o complementos alimenticios, teniendo en cuenta que el contenido en AG n-3 del pescado varía según la época del año y la especie.

El uso de piensos vegetales, ricos en omega-6, está aumentando en la cría de pescados de piscifactoría, lo que disminuye su contenido de omega-3 de forma importante. La proporción de omega-3: omega-6 en salmón salvaje es típicamente 15:1 en favor de omega-3. En salmón de piscifactoría se ha comprobado que esta relación se ha disminuido a 3:1.

# Hay que evitar los grandes pescados como los atunes de gran tamaño, el pez espada, el tiburón y la caballa real por su alto contenido en mercurio.

\*\* Las mayores evidencias sobre el beneficio de los AG n-3 en la enfermedad coronaria se han obtenido a partir de pacientes con infarto de miocardio

\*\*\* Con esta dosis terapéutica (medicamento) se consiguen descensos de los triglicéridos de un 20-50 %. Cuanto mayor sea la concentración de triglicéridos al inicio del tratamiento, mayor será el descenso obtenido

- Para prevenir la muerte por enfermedad coronaria, la evidencia sugiere que algún consumo (alrededor de 250 mg/día) es mejor que nada, pero que un mayor consumo no reduciría sustancialmente aún más el riesgo. La dosis-respuesta para otros beneficios cardiovasculares potenciales requiere más estudio.

Existen evidencias limitadas que el consumo de aceites marinos a largo plazo pueda reducir el riesgo de aterosclerosis y de eventos cardiovasculares que no sean la muerte coronaria y la muerte súbita cardíaca.

Dada la evidencia de los efectos potencialmente beneficiosos en la mortalidad por enfermedad coronaria y la muerte súbita cardíaca, y ninguna evidencia que sugiera daño.

- Se recomienda que la mayoría de los adultos SIN enfermedad coronaria conocida que busquen información sobre una dieta saludable se les aconseje consumir por lo menos una o dos porciones por semana de pescado azul (Grade 1B). Sugerimos que la mayoría de los adultos que no consuman esta cantidad de pescado tomen un suplemento diario de omega-3 (Grade 2C).
- Se recomienda aconsejar a los pacientes CON enfermedad coronaria conocida o que estén en alto riesgo de enfermedad coronaria consumir al menos una o dos porciones por semana de pescado azul (Grade 1B). A estos pacientes que no puedan o no quieran consumir esta cantidad de pescado, les sugerimos un suplemento de aceite marino o suplemento de omega 3 diario (Grade 2B).
- Clínicamente, el papel fundamental de los suplementos de aceite de pescado en la prevención cardíaca primaria o secundaria debe aún ser definido por la investigación adicional.

Incluso a la luz de los resultados neutros de los grandes ensayos de intervención, recomendamos EPA+DHA para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

- No hay pruebas concluyentes para recomendar la suplementación de aceite de pescado para la prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, una dieta rica en pescado graso (más de 2 porciones de pescado graso por semana) debe seguir siendo recomendada para la población en general y para los pacientes con enfermedades cardiovasculares existentes, porque el pescado no sólo proporciona ácidos grasos omega-3, sino también puede reemplazar a las fuentes de proteínas menos saludables como la carne roja.
- Para la prevención primaria o secundaria, los suplementos de omega-3 no pueden sustituir a una dieta saludable, pero una dieta cardioprotectora tiene que ser rica en omega-3 ácidos grasos y se debe prestar atención a la ingesta de ácidos grasos omega-6, para evitar un desequilibrio (en los efectos pro/anti inflamatorios) entre estos nutrientes.

Se necesitan ensayos futuros para definir los beneficios potenciales de la suplementación de AGPI-CL n-3. Los ensayos futuros deben considerar el estado basal individual, el uso de múltiples niveles de dosis de DHA, la duración de la terapia durante al menos un año, y un tamaño de muestra adecuado a largo plazo de seguimiento.

**Tabla 12. Recomendaciones de uso de ácidos grasos omega-3.**

- 
- Utilice EPA y DHA, y no ácido alfa-linolénico.
  - Tomarlo con las comidas principales.
  - Sugerimos utilizar el *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup> basal para seleccionar la dosis (0-4 g/día).
  - Debe comprobarse el efecto en el *HS-Omega-3 Index*<sup>®</sup> después de 3-4 meses.
  - Ajustar la dosis para alcanzar el rango óptimo (8-11%).
-

## Bibliografía

- Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, Flowers N, Hooper L, Rees K. Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov; 11:CD011094.
- Al-Safi ZA, Liu H, Carlson NE, Chosich J, Harris M, Bradford AP, Robledo C, Eckel RH, Polotsky AJ. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Lowers Serum FSH in Normal Weight but Not Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan; 101(1):324-33.
- Andreeva VA, Touvier M, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Hercberg S. B vitamin and/or  $\omega$ -3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the Supplementation with Folate, Vitamins B6 and B12, and/or Omega-3 Fatty Acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Arch Intern Med*. 2012; 172(7):540-547.
- Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 11: CD004692.
- Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, et al. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol*. 2012; 6:216-34.
- Bays H. Clinical overview of omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006; 98:71i-6i.
- Bengtson Nash SM, Schlabach M, Nichols PD. A Nutritional-Toxicological Assessment of Antarctic Krill Oil versus Fish Oil Dietary Supplements. *Nutrients*. 2014; 6(9):3382-3402.
- Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016; 103:128-43.
- Blondeau N. The nutraceutical potential of omega-3 alpha-linolenic acid in reducing the consequences of stroke. *Biochimie*. 2016 Jan; 120 (); 49-55
- Brenna JT, Salem Jr N, Sinclair AJ, Cunnane SC. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL, alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 80:85-91.
- Bonnet N, Somme E, Rosen CJ. Diet and gene interactions influence the skeletal response to polyunsaturated fatty acids. *Bone*. 2014; 68C:100-7.
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, et al; ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):309-18.
- Bunea R, El Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Altern Med Rev*. 2004;9(4):420-8.
- Burri L, Johnsen L. Krill Products: An Overview of Animal Studies. *Nutrients*. 2015 May; 7(5):3300-3321.
- Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol*. 2011; 668:S50-8.
- Calder PC, Yaqoob P. Marine omega-3 fatty acids and coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27: 412-9.
- Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75:645-62.
- Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72:326-36.
- Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851:469-484.
- Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Sep; 39(1 Suppl):18S-32S.
- Campbell A, Price J, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7:CD003833.
- Catena A, Muñoz-Machicao JA, Torres-Espínola FJ, Martínez-Zaldívar C, Díaz-Piedra C, Gil A, Haile G, Györei E, Molloy AM, Decsi T, Koletzko B, Campoy C. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jan; 103(1):115-27.
- Chaddha A, Eagle KA. Omega-3 Fatty Acids and Heart Health. *Circulation* 2015 December; 132(22):e350-2.
- Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e6698.
- Cicero AFG, Colletti A. Krill oil: evidence of a new source of polyunsaturated fatty acids with high bioavailability. *Clinical Lipidology*. 2015 Feb; 10 (1):1-4.
- Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proc Nutr Soc*. 2011;70:215-231.
- da Silva EP Jr, Nachbar RT, Levada-Pires AC, Hirabara SM, Lambertucci RH. Omega-3 fatty acids differentially modulate enzymatic anti-oxidant systems in skeletal muscle cells. *Cell Stress Chaperones*. 2016 Jan; 21(1):87-95.
- Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, Kyle ML, Kling DF. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: The ECLIPSE (Epanova® compared to Lovaza® in a

- pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J Clin Lipidol.* 2012; 6:573-84.
29. de la Gándara JJ, Palacios S, Cancelo MJ, Castaño MR, García A, Pintó X, Sánchez-Borrego R, Bannenberg G, Gil E. Ácidos grasos Omega-3 y trastornos afectivos en la mujer. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace* 2013;106:3.
  30. Delgado-Lista J, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr.* 2012; 107 Suppl 2:S201-13.
  31. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 14; 7:CD007901.
  32. Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(1):39-48.
  33. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD004597.
  34. Dyerberg J, Bang H. O, Hjörne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975; 28(9):958-66.
  35. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol.* 2016 Jan; 67(1):22-7.
  36. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA, for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290.
  37. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S; SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010; 341:c6273.
  38. Gilbert K, Malick M, Madingou N, Touchette C, Bourque-Riel V, Tomaro L, Rousseau G. Metabolites derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids are important for cardioprotection. *Eur J Pharmacol.* 2015 Dec 15; 769:147-53.
  39. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet.* 1999; 354(9177):447-455.
  40. Gould JF, Smithers LG, Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:531-44.
  41. Gould JF, Makrides M, Colombo J, Smithers LG. Randomized controlled trial of maternal omega-3 long-chain PUFA supplementation during pregnancy and early childhood development of attention, working memory, and inhibitory control. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:851-9.
  42. Grey A, Bolland M. Clinical trial evidence and use of fish oil supplements. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(3): 460-2.
  43. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2014; 9(5):e96905.
  44. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 22; 7:CD010085.
  45. Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive Medicine.* 2004; 39(1):212-220.
  46. Harris WS, Dayspring TD, Moran TJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new developments and applications. *Postgraduate Medicine.* 2013; 125(6):100-113.
  47. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1:CD003205.
  48. Hirunpanich V, Katagi J, Sethabouppha B, Sato H. Demonstration of docosahexaenoic acid as a bioavailability enhancer for CYP3A substrates: in vitro and in vivo evidence using cyclosporin in rats. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34(2):305-10.
  49. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD003177.
  50. Hussey EK, Portelli S, Fossler MJ, Gao F, Harris WS, Blum RA, Lates CD, Gould E, Abu-Baker O, Johnson S, Reddy KK. Relative bioavailability of an Emulsion Formulation for Omega-3-Acid Ethyl Esters Compared to the Commercially Available Formulation: A Randomized, Parallel-Group, Single-Dose Study Followed by Repeat dosing in healthy volunteers. *Clin Pharm Drug Develop.* 2012; 1:14-23
  51. Iyengar NM, Hudis CA, Gucalp A. Omega-3 fatty acids for the prevention of breast cancer: an update and state of the science. *Curr Breast Cancer Rep.* 2013; 5(3):247-254.
  52. Jamilian M, Samimi M, Kollahdooz F, Khalaji F, Razavi M, Asemi Z. Omega-3 fatty acid supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb; 29(4):669-75.
  53. Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the

- influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research*. 2014; 53(1):1-17.
54. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*. 2014; 8(1):94-106.
  55. Kim J, Lee J. A review of nutritional intervention on delayed onset muscle soreness. Part I. *J Exerc Rehabil*. 2014; 10:349-56.
  56. Köhler A, Bittner D, Löw A, von Schacky C. Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *Br J Nutr*. 2010; 104:729-36.
  57. Köhler A, Sarkkinen E, Tapola N, Niskanen T, Bruheim I. Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects—a randomized, single-dose, cross-over trial. *Lipids Health Dis*. 2015; 14:19
  58. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol*. 2009; 158(4):960-971
  59. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5:808-18.
  60. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *NEJM*. 2010;363(21):2015-2026.
  61. Kromhout D, de Goede J. Update on cardiometabolic health effects of  $\omega$ -3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(1):85-90.
  62. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012; 172(9):686-694.
  63. Kwantes JM, Grundmann O. A Brief Review of Krill Oil History, Research, and the Commercial Market. *J Diet Suppl*. 2015 Mar; 12(1):23-35.
  64. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2012; 27(12):895-901.
  65. Lawrenson JG, Evans JR. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD010015.
  66. Loef M, Walach H. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2013; 32(1):1-23.
  67. Lok CE, Moist L, Hemmelgarn BR, et al; *Fish Oil Inhibition of Stenosis in Hemodialysis Grafts* (FISH) Study Group. Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(17):1809-1816.
  68. Lorente-Cebrián S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Laiglesia LM, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases. *J Physiol Biochem*. 2015 June; 71 (2); 341-9.
  69. Lucas M, Asselin G, Merette C, Poulin MJ, Dodin S. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16:357-366.
  70. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttrop MJ, Lim YW, Traina SB, Hilton L, Garland R, Morton SC. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*. 2006; 295(4):403-15. [Erratum in *JAMA*. 2006; 295(16):1900].
  71. Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, Dunbar RL, Roth EM, Curcio D, Johnson J, Kling D, Davidson MH. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin Ther*. 2013; 35(9):1400-1411.e3.
  72. Makrides M, Gibson RA, McPhee A, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Smithers LG, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(2):175-82.
  73. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinliven J, Ryan P; DOMInO Investigative Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(15):1675-83.
  74. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10;6:CD001918.
  75. Manni A, El-Bayoumy K, Skibinski CG, Thompson HJ, Santucci-Pereira J, Bidinotto LT, Russo J. Combination of Antiestrogens and Omega-3 Fatty Acids for Breast Cancer Prevention. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:638645.
  76. Martins CJ, Genelhu V, Di Marzo V, Francischetti EA. The endocannabinoid system—Back to the scene of cardiometabolic risk factors control? *Horm Metab Res*. 2014; 46:529-536.
  77. Miller BJ, Murray L, Beckmann MM, Kent T, Macfarlane B. Dietary supplements for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10:CD009104.
  78. Molloy CS, Stokes S, Makrides M, Collins CT, Anderson PJ, Doyle LW. Long-term effect of high-dose supplementation with DHA on visual function at school age in children born at <33 wk gestational age: results from a follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016; 103:268-75.
  79. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibril-

- llation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012; 308(19):2001-2011.
80. Muhlhauser BS, Gibson RA, Yelland LN, Makrides M. Heterogeneity in cord blood DHA concentration: towards an explanation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 91:135-40.
  81. Orchard TS, Pan X, Cheek F, Ing SW, Jackson RD. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Br J Nutr*. 2012; 107 Suppl 2:S253-60.
  82. Palacios S, Cancelo MJ, Castaño MR, García A, de la Gándara JJ, Pintó X, Sánchez-Borrego R, Bannenberg G, Gil E. Recomendaciones de ingesta de omega-3 en los diferentes periodos de la vida de la mujer. *Prog Obstet Ginecol*. 2014; 57(1):45-51
  83. Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11:858-879.
  84. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33:1635-1701.
  85. Petropoulos SAKarkanis A, Fernandes Â, Barros L, Ferreira IC, Ntatsi G, Petrotos K, Lykas C, Khah E. Chemical Composition and Yield of Six Genotypes of Common Purslane (*Portulaca oleracea* L.): An Alternative Source of Omega-3 Fatty Acids. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015 December; 70 (4):420-6.
  86. Phillips R. Reproductive endocrinology: Effects of omega-3 fatty acids on serum FSH in women are dependent on BMI. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Jan; 12(1):6.
  87. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2010; 304:1903-11.
  88. Rahbar N, Asgharzadeh N, Ghorbani R. Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 117(1):45-7.
  89. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, et al; *OMEGA Study Group*. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010; 122(21):2152-9.
  90. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(10):1024-33.
  91. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. Risk and Prevention Study Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2013; 368:1800-8.
  92. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol*. 2009; 77:937-46.
  93. Saccone G, Berghella V. Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Aug; 213(2):135-40.
  94. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Sarno L, Martinelli P. Omega-3 supplementation during pregnancy to prevent recurrent intrauterine growth restriction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Dec; 46(6):659-64.
  95. Saccone G, Saccone I, Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 August; 29 (15); 2389-97
  96. Saldeen P, Saldeen T. Women and omega-3 Fatty acids. *Obstet Gynecol Surv*. 2004; 59(10):722-30.
  97. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev*. 2003; 8(2):171-9.
  98. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 89:1-8.
  99. Simmer K. Fish-oil supplementation: the controversy continues. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jan; 103(1):1-2.
  100. Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102:115-22.
  101. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1049-56.
  102. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) Objetivos nutricionales para la población española. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2011;17(4):178-199.
  103. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72:1577-1584.
  104. Superko HR, Superko SM, Nasir K, Agatston A, Garrett BC. Omega-3 fatty acid blood levels: clinical significance and controversy. *Circulation* 2013; 128(19):2154-61.
  105. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD005379.
  106. Tartibian B, Hajizadeh Maleki B, Kanaley J, Sadeghi K. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8:71.

107. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9645):1223-30.
108. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, Berge K, Vik H, Pedersen JI. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*. 2011; 46(1):37-46.
109. Vestland TL, Jacobsen Ø, Sande SA, Myrset AH, Klaveness J. Characterization of omega-3 tablets. *Food Chem*. 2016 April; 197(Pt A):496-502
110. von Schacky C. Omega-3 fatty acids: antiarrhythmic, proarrhythmic or both? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11:94-9.
111. von Schacky C. Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease - an Uphill Battle. *PLEFA* 2015; 92:41-7
112. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, Hahn A, Flöel A. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex*. 2014; 24: 3059-68.
113. Yanai R, Mulki L, Hasegawa E, Takeuchi K, Sweigard H, Suzuki J, Gaisert P, Vavvas DG, Sonoda KH, Rothe M, Schunck WH, Miller JW, Connor KM. Cytochrome P450-generated metabolites derived from  $\omega$ -3 fatty acids attenuate neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(26):9603-8.
114. Yates CM, Calder PC, Ed RG. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther*. 2014; 141:272-81.
115. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al; *Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators*. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369(9567):1090-1098. [erratum in *Lancet*. 2007;370(9583):220].
116. Zhang YF, Gao HF, Hou AJ, Zhou YH. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on cancer incidence, non-vascular death, and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2014; 14:204.
117. Zheng IS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*. 2013; 346: f3706.

## Websites

1. Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria. Valores de ingesta de referencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6. Cuestión EFSA-Q-2009-00548. <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/es/dir1592/doc17785.html>
2. AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición). Revista del Comité Científico de la AESAN, nº 17. 2013. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. [http://aesan.mssi.gob.es/AESAN/docs/docs/publicaciones\\_estudios/revistas/revista\\_17.pdf](http://aesan.mssi.gob.es/AESAN/docs/docs/publicaciones_estudios/revistas/revista_17.pdf)
3. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA. *The EFSA Journal* 2009; 7(9):1.263, pp: 26. <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1263.pdf>
4. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *The EFSA Journal* 2010;8(3): 1.461, pp: 107. <http://www.efsa.europa.eu/fr/search/doc/1461.pdf>
5. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA). *The EFSA Journal* 2010; 8(10):1734, pp: 27. <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1734.pdf>
6. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA). *The EFSA Journal* 2010, 8 (10):1.796, pp: 32. <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1796.pdf>
7. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *The EFSA Journal* 2012; 10:2815-82.
8. Harvard Medical School and the Brigham and Women's Hospital. Boston, MA, USA: [Accessed 7 May 2016]. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) [www.vitalstudy.org](http://www.vitalstudy.org)
9. Oxford, UK: University of Oxford; [Accessed 5 May 2016]. ASCEND Trial Website. [www.ctsu.ox.ac.uk/ascend](http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend).
10. The ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) trial. [Accessed 7 May 2016]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069784>. [PubMed]

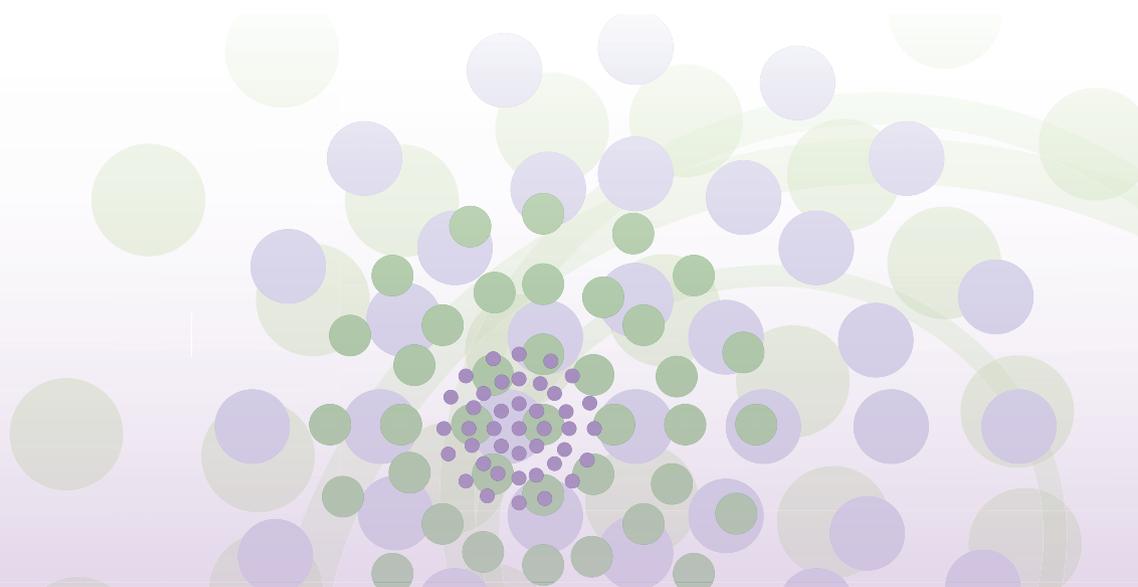
# Glosario

- AA, ácido araquidónico
- AG, ácido graso
- AGPI-CL, ácido graso poliinsaturado de cadena larga
- ALA, ácido alfa-linolénico
- c-HDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
- COX, ciclooxigenasa
- DHA, ácido docosahexaenoico
- DPA, ácido docosapentanoico
- ECA, ensayo clínico aleatorizado
- EE, etil-éster
- EPA, ácido eicosapentaenoico
- GLA, ácido gamma-linolénico
- DGLA, ácido dihomo-gamma-linolénico
- LA, ácido linoleico
- LOX, lipoxigenasa
- LT, leucotrieno
- LX, lipoxina
- MaR, maresina
- MMP, metaloproteinasa de matriz
- n-3, ácidos grasos omega-3
- n-6, ácidos grasos omega-6
- PD1, protectina D1
- PG, prostaglandina
- PL, fosfolípido
- Rv, resolvina
- TG, triglicéridos
- TNF, factor de necrosis tumoral
- TX, tromboxano



# Información para la población general adulta:

## Omega 3



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle  
del contenido de la MenoGuía para pacientes



## Información para la población general adulta: Omega 3

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2016 AEEM.

**Autor:** Rafael Sánchez Borrego, (*Barcelona*)

**Editor Invitado:** María José Alonso Osorio, (*Barcelona*)

**Actualización de la información:** Junio 2016.

### ■ ¿Qué son los ácidos grasos poliinsaturados omega-3?

Los ácidos grasos omega-3 son una clase de grasa beneficiosa para el organismo que se encuentra principalmente en el pescado y los crustáceos, principalmente el krill antártico (*Euphausia superba*), y que forma parte de nuestra propia estructura corporal. También se encuentran en la leche humana, las algas marinas y los mamíferos marinos. Otras fuentes naturales son de origen vegetal y se encuentran en algunas semillas, frutos secos y aceites de ciertas plantas (como las semillas de lino, algunos frutos secos, el aceite de perilla, etc.).

Los ácidos grasos omega-3 forman parte de los llamados ácidos grasos esenciales, porque son necesarios para múltiples estructuras y funciones de nuestro organismo, pero nuestro cuerpo no puede producirlos en forma suficiente. Las distintas fuentes proporcionan distintos ácidos grasos. Los vegetales proporcionan ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta, principalmente ALA (ácido alfa linolénico) que es un ácido graso esencial a partir del cual el organismo puede fabricar otros ácidos grasos pero en pequeñas cantidades. Los aceites provenientes de los animales y algas marinas proporcionan ácidos grasos con estructura de cadena larga principalmente EPA (ácido eicosa

pentaeinoico) y DHA (ácido docosa hexaenoico) son fundamentales para el mantenimiento de muchas funciones esenciales del cuerpo humano. También varía la estructura de estos ácidos grasos si provienen de pescados o si provienen de crustáceos como el krill antártico. Los que provienen de pescados presentan el EPA y el DHA en forma de triglicéridos y los del krill en forma de fosfolípidos. Los ácidos grasos en forma de fosfolípidos parecen ser más asimilables y beneficiosos ya que son los principales constituyentes lipídicos de las membranas biológicas en la mayoría de las células.

Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga pueden ser proporcionados por la alimentación y en forma de complementos alimenticios y medicamentos de prescripción. Éstos últimos indicados para patologías muy concretas.

### ■ ¿Para qué sirven los ácidos grasos omega-3?

La estructura y la función del corazón, del cerebro y de los músculos dependen del contenido de ácidos grasos omega-3 en sus células. Los ácidos grasos omega-3 se usan en combinación con la dieta y el ejercicio para ayudar a mantener normales los niveles de triglicéridos y mantener el equilibrio de otros tipos de

grasas del organismo (colesterol LDL y colesterol HDL). La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria, (EFSA) ha aprobado su uso en alimentos y complementos alimenticios para el mantenimiento de la función normal del corazón, el cerebro y la visión, en la población general sana.

### Función en el corazón

Mantener un buen nivel de ácidos grasos omega-3 en nuestro organismo ayuda a mantener la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, baja parámetros de la inflamación, mejora el perfil de los lípidos en la sangre y retrasa la evolución de lesiones en los vasos coronarios debida a la edad.

Hay muchos factores, además del nutricional, que pueden influir en que una persona pueda sufrir un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular, por lo que las personas que tengan alguna enfermedad que afecte a la circulación, el corazón o al metabolismo (como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, etc.), deben hablar con su médico sobre sus factores de riesgo.

### Función en el cerebro y la visión. Embarazo

El cerebro está compuesto en gran parte de ácidos grasos esenciales omega-3 y necesita un aporte de estos ácidos grasos durante toda la vida para su estructura y su mantenimiento. Por eso, la estructura y la función del cerebro dependen de un aporte suficiente de omega-3. Las funciones en las que influye el nivel de omega-3 del organismo, incluyen aspectos relacionados con la memoria, el tiempo de reacción, la función ejecutiva y muchas otras. También se ha relacionado un beneficio del aporte suplementario de omega-3 en niños y personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Los ácidos grasos esenciales EPA y DHA son componentes estructurales de la retina, y otros tejidos neuronales relacionados con la

visión, como las terminaciones sinápticas. Las personas que tienen un déficit de estos ácidos grasos requieren mayor estímulo lumínico para procesar los estímulos luminosos en la retina, lo que influye en la agudeza visual.

Las mujeres embarazadas deben asegurarse un aporte suficiente de omega-3 durante el embarazo pues es esencial para el desarrollo del cerebro y de la visión de los bebés y regula la expresión de determinados genes. Además, se ha comprobado que bajos niveles de omega-3 pueden causar problemas en el embarazo y partos prematuros. También se ha visto que puede disminuir la depresión postparto.

### Función en la musculatura y efecto antiinflamatorio

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 reducen los procesos inflamatorios por lo que ayudan al mantenimiento de la función muscular. Por ello el aporte de omega 3 está indicado en los deportistas pues reduce la inflamación y las agujetas y ayuda a las funciones del corazón.

Con el envejecimiento se produce una pérdida progresiva de masa muscular. El ejercicio y la buena nutrición son esenciales para el mantenimiento de la musculatura durante toda la vida. Se ha visto, que un buen nivel de omega-3 favorece el sostenimiento de la musculatura.

Debido a este efecto antiinflamatorio, mantener un nivel adecuado de omega-3 ayuda a rebajar el dolor también en la dismenorrea (dolor menstrual) y en otros procesos inflamatorios como la artrosis.

### ■ ¿Qué es el índice HS omega-3?

Para saber si se tiene o no un buen nivel de ácidos grasos omega-3, se puede hacer una sencilla prueba diagnóstica que mide el porcentaje de EPA y DHA en la membrana de los glóbulos rojos. Los niveles de EPA y DHA en los glóbulos rojos son un reflejo de los niveles de estos ácidos grasos en todos los tejidos. Un

Índice HS Omega-3 bajo constituyen un índice importante de riesgo cardiovascular. Este test permite detectar a tiempo un déficit en omega-3 y establecer las medidas correctoras oportunas, pudiendo hacer análisis periódicos hasta conseguir el índice más adecuado.

Índices de omega-3 entre 1 y 7 indican que se precisa más aporte de ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Índices entre 8 y 11 se consideran óptimos.

Esta prueba consiste en un test *in vitro* que puede hacerse con sangre procedente de la yema del dedo. El test está indicado para la población en general, y especialmente para las personas con riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares o alteraciones metabólicas, enfermedades crónicas inflamatorias u otras.

## ■ ¿Cómo debe usar los complementos o medicamentos de omega-3? Consejos generales

Cuando un medicamento o un complemento alimenticio de omega-3, ha sido prescrito por su médico debe seguir estrictamente las indicaciones recibidas.

Si toma omega-3 como complemento alimenticio en autocuidado, siga las instrucciones del etiquetado del producto y no use cantidades mayores o menores a las recomendadas.

Le recomendamos consultar con un profesional de la salud que le aconsejará teniendo en cuenta su estado de salud general, alergias y medicamentos que usted esté utilizando.

Los omega-3 funcionan mejor si se toman con comida, sobre todo una comida que incorpore algo de grasa saludable (como aceite de oliva, pescado azul, etc.).

Guarde el producto a temperatura ambiente, lejos de la humedad y del calor. No congele los omega-3. Mantenga el producto alejado de los niños y las mascotas.

Los omega-3 ayudan a normalizar el nivel de triglicéridos y de otras grasas del organismo,

por lo tanto se debe evitar comer alimentos que contengan grasas saturadas o colesterol, como las que contienen muchos alimentos procesados industrialmente. El producto no puede ser tan eficaz si no sigue una dieta equilibrada y saludable.

Debe limitar el consumo de alcohol. El alcohol sube los triglicéridos y empeora el estado de salud general, sobretodo la del hígado y del aparato cardiovascular.

## ■ ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de los omega-3?

A las dosis recomendadas, los omega-3 se consideran seguros. Un informe de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AECOSAN) concluye que hasta una cantidad máxima de 3 g/día de omega-3 (que combine EPA y DHA) es aceptable, desde el punto de vista de su seguridad, en su uso como complemento alimenticio.

Sin embargo, se han descrito efectos secundarios como:

- Trastornos digestivos, especialmente regurgitación y eructos con sabor a pescado o alteraciones del sabor.
- Pérdida de apetito
- Diarrea o estreñimiento

Estos efectos secundarios no son muy frecuentes y dependen de la sensibilidad personal.

No debe tomar complementos alimenticios a base de aceite de pescado o de krill si usted tiene alergia a los pescados o a los crustáceos. Generalmente, las personas alérgicas a pescados y/o crustáceos saben que lo son y que deben evitarlo, no obstante, si tomando complementos alimenticios a base de omega-3, se presenta algún síntoma de reacción alérgica grave se debe buscar atención médica urgente.

También debe consultar con el médico, si observa la aparición de hematomas o mayor sangrado cuando tiene una pequeña herida.

Si sufre algún tipo de alteración, que usted considere que pueda ser debido a la ingesta de omega-3, coméntelo con su médico o farmacéutico.

Si sus síntomas no mejoran en el plazo previsto o empeoran, consulte con su médico.

### Si toma medicamentos ¿Qué tiene que tener en cuenta?

Los omega-3 podrían interactuar con otros medicamentos como los anticoagulantes y, aunque a las dosis recomendadas no se espera que se produzca riesgo de sangrado, es con-

veniente que los pacientes sean monitorizados porque pueden existir condiciones individuales.

Los Omega-3 están prácticamente desprovistos de interacciones con otros medicamentos, pero en general, para evitar riesgos innecesarios, antes de tomar omega-3, comente con su médico o farmacéutico si usted está tomando otros medicamentos (con receta o sin receta) u otros complementos alimenticios (productos naturales, plantas medicinales, vitaminas, etc.), para que pueda comprobar que no se va a producir ningún tipo de interacción.



