



Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos. 7 (1): 028-051. Enero-Junio, 2016
<https://sites.google.com/site/1rvcta>

ISSN: 2218-4384 (versión en línea)



Asociación RVCTA, 2016. RIF: J-29910863-4. Depósito Legal: ppi201002CA3536.

Revisión

Efectos del consumo de ácidos grasos omega-3 sobre la salud cardiovascular, cerebral y diversas enfermedades del sistema nervioso central

Effect of omega fatty acids intake on cardiovascular and brain health and on several central nervous system diseases

Elba Cubero Castillo*, Ximena **González**, Gloriana **Herrera**, Óscar **Hernández**

Escuela de Tecnología de Alimentos, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca,
San José, Costa Rica.

*Autora para correspondencia: elba.cubero@ucr.ac.cr

Aceptado 26-Septiembre-2016

Resumen

Se realizó una revisión de los trabajos publicados sobre los efectos del consumo de ácidos grasos omega-3, (ácido alfa-linolénico (AAL), ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido eicosapentaenoico (AEP)) sobre la salud de las personas en diferentes periodos de la vida. Se discuten los beneficios obtenidos en el ámbito de la salud sobre los sistemas circulatorio y nervioso. Se mencionan diferentes fuentes alimenticias de origen animal y vegetal en las que se encuentran disponibles los ácidos grasos omega-3, especialmente ADH y AEP. Se encontró que muchos de los tratamientos actuales de trastornos del sistema nervioso y de problemas cognitivos involucran el consumo de ácidos grasos omega-3, dando resultados positivos en diversos cuadros clínicos.

Palabras claves: ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, enfermedades del sistema nervioso central, salud cardiovascular, salud cerebral, omega-3.

Abstract

A literature review on the effects of omega-3 fatty acids consumption (alpha-linolenic acid (ALA), docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA)) was performed on human health in different life stages. Advantages on health mostly on the circulatory and nervous systems are discussed. Different food sources from plant and animal origin rich in omega-3, especially DHA and EPA, fatty acids are mentioned. Several of the current treatments for nervous system disorders and cognitive problems involve the consumption of omega-3 fatty acids, yielding positive results in various clinical conditions.

Key words: brain health, cardiovascular health, central nervous system disease, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, omega-3.

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos omega-3 son esenciales ya que el cuerpo humano no los produce y se obtienen principalmente de la dieta (Innis, 2008). Ellos confieren flexibilidad, fluidez y permeabilidad selectiva a las membranas, lo que favorece la salud cardiovascular (Ward y Singh, 2005), reduce el riesgo de deficiencias en la visión y el desarrollo neural de bebés y niños y de demencia en adultos mayores (Innis, 2008). Algunos son precursores en la síntesis de hormonas como prostaglandinas (Ward y Singh, 2005); también se ha visto un efecto en la prevención y tratamiento de enfermedades coronarias, hipertensión, diabetes, artritis, inflamaciones, desórdenes autoinmunes y cáncer (Shahidi, 2007).

La ingesta de ácidos grasos se ha investigado por mucho tiempo y la abundancia de literatura complica el análisis puesto que es fácil encontrar estudios con diseños experimentales semejantes y conclusiones opuestas (Russo, 2009). Sin embargo, información concluyente se extrae del análisis de los datos existentes.

Los ácidos grasos son componentes de los lípidos y se clasifican en función del número de carbonos e insaturaciones que poseen. Los ácidos grasos omega-3 pertenecen

a la categoría de ácidos grasos poliinsaturados y reciben este nombre específicamente por la ubicación del doble enlace a partir de grupo metilo terminal (Belitz y Grosch, 2004).

Existen 6 tipos de ácidos grasos omega-3, y la base de todos ellos es el ácido alfa-linolénico (AAL). Los ácidos alfa-linolénico y estearidónico (octadecatetraenoico) son de cadena corta (18 carbonos) y los ácidos eicosatetraenoico (AET), eicosapentaenoico (AEP) (20 carbonos), docosapentaenoico (ADP) y docosahexaenoico (ADH) (22 carbonos) son de cadena larga (Coronado-Herrera *et al.*, 2006); la Fig. 1 ilustra las estructuras 2D y 3D, estas últimas a partir de los confórmers de la base de datos PubChem (NCBI, 2016).

Los seres humanos pueden sintetizar un 5 % de AEP y ADH por desaturación y elongación del AAL a través de enzimas (Shahidi, 2007). Esta conversión del precursor ácido alfa-linolénico (18 carbonos) a derivados de cadena más larga no es muy eficiente en humanos, lo que implica que el consumo de varios ácidos grasos omega-3 de cadena corta y cadena larga, tanto en términos de proporción relativa y de cantidad, deben ser propiamente definidos para optimizar su disponibilidad para ser utilizados por el sistema biológico (Galli, 2013).

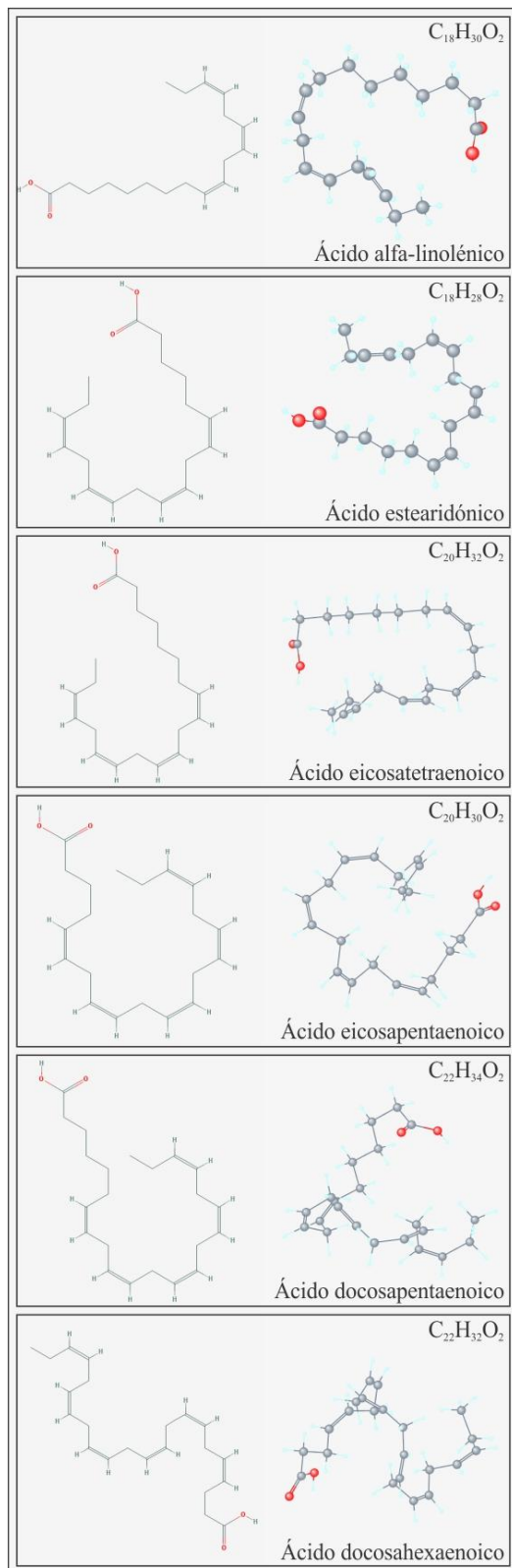


Figura 1.- Ácidos grasos omega-3.

Galli (2013) describe que cada uno de estos ácidos grasos omega-3 contribuye en diferente forma a la estructura y funciones de los sistemas biológicos. En la cumbre mundial de nutrición, salud y comportamiento humano se ha recomendado un consumo de omega 3 de cadena larga (especialmente DHA) de 1 g/día. El consumo estimado de omega-3 de cadena larga es variable en las diferentes naciones del mundo. El valor más bajo corresponde a 0,023 % en porcentaje de energía en Bulgaria hasta 0,37 % en Japón y 0,43 % en Islandia. El consumo de ácidos grasos omega 3 varía mucho a través de diferentes etapas de la vida, especialmente relacionado con el mecanismo de ingesta involucrado. En los periodos perinatales los ácidos grasos se transfieren de la madre al hijo a través de la placenta y después de nacer a través de la lactancia, siendo ambos procesos eficientes y especializados.

Las fuentes de ácidos grasos omega-3 se clasifican en vegetales y animales. Entre las fuentes de origen animal, se encuentran de manera abundante en peces grasos como salmón, sardina y trucha arcoíris, entre otros. También, las yemas de huevo de gallinas alimentadas con linaza tienen altos contenidos de AAL y ADH (Ward y Singh, 2005; Imran *et al.*, 2015).

Las fuentes de origen vegetal, generalmente, contienen la forma de ácido alfa-linolénico, que actúa como precursor, el cual se puede encontrar en aceites vegetales como el de linaza (*Linum usitatissimum*), chía (*Salvia hispanica*), canola (*Brassica campestris*) y nuez (*Juglans regia*) (Gatica-Bello, 2011; Morales-P. *et al.*, 2012). Algunas algas marinas sintetizan AAL, ADH y AEP, y es a partir de éstas que los peces se alimentan acumulándolos en el hígado en el caso de peces de agua fría o en la carne como en la macarela. El salmón y atún al ser peces grandes y de aguas frías acumulan biológicamente una gran cantidad de nutrientes, por lo que son fuente rica de ADH y AEP para las personas (Bradbury, 2013).

La mayor parte de la literatura está dirigida al efecto de los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente omega-3, sobre la salud cardiovascular; sin embargo, los ácidos grasos omega-3 y omega-6 cumplen importantes funciones a nivel cerebral. Exponer los aspectos más relevantes de los ácidos grasos de cadena larga, especialmente, en la función a nivel cerebral y prevención de enfermedades conductuales en varias etapas de la vida, fue el propósito de esta revisión.

CONTENIDO

- 1.- Gestación, lactancia e infancia
 - 1.1.- Requerimiento de ácidos grasos omega-3 por parte del feto para propiciar un correcto desarrollo de órganos
 - 1.2.- Importancia del consumo de ácidos grasos omega-3 en la etapa de lactancia
 - 1.2.1.- Aprendizaje
 - 1.2.2.- Agudeza visual
- 2.- Edad adulta
 - 2.1.- Efecto del consumo de los ácidos grasos omega-3 sobre procesos inflamatorios y el sistema circulatorio
 - 2.1.1.- Artritis reumatoide
 - 2.1.2.- Sistema cardiovascular
 - 2.1.3.- Síndrome del ojo seco
 - 2.2.- Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre el sistema nervioso, cerebro y desarrollo cognitivo conductual
 - 2.2.1.- Funcionamiento cerebral
 - 2.2.2.- Desarrollo cognitivo conductual

REVISIÓN DE LITERATURA

1.- Gestación, lactancia e infancia

Varios estudios han determinado la importancia de la ingesta de AAL, ADH y AEP en mujeres embarazadas, debido a que el feto requiere de los ácidos grasos para desarrollar sus órganos (cerebro, retina y sistema nervioso) de manera óptima. La ingesta de omega-3 debe ser elevada en el tercer trimestre de gestación, debido a que los requerimientos fetales, a causa

del crecimiento del tejido nervioso y al desarrollo y diferenciación de las neuronas, son altos. Además de la gestación, las etapas de lactancia e infancia requieren de AAL, ADH y AEP, puesto que estos forman parte de los constituyentes de las membranas celulares (fosfolípidos) y estructuras neuronales (Valenzuela-B. y Nieto, 2001).

La dosis recomendada para mujeres embarazadas o lactantes para una salud óptima y un desarrollo adecuado del feto y el lactante es de 0,3 g/día de AEP y ADH, de los cuales al menos 0,2 g/día deben ser de ADH (FAO, 2010).

1.1.- Requerimiento de ácidos grasos omega-3 por parte del feto para propiciar un correcto desarrollo de órganos

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) se lleva a cabo durante el último trimestre del embarazo, donde se inicia la formación activa de neuronas y, para ello, se requiere cantidades considerables de ADH. El ADH necesario es aportado a través de las reservas de la madre. La absorción de ADH en el feto se logra gracias a que la barrera hematoencefálica es permeable a los ácidos grasos omega-3 y omega-6, lo que permite el aporte externo de los lípidos mencionados (Tapia-S., 2004; Brenna y Carlson, 2014).

En el último trimestre gestacional, los astrocitos (células gliales) adquieren la función de suplir ADH a las neuronas en formación. Además, los ácidos grasos omega-3 son esenciales para el tejido visual y estructura derivada del sistema nervioso central (Tapia-S., 2005). Adicionalmente se ha demostrado un mejor coeficiente de intelectualidad (Castro-González, 2002) cuando se hizo aporte de ácidos grasos omega-3 durante la gestación.

1.2.- Importancia del consumo de ácidos grasos omega-3 en la etapa de lactancia

El consumo de ADH en infantes debe imitar la composición de la lactancia materna

(Gil-Campos, y Dalmau-Serra, 2010). Infantes de 6 a 24 meses de edad requieren de 10 a 12 mg/kg peso de ADH (FAO, 2010). La suplementación se debe hacer con ADH y no con AEP, ya que este último compite con el ácido araquidónico (AA). Para ello se han explorado fuentes como microalgas genéticamente modificadas y la yema de huevo de gallinas alimentadas con ácidos grasos omega-3 (Valenzuela-B. y Nieto, 2001).

La leche materna aporta la cantidad que requiere el infante de ADH, la cual varía entre 0,2 y 0,4 % de la grasa de la leche y puede alterarse con las condiciones alimenticias de la madre. En el caso de la lactancia, es sumamente importante que la madre se alimente con fuentes ricas en ácidos grasos omega-3 puesto que ayuda al mantenimiento y formación de tejido nervioso y la retina (Valenzuela-B. y Nieto, 2001).

Leches que contienen 0,32 % de ADH proveen de 95 mg/día de ADH a un infante que consume alrededor de 780 mL/día de leche. Para lograr que la leche materna contenga 0,32 % de ADH se requiere una ingesta de más de 100 mg/día de este ácido graso; sin embargo, más de la mitad de las mujeres norteamericanas consume mucho menos (Innis, 2007). Incluso, Simopoulos *et al.* (1999) sugirieron ingestas de 300 mg/día de ADH para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

1.2.1.- Aprendizaje

La capacidad de aprendizaje se ha vinculado con la relación de ácidos grasos omega-3 y omega-6. En el momento donde el segundo ácido graso sea mayoritario, se genera un desbalance en el cerebro que dificulta el aprendizaje. Lo anterior puede revertirse si ADH es incorporado a la dieta; sin embargo, la habilidad para realizar tareas que conllevan al aprendizaje se establece cuando la relación ácidos grasos omega-3 a omega-6 proporciona suficiente de ambos a nivel cerebral (Coronado-Herrera *et al.*, 2006). Las dietas occidentales son bajas en ácidos grasos

omega-3 incluyendo el omega-3 de 18 carbonos AAL y el ADH (22 carbonos). El estatus de ADH del recién nacido y del lactante depende de la ingesta de ADH de la madre (Innis, 2008).

El ADH es esencial para el desarrollo de un cerebro sano, así como una rápida y correcta transferencia neuronal. Por lo anterior, se ha determinado que el ADH y el AEP pueden ayudar a reducir el padecimiento de desórdenes como dislexia, desórdenes de aprendizaje, hiperactividad, déficit de atención, dispraxia, problemas de coordinación, entre otros (Montgomery *et al.*, 2013).

1.2.2.- Agudeza visual

La retina, que es parte del sistema nervioso central, es uno de los tejidos con el mayor nivel de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (Bourre, 2004). Los ácidos grasos omega-3 son esenciales para el tejido visual, ya que forman parte de los fotorreceptores, conos y bastoncitos, que son los que convierten el estímulo luminoso en uno eléctrico y en los procesos de transducción de señales que acompañan a este fenómeno (Tapia-S., 2004; Brenna y Carlson, 2014).

Tapia-S. (2005) indica que no hay evidencia que la retina pueda sintetizar ADH a partir de sus precursores; sin embargo, este ácido graso es reutilizado en el tejido, puesto que el intercambio entre conos y bastoncitos es muy activo, y sirve para optimizar la fluidez de las membranas en los fotorreceptores, la integridad de la retina y la función visual (Querques *et al.*, 2011).

La concentración de fosfolípidos ricos en ADH en la retina disminuye al envejecer (Bourre, 2004). La reducción del nivel de ADH en el plasma y en las células fotorreceptoras de la retina es un rasgo característico de degeneraciones de la retina tales como la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) o la retinitis pigmentaria; y ha sido demostrado en ratas, *in vivo*, que un suplemento

dietético con contenido de luteína, zeaxantina, vitaminas C y E, cinc, resveratrol y omega-3 principalmente con AEP, protege a la retina de la degeneración retiniana inducida por la luz (DRIL) sin afectar a la rodopsina (Ramchani-Ben Othman *et al.*, 2015).

2.- Edad adulta

Las dosis recomendadas para adultos sugieren un consumo semanal mínimo de dos raciones de pescado graso (1 ración = 125 g - 150 g de pescado) junto con una ración de frutos secos (20 g - 30 g nueces) de 3 a 7 veces por semana, para alcanzar los valores recomendados de ADH, AEP y ácido alfa-linolénico. En caso de que el consumo sea menor a dos raciones por semana se recomienda un suplemento de omega-3 que se componga de altas concentraciones de ADH y AEP (Anguera-Salvatella, 2013).

El valor de ácidos grasos omega-3 que se recomienda es de 0,250 g/día (AEP + ADH) para los adultos (FAO, 2010; Gatica-Bello, 2011). En el tratamiento de algunas enfermedades se receta la ingesta de suplementos. La Organización Mundial de la Salud recomienda a los adultos un consumo de 400-1000 mg/semana (Gil-Campos y Dalmau-Serra, 2010).

Los beneficios de los ácidos grasos omega-3 en adultos se mencionan a continuación específicamente para ciertas degeneraciones y enfermedades.

2.1.- Efecto del consumo de los ácidos grasos omega-3 sobre procesos inflamatorios y el sistema circulatorio

La inflamación es una respuesta beneficiosa del sistema inmune ante heridas, estrés e infección; sin embargo, una inflamación descontrolada es determinante en la causa de enfermedades cardiovasculares, asma, artritis, alergias e inclusive se ha vinculado con cáncer (Calder, 2015).

La prevención de enfermedades inflamatorias se ha asociado con el consumo de ácidos grasos omega-3. Sin embargo, la cultura occidental se caracteriza por mantener una dieta alta en el consumo de ácidos grasos omega-6 (Simopoulos, 2011), que conlleva el problema de que los mensajeros y reguladores lipídicos de la inflamación se forman a partir del ácido graso poliinsaturado omega-6 esencial (ácido araquidónico, AA), mientras que los que activan la anti-inflamación se forman con los ácidos grasos omega-3 (Carughi y Gronert, 2010). La competencia entre omega-3 y omega-6 se da en la formación de prostaglandinas, que se forman con los ácidos grasos omega-6 y decrecen con los omega-3 (Simopoulos, 2011; 2016). Al aumentar la ingesta de ácidos grasos omega-3 de origen marino disminuye la cantidad de AA en los fosfolípidos de las membranas de las células involucradas en la inflamación y se espera que la producción de mediadores derivados del AA disminuya simplemente porque está menos disponible; sin embargo, la dosis para lograr una reducción significativa de prostaglandinas está entre 1,35 y 2,7 g/día de AEP (Calder, 2015); razón por la cual resulta fundamental consumir de manera balanceada tanto omega-3 como ácidos grasos omega-6 porque ambos compiten por el mismo sistema de enzimas (Carrillo-Fernández *et al.* 2011; Cortés *et al.*, 2013).

A continuación se describen algunas de las enfermedades relacionadas con la inflamación.

2.1.1.- Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad común que afecta entre un 0,5 y 1,0 % de las poblaciones estudiadas. Es una enfermedad inflamatoria, crónica y progresiva que genera alteraciones músculo-esqueléticas y se inicia en la juventud o vida media de la persona, ocasionando gran cantidad de pacientes discapacitados por año. La expectativa de vida de las personas con artritis

reumatoide se ve disminuida de 3 a 18 años. La enfermedad tiene un impacto económico y social en el mundo, y en Latinoamérica es aún mayor ya que el costo de los medicamentos puede duplicarse y triplicarse en comparación con países industrializados (Caballero-Uribe, 2004).

En algunos estudios se ha demostrado que la suplementación con ácidos grasos omega-3 logra reducir el dolor y rigidez de las articulaciones y retrasar el desarrollo de la enfermedad (Hurst *et al.*, 2010; Calder, 2013). Asimismo, la dosis consumida es un factor determinante en el tiempo de manifestación de las mejoras en la salud (Volker *et al.*, 2000). Se encontró que los ácidos omega-3 AEP y ADH derivan en potentes señales lipídicas antiinflamatorias, neuroprotectoras y pro-resolutorias llamadas protectinas, resolvinas, maresinas y lipoxinas (Serhan *et al.*, 2008a; Serhan *et al.*, 2008b; Carughi y Gronert, 2010; Buckley *et al.*, 2014). Todos estos términos se conocen como mediadores de lípidos pro-resolutorios especializados ('specialized proresolving mediators', SPM) (Norling *et al.*, 2016). La identificación de los ácidos grasos omega-3 como nutrientes que activan los mecanismos de pro-resolución en la inflamación ha permitido nuevas investigaciones que han generado un gran número de literatura sobre la capacidad antiinflamatoria del ADH y AEP. Sin embargo, las bases moleculares para que estos ácidos grasos esenciales produzcan un efecto antiinflamatorio están en discusión. Se recomienda que se llegue a un enfoque lejos de las estrategias de inhibición y depleción y más hacia activación y reemplazo de manera que se logren compuestos potentes y con mecanismos pro-resolutorios sin efectos secundarios, como la supresión inmune (Buckley *et al.*, 2014). Norling *et al.* (2016) encontraron los mediadores de los compuestos bioactivos metabólicos de los AA, ADH y AEP en las patas de ratones artríticos. Esto sugiere que la producción local de los mediadores de lípidos pro-resolutorios especializados en las

articulaciones de ratones que recibieron suplementación con ácidos grasos omega-3 puede contribuir en la reducción de la agresividad de la artritis.

2.1.2.- Sistema cardiovascular

El consumo de ácidos grasos omega-3 se vincula con efectos antitrombóticos y antiarrítmicos, prevención de aterosclerosis por reducción de colesterol y triacilglicerol en el plasma y contribuyen en la disminución de la presión sanguínea ayudando en el caso de pacientes hipertensos (Castro-González, 2002; Phang *et al.*, 2013).

La mayoría de los suplementos contiene ácidos grasos omega-3 ya sea unidos a triacilgliceroles o en la forma de ésteres etílicos. Sin embargo, el aceite de 'krill' (*Euphausia superba*), un crustáceo del Antártico (Fig. 2), contiene la mayoría de sus ácidos grasos omega-3 esterificados a un grupo fosfórico (fosfolípido). Además de ser rico en fosfolípidos lo es en AEP y ADH (240 mg y 120 mg por g, respectivamente). Los fosfolípidos son hidrofílicos en una cola y lipofílicos en la otra cola, lo que los hace diferentes a estos dos tipos de ácido graso omega-3. Se ha encontrado una acumulación mayor de ácidos grasos omega-3 en plasma asociados a fosfolípidos que a los triacilgliceroles omega-3. Se cree que el aceite de 'krill' provee beneficios terapéuticos como son reducción de niveles de triacilgliceroles en sangre y deposición de grasa en y alrededor de órganos. Sin embargo se requieren más estudios (Burri y Berge, 2013).

La proporción entre ácidos grasos omega-6 y omega-3 no ha demostrado que mejore los indicadores cardiovasculares; mientras que el incremento del consumo de AEP y ADH en 1, 2 o 3 g/día en las dietas occidentales que contienen entre 4 % y 5 % de ácido linoleico reduce los eritrocitos provocados por los ácidos grasos omega-6. Es decir, que es más eficiente el aumento de ácidos grasos omega-3 en la proporción que disminuir el ácido linoleico (omega-6) de un 13 % a un 2 % del total de la energía (Harris, 2006).



Figura 2.- “Krill” (*Euphausia superba*), crustáceo del Antártico.

2.1.3.- Síndrome del ojo seco

El síndrome de ojo seco es un problema que se debe a la cantidad o a la calidad de la película de lágrimas del ojo. Los síntomas son: sequedad, enrojecimiento, sensación de quemadura, de arenosidad y excesivo lagrimeo (Anshel, 2013). Los tratamientos convencionales para el síndrome del ojo seco, por ejemplo lágrimas artificiales, son de corta duración por lo que no generan una mejoría permanente y los implantes intracanaliculares de siliconas pueden causar infecciones. En un estudio, se encontró que el consumo de ácidos grasos omega-3 logra una mejoría de los síntomas entre los que destacan la reducción en el tiempo de evaporación de la lágrima y mejor secreción lagrimal. Se logró demostrar mejorías en un período de 30 días con una dosis de 360

mg de AEP y 240 mg de ADH al día en un tratamiento con cápsulas (Kangari, 2013).

2.2.- Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre el sistema nervioso, cerebro y desarrollo cognitivo conductual

2.2.1.- Funcionamiento cerebral

La importancia de los ácidos grasos omega-3 en el funcionamiento cerebral radica en que el cerebro está compuesto alrededor del 60 % en masa de grasa (Chang *et al.*, 2009), conteniendo un 20 % en masa seca de ácidos grasos poliinsaturados (Tapia-S., 2004; 2005). Los ácidos grasos AA y ADH son los principales ácidos grasos en el cerebro y se pueden considerar esenciales (Chang *et al.*, 2009).

Los ácidos grasos omega-3 son componentes esenciales de las membranas de fosfolípidos del sistema nervioso central (SNC), así como de la estructura dinámica de las membranas neuronales. Las proteínas embebidas en las membranas de las neuronas son sensibles al microambiente lipídico; estas proteínas actúan como receptores, enzimas y transportadores (Logan, 2003).

Por otro lado, los ácidos grasos esenciales pueden actuar como segundos mensajeros dentro y entre las neuronas. Estos lípidos permiten una fluidez óptima para la unión entre neurotransmisores y señalización dentro de la célula (Logan, 2003). Concentraciones altas de ácidos grasos omega-3 incrementan la fluidez de las membranas lo que aumenta el transporte de serotonina (Mazza *et al.*, 2007), y consecuente, el efecto sobre el comportamiento cognitivo conductual.

El ADH es continuamente secretado por los astrocitos, bañando la neurona con ácidos grasos omega-3. Cuando la serotonina se une con el receptor astroglial 5HT_{2A} permite movilizar el ADH a través de la neurona, permitiendo ejercer sus funciones dentro de la misma (Logan, 2003). En otras palabras, estos ácidos grasos presentan un efecto sobre la función del receptor, recaptación de neurotransmisores y sobre la señal de transmisión (Sánchez-Villegas *et al.*, 2008). Además, el ADH es utilizado en la remielinización (Mazza *et al.*, 2007) y en la eficiencia sináptica (velocidad de transmisión), lo cual aumenta la eficiencia del procesamiento de la información (Coronado-Herrera *et al.*, 2006).

El ADH puede promover el desarrollo de neuritas, la sinaptogénesis y expresión de sinapsinas y receptores glutamato, mejorando la transmisión sináptica glutamatérgica (Cao *et al.*, 2009). La deficiencia de ácidos grasos omega-3 puede producir modificaciones en la composición de fosfolípidos (Mazza *et al.*, 2007) y en el tamaño de las células en el hipocampo (Coronado-Herrera *et al.*, 2006). Estas modificaciones pueden alterar la

conducción y transmisión neuronal. El primer fenómeno (conducción) se refiere al movimiento del impulso nervioso a lo largo del axón, desde el cuerpo de la célula hasta su terminal nerviosa. La transmisión es la transferencia del impulso eléctrico desde una neurona a la otra mediante la sinapsis. La fluidez de las membranas neuronales es la responsable de un procesamiento de señales y cambios en ésta afectan negativamente el sistema neurotransmisor. La fluidez varía si la proporción requerida ácidos grasos omega-6 a omega-3 se incumple (Tapia-S., 2005). Dubnov y Berry (2003), con base en literatura recopilada, han descrito que no se conoce la proporción de ácidos grasos omega-6 a omega-3 óptima. Citan una proporción de 1-2:1 para los pobladores de la isla de Creta, recomendaciones de 2:1 en Japón, 2,3:1 en Estados Unidos y 5:1 en Suecia. Aunque la FAO en 1994 publicó una proporción de 5-10:1 (FAO, 1994) en publicación de 2010 no utilizó una proporción sino el intervalo aceptable de distribución de macronutrientes ('Acceptable Macronutrient Distribution Range', AMDR) expresado como porcentaje de energía; AMDR de 2,5 a 9 % de la energía proveniente de ácidos grasos omega-6 y de 0,5 a 2 % para ácidos grasos omega-3 (FAO, 2010). Cabe destacar que entre recomendaciones, la forma de expresión difiere por causa del criterio utilizado, o la evidencia; se establecen recomendaciones para prevenir deficiencias, proveer una salud óptima o reducir el riesgo de desarrollo de una enfermedad crónica. Un país puede publicar sus propias recomendaciones o adoptar las sugeridas por organizaciones internacionales o por otros países (Aranceta y Pérez-Rodrigo, 2012).

Para reducir los ácidos grasos omega-6 y aumentar los omega-3 se puede sustituir el aceite de maíz, que es alto en ácido linoleico, por aceite de oliva o canola que son bajos en este ácido graso o por aceite de pescado (Russo, 2009).

Además, el ADH aporta en la modulación de la expresión genética de

enzimas involucradas en el proceso de transducción de señales; observándose la importancia de este ácido graso en los sistemas de neurotransmisión. También es importante tomar en cuenta que altas dosis de ADH sin que se añadan antioxidantes puede resultar en un incremento de la peroxidación de lípidos en las células no neuronales debido al alto grado de insaturaciones de este ácido graso (6 enlaces dobles). Esto puede resultar en la generación de peróxidos lipídicos y productos de descomposición de aldehídos con propiedades prooxidantes. Este problema se puede solventar incluyendo vitamina E, C o A en la dieta (Horrocks y Farooqui, 2004).

Alzheimer, demencia. Los cerebros de pacientes con Alzheimer tienen menor contenido de ADH en la materia gris del lóbulo frontal y el hipocampo que los cerebros de personas sin Alzheimer (Connor y Connor, 2007). Se ha observado que 1700 mg ADH y 600 mg AEP al día durante 6 meses ha ayudado la función cognitiva y a retardar el declive cognitivo de los pacientes. Algunas investigaciones demuestran que consumir pescado una vez por semana permite reducir en un 60 % el riesgo de padecer Alzheimer (Kidd, 2007).

La inflamación del cerebro es una característica patológica de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, las características inflamatorias tales como hinchazón, calor y dolor no están presentes en el cerebro. La naturaleza de las placas de A β y los ovillos neurofibrilares estimulan una reacción inflamatoria crónica en el cerebro. Las células fuertemente activadas producen mediadores inflamatorios tales como citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, proteínas inflamatorias de macrófagos, proteínas quimioatrayentes de monocitos, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, entre otros (Rubio-Perez y Morillas-Ruiz, 2014). Los mediadores se incrementan en cerebros de pacientes con trastornos

neuroológicos y se piensa que esos factores inflamatorios contribuyen con el daño y posterior pérdida de neuronas. Una prolongada inflamación de bajo grado puede conducir a la pérdida de neuronas en el cerebro y la hipótesis es que una temprana prevención o tratamiento de la inflamación podrían retrasar la aparición o reducir los síntomas (Thomas *et al.*, 2015). El ADH específicamente protege contra Alzheimer por mecanismos adicionales: limita la producción y acumulación de la toxina péptido β -amiloide, que se cree fuertemente provoca esta enfermedad, y también suprime varias rutas de transducción de señales inducidas por A β , que incluyen dos quinasas que fosforilan los microtúbulos asociados a proteínas tau y que promueve la patología de los ovillos o marañas neurofibrilares (Fig. 3) (Cole *et al.*, 2009; Heras-Sandoval *et al.*, 2016). Thomas *et al.* (2013) mostraron que la suplementación con ADH redujo los marcadores de inflamación en el hipocampo.

Se ha demostrado que un alto consumo de ácidos grasos omega-3, reduce la posibilidad de padecer demencia (Kidd, 2007). Las neuronas y las sinapsis son ricas en ácidos grasos poliinsaturados y el más vulnerable es ADH. Al ser el ADH el de mayor concentración en las neuronas sus productos de oxidación son un buen indicador del daño oxidativo neuronal. También se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga protegen contra enfermedades cardiovasculares, que es una de las mayores causas de demencia relacionada con envejecimiento (Wärnberg *et al.*, 2009). Hay un estudio que sugiere que suplementar ácido araquidónico y ADH puede mejorar la función cognitiva que es causada por daño cerebral o envejecimiento (Kotani *et al.*, 2006). La cantidad recomendada para obtener beneficios en el ámbito circulatorio es suficiente para provocar cambios positivos a nivel mental (Kidd, 2007).

Aunque considerable evidencia apoya a los ácidos grasos omega-3 en la prevención del

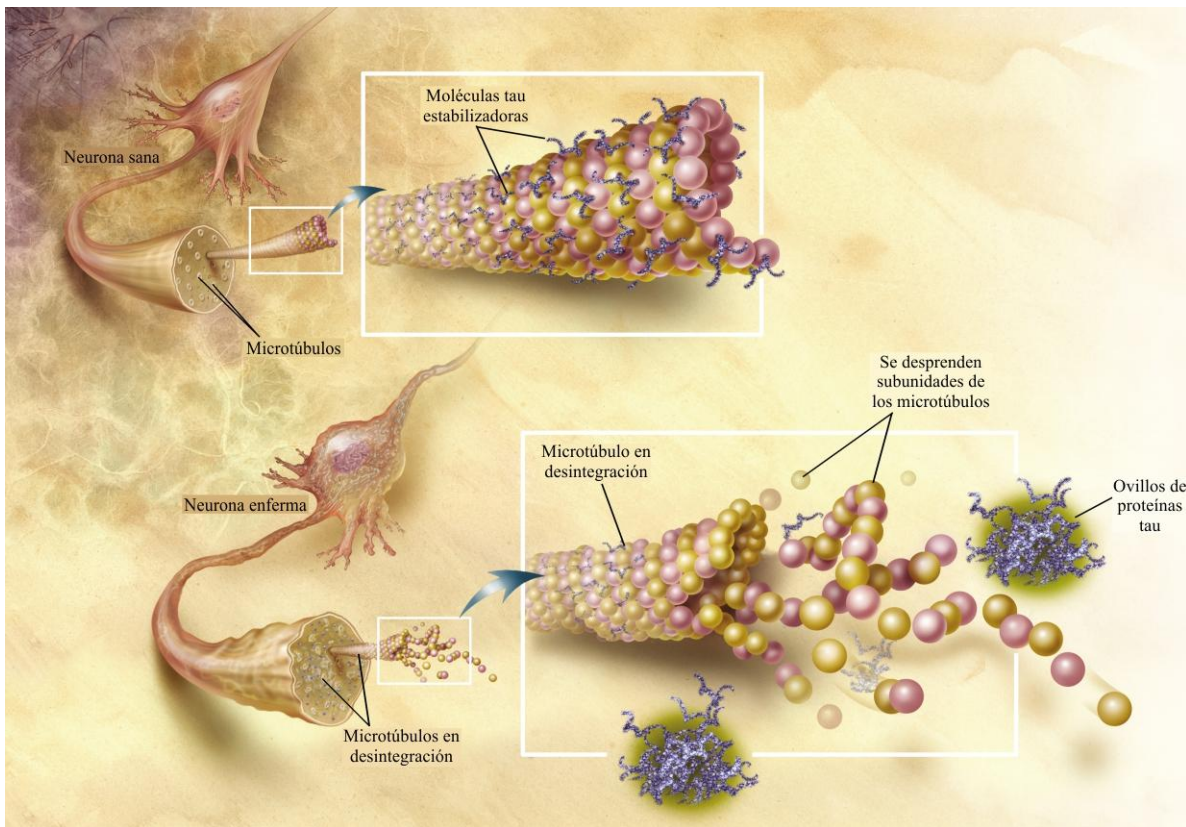


Figura 3.- Desintegración de microtúbulos en la enfermedad de Alzheimer.

deterioro cognitivo, principalmente, porque han mostrado potencial para mejorar la inflamación de bajo grado en etapas tempranas de desarrollo neurodegenerativo (Thomas *et al.*, 2015), paralelamente, otras investigaciones han concluido en no encontrar evidencias del beneficio asociado entre los ácidos grasos omega-3 y la enfermedad de Alzheimer o la demencia (Kröger *et al.*, 2009; Phillips *et al.*, 2015); y se espera que futuros estudios clínicos ayuden a dar claridad sobre las funciones del ADH y el AEP en los tratamientos (Dyall, 2010).

Esquizofrenia. La esquizofrenia es un síndrome de comportamiento complejo asociado con diversas anomalías bioquímicas y fisiológicas (Messamore y Yao, 2016). Se ha demostrado la existencia de alteraciones en el metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados

con reducciones significativas de ADP (-36 %) y ADH (-26 %) en las membranas celulares de los glóbulos rojos en etapas tempranas de la esquizofrenia (Reddy *et al.*, 2004). Sethom *et al.* (2010) también encontraron que deficiencias en ácidos grasos poliinsaturados están asociadas con el estado psicótico y síntomas negativos de la esquizofrenia. Se sospecha que en la esquizofrenia se presenta un incremento del estrés oxidativo y el daño celular. Por esta razón se considera que el uso de antioxidantes y ácidos grasos de cadena larga, particularmente omega-3, pueden mejorar el resultado clínico, sobre todo en los estados iniciales de la enfermedad (Mahadik *et al.*, 2006). No se ha logrado determinar una dosis; sin embargo, se han encontrado resultados positivos al prescribir 2 g de AEP al día. Existen evidencias de que los ácidos grasos omega-3 pueden

reducir los síntomas manifestados en la esquizofrenia, tener propiedades neuroprotectoras además de no presentar efectos adversos clínicamente significativos en jóvenes de alto riesgo (Kidd, 2007).

Por otra parte, resultados negativos obtuvieron Bentsen *et al.* (2013), estos autores concluyeron que durante un episodio agudo, los pacientes con esquizofrenia no se benefician del AEP (combinado con vitaminas E y C), e inesperadamente observaron que estas sustancias, administradas separadamente y en dosis moderadamente altas, inducen síntomas psicóticos en pacientes con bajos niveles en sangre de ácidos grasos poliinsaturados. No obstante, combinadas, parecen seguras. Berger *et al.* (2007) investigaron si el aumento en ácido etil-eicosapentaenoico mejoraba la eficacia antipsicótica y tolerabilidad en un primer episodio de psicosis y encontraron que el ácido puede acelerar la respuesta al tratamiento y mejorar la tolerabilidad de medicamentos antipsicóticos, pero no demostraron un beneficio sintomático sostenido del ácido en la psicosis temprana. El hallazgo negativo lo atribuyeron al “efecto techo” (o situación donde la medición sesga la distribución y no permite discriminar diferencias); el argumento fue que una alta proporción de pacientes con un primer episodio había alcanzado la remisión de los síntomas con solo la medicación antipsicótica.

Pawelczyk *et al.* (2015) generaron una compilación donde discuten sobre los trabajos de diversos equipos de investigación relacionados con los ácidos grasos poliinsaturados y la esquizofrenia, con hallazgos negativos y positivos; en base a los trabajos formularon diversas hipótesis, consideraciones metodológicas y diseñaron un nuevo protocolo de estudio que fue registrado con el propósito de proveer nuevos conocimientos sobre la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Estos autores, respecto al trabajo de Bentsen *et al.* (2013),

señalan que eran pacientes con esquizofrenia crónica; y el protocolo está orientado a pacientes con un primer episodio de esquizofrenia.

2.2.2.- Desarrollo cognitivo conductual

Mediante diversos estudios se ha determinado que una composición cerebral deficiente de ácidos grasos omega-3, produce disfunciones bioquímicas y de neurotransmisión, estas provocan alteraciones que se ven reflejadas en el comportamiento de la persona. Se han demostrado alteraciones en las funciones cognitivas en ratas, donde se observó un adecuado funcionamiento en la comunicación interneuronal en presencia de ácidos grasos omega-3. En ausencia de estos ácidos grasos se evidenció un deterioro en el comportamiento del aprendizaje en ratas. La deficiencia de ácidos grasos omega-3, AEP y ADH, produce alteraciones en las vías de neurotransmisores en zonas del cerebro que causan modificación del comportamiento (Tapia-S., 2005).

La suplementación de un total de 1000 mg de ácidos grasos omega-3 (ADH 300 mg, AEP 200 mg, ácido alfa-linolénico 400 mg y ADP 100 mg) en jugos de frutas que fueron consumidos por niños y adolescentes ocasionó mejoría en problemas de conducta (Raine *et al.*, 2015). La suplementación con ácidos grasos omega-3 (1600 mg AEP/día y 800 mg ADH/día) en adultos de edad media, provoca mejorías en atención sostenida, menores errores en pruebas de atención y mejoría en tiempo de reacción medidos mediante electromiografía. Se ha determinado además que las personas que consumen ADH y AEP presentan menor incidencia y progresión de demencia. Un consumo de 400 mg de ácidos grasos omega-3 al día conlleva a un menor deterioro cognitivo que aquellos que consumen 20 mg/día (Kidd, 2007).

Se han realizado diversos estudios para evaluar el efecto de suplementos de ácidos grasos omega-3 sobre el comportamiento

de las personas, como se presenta seguidamente.

Agresividad. Uno de los estudios evaluó el comportamiento de 42 estudiantes en un período de vacaciones, y luego de estrés como lo es durante exámenes finales. A un subgrupo se le administró una cápsula al día con 1,5-1,8 g de ADH mientras que a otro se le suministró una cápsula diaria con 97 % de aceite de soya y 3 % de aceite de pescado. A cada estudiante se le aplicó una prueba psicológica conocida como 'Picture Frustration Study', la cual evalúa las reacciones de los participantes al observar imágenes que ilustran el sentimiento de frustración, al inicio y al final del estudio. Se evidenció que la agresión contra las personas en el grupo que ingirió la cápsula con soya aumentó significativamente (aumento de 8,9 %) al final del estudio en comparación con el inicio, mientras que en el que consumieron ADH no presentó incremento en la agresividad. Con lo anterior se concluyó que el aumento en la agresividad externa es inhibido por el consumo de ADH (Hamazaki *et al.*, 1999; Tapia-S., 2005).

La disminución en la agresividad no solo se observó en sujetos jóvenes, sino que también en personas entre 50 y 60 años de edad, quienes ingirieron 1,5 g de ADH diario por dos meses (Hamazaki *et al.*, 2002).

Hostilidad. Hamazaki *et al.* (2000) evaluaron la hostilidad de estudiantes durante vacaciones y en el período de exámenes finales, por tres meses. En el grupo control se logró observar un aumento de hostilidad durante los exámenes finales (58 %) comparado con las vacaciones, mientras que el grupo que ingirió ADH presentó apreciable disminución (-14 %). Se correlacionó la medida psicológica de hostilidad con la hormona norepinefrina. El nivel plasmático de norepinefrina en el grupo que recibió ADH disminuyó significativamente en 31 %, mientras que en el grupo control no hubo variación de norepinefrina. La norepinefrina (noradrenalina) es una catecolamina

que es semejante a la epinefrina (adrenalina) y cuando sus niveles son muy elevados produce cansancio extremo y hostilidad (Miley, 1999; Wong *et al.* 2013), provoca alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, déficit de memoria espacial y modificaciones en el comportamiento, por ejemplo, aumento de ansiedad y ánimo negativo (Tapia-S., 2005).

En el 2004 se examinó la asociación entre el consumo de ácidos grasos omega-3, omega-6 y pescado con los niveles de conducta en 3581 adultos jóvenes, observándose menor probabilidad de presentar hostilidad al consumir pescados ricos en ácidos grasos omega-3 (Iribarren *et al.*, 2004; Tapia-S., 2005).

Comportamiento antisocial. Se realizó un estudio con 231 individuos encarcelados donde se pretendía determinar si el consumo adecuado de vitaminas y minerales en cápsulas y cápsulas de ácidos grasos esenciales (omega-6, omega-3) reducía el comportamiento antisocial. Se observó que al ingerir las cápsulas (que en parte aportaban 80 mg de AEP y 44 mg de ADH) al día por 142 días las infracciones en el centro penitenciario se redujeron en 26,3 % por parte de aquellos individuos que las consumieron (Gesch *et al.*, 2002; Tapia-S., 2005).

Depresión. Se ha asociado un trastorno mental como la depresión con una sobre reacción de la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico incrementando la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Los ácidos grasos omega-3 son inhibidores de algunas de estas citoquinas, especialmente del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la interleuquina 1 beta (IL-1 β). Ambos pueden reducir la disponibilidad del triptófano (precursor de los neurotransmisores), alterar el metabolismo de neurotransmisores y modular la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adenocortical causando resistencia a las hormonas glucocorticoides (Sánchez-Villegas *et al.*, 2008).

Algunos factores que provocan depresión

son: producción excesiva de citoquinas pro-inflamatorias, decrecimiento en el metabolismo de la glucosa y atrofia neuronal en el hipocampo y corteza prefrontal (Logan, 2003).

El consumo infrecuente de pescado podría significar una baja ingesta de ácidos grasos omega-3 y un elevado riesgo de depresión. Se encontró una asociación entre el consumo de pescado y la prevalencia de depresión en Finlandia; (Tanskanen *et al.*, 2001), así como una asociación inversa entre la concentración de ADH en la leche humana y la prevalencia de la depresión posparto. En diversos estudios se ha encontrado que a menor concentración de ácidos grasos omega-3 en sangre, mayor severidad en las puntuaciones de la depresión (Sánchez-Villegas *et al.*, 2008).

Hay evidencia de que al añadir aceite de pescado a medicamentos antidepressivos mejoran la terapia. Se demostró que adicionar 1 g de ácido etil-eicosapentaenoico puro dos veces al día (2 g/día) a un medicamento antidepressivo mejora la eficacia del mismo, durante tres semanas de tratamiento, ya que disminuyó la conducta depresiva, el sentido de culpabilidad y el insomnio, sin efectos secundarios; se utilizó la escala de depresión Hamilton ('Hamilton Rating Scale for Depression', HRSD) (Nemets *et al.*, 2002). Además se ha evidenciado que 4,4 g de AEP más 2,2 g de ADH durante 2 meses (dosis diaria) ejerce un efecto positivo en el tratamiento de la depresión unipolar (Logan, 2003). Utilizar ADH sin AEP puede no reducir la depresión severa pero utilizar AEP sin ADH a veces la reduce y no se requiere dosis mayores a 1 g por día (Kidd, 2007).

Síndrome de déficit atencional. El déficit atencional lo sufren los niños cuando tienen dificultad al concentrarse, aún por cortos periodos; muchas veces esta dificultad se acompaña con actividad constante y reacciones impulsivas, lo cual se conoce como Desorden de Déficit de Atención e Hiperactividad. Se estima que 5 % de niños con edad escolar

padece dicho trastorno y que los niños se clasifican el doble de las veces que las niñas con este problema, y que se presenta el doble de veces más en niños de escuela primaria que en adolescentes (Charach *et al.*, 2011).

En el 2001 se publicó un trabajo donde se realizó un estudio con 63 niños entre 6-12 años de edad los cuales ingirieron 345 mg de ADH puro y a un subgrupo se le administró un placebo. Tras varias pruebas, se determinó que no hubo un cambio en el comportamiento de los niños tras 4 meses de tratamiento (Voigt *et al.*, 2001; Kidd, 2007). Hirayama *et al.* (2004) y Hamazaki e Hirayama (2004) tampoco encontraron una mejoría en el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad ('Attention Deficit/Hyperactivity Disorder') con ADH. Por otro lado, diversas investigaciones apoyan o demuestran el efecto positivo que la ingesta de ácidos grasos omega-3 presenta sobre el tratamiento de déficit de atención e hiperactividad (Ross *et al.*, 2007; Kiliñçalan *et al.*, 2011; Milte *et al.*, 2012). Nueva evidencia de que la suplementación dietética con AEP y ADH es efectiva en el tratamiento del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad por reducción de los síntomas fue publicada por Bos *et al.* (2015). Los ácidos grasos omega-3 no curan el déficit de atención pero mejoran el comportamiento en niños y la alfabetización (Milde *et al.*, 2012). En otro sentido, cabe destacar que evidencia acumulada sugiere que una mejoría significativa de los síntomas ocurre al consumir una dieta libre de colorantes alimentarios artificiales (Stevens *et al.*, 2011).

Los niños que tienen hiperactividad tienen niveles más bajos de ácidos grasos esenciales (AA y ADH) que los niños normales (Antalis *et al.*, 2006). De 53 niños entre 6 y 12 años que sufrían del desorden y 43 niños control (sin desorden), los niños hiperactivos sufrían de más síntomas asociados con bajos niveles o deficiencia de ácidos grasos (sed, orina frecuente, piel y pelo secos) y tenían más posibilidad de sufrir resfríos y uso de antibióticos

(Stevens *et al.*, 1996). La suplementación con ácidos grasos omega-3 podría resultar beneficiosa en el tratamiento de la hiperactividad y el déficit de atención (Tapia-S., 2005).

Complementar con otros nutrientes puede mejorar la respuesta a la corrección del Déficit de Atención e Hiperactividad. Por ejemplo, combinar ácidos grasos de cadena larga omega-3 y omega-6 se puede considerar especialmente para algunos pacientes con déficit de atención e hiperactividad. Además, cinc, hierro y vitaminas se pueden suplementar en aquellos pacientes en estados de deficiencia y mejorar sus síntomas de déficit atencional (Kilincaslan *et al.*, 2011).

También utilizar aceite de pescado, que contenía 480 mg ADH, 80 mg AEP, 96 mg de ácido gamma-linolénico (AGL o GLA por sus siglas en inglés), 40 mg de AA y 24 mg de α -tocoferil acetato benefició significativamente el comportamiento y los periodos de atención de niños tratados en cuatro meses (Stevens *et al.*, 2003). Incluir ácido gamma-linolénico combinado con otros ácidos grasos omega-6 y omega-3 durante 3 meses demostró mejorías en el trastorno antes mencionado (Richardson y Puri, 2002).

Autismo y bipolaridad. El trastorno bipolar es una enfermedad conocida como enfermedad maniaco-depresiva, que consiste en un desorden cerebral que ocasiona cambios bruscos en el estado anímico, energía y habilidad de funciones de una persona. Se cree que los factores hereditarios y la estructura cerebral son las principales fuentes en el desarrollo del trastorno bipolar (Mitchell y Malhi, 2004).

Stoll *et al.* (1999) dosificaron 9,6 g diarios de aceite de pescado (AEP 440 mg + ADH 240 mg) a un grupo de personas con la enfermedad bipolar, mientras que otro grupo (control) fue tratado con placebo de aceite de oliva. En 4 meses se obtuvieron resultados extraordinarios donde se observó una disminución

en el puntaje de manía y depresión. Se consideró que la base patofisiológica del desorden bipolar puede deberse la transducción de señales anormales.

Evans *et al.* (2012) encontraron asociaciones positivas entre factores de la personalidad y relaciones de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, lo que sugirió que la conversión de cadena corta a cadena larga de los ácidos grasos omega-3 y la actividad de enzimas en esta ruta puede asociarse con medidas de la personalidad. Las mayores tasas de prevalencia de trastornos bipolares ocurren en países con un consumo de alimentos marinos menor a 50 lb/persona/año (Noaghiul e Hibbeln, 2003).

En relación con el autismo, hay evidencia que deficiencias en ácidos grasos o desbalances pueden contribuir con trastornos del neurodesarrollo infantil. Uno de los tratamientos que se experimentó, con resultado efectivo, consistió en dar 1,5 g al día ADH/AEP, en la proporción de 700 mg ADH y 840 mg AEP (Amminger *et al.*, 2007). Con dosis de 1,3 g ADH/AEP, Bent *et al.* (2011) observaron resultados favorables, pero estadísticamente no significativos. En contraposición, Mankad *et al.* (2015) concluyeron que su estudio no apoya que la dosis de 1,5 g AEP/ADH (relación 3:1) de suplementación de ácidos grasos omega-3 en niños con autismo sea eficaz.

Yui *et al.* (2012) sugirieron que una suplementación con altas dosis de AA junto con ADH mejora el impedimento de relacionarse socialmente en individuos con autismo por una regulación de las señales de transducción.

La suplementación con ácidos grasos omega-3 es razonable si se considera que estos ácidos grasos son esenciales para el desarrollo del cerebro ya que son parte de las membranas neuronales óptimas y sustrato para la producción de eicosanoides (por ejemplo, prostaglandinas) que son necesarias para comunicación intercelular, la regulación del sistema inmune y se han encontrado niveles

bajos en niños autistas (Lofthouse *et al.*, 2012). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que según Richardson y Ross (2000) los niños con autismo y otros problemas neurológicos no tienen algunas enzimas involucradas en la síntesis de la membrana fosfolipídica y tienen incapacidad para convertir el ácido graso omega-3 de plantas, el ácido alfa-linolénico, a ácidos grasos omega-3 de cadena larga y el problema empeora si se suma que las dietas occidentales contienen altas cantidades de ácidos grasos omega-6 (Mazza *et al.*, 2007).

CONCLUSIONES

Las dosis recomendadas de ácidos grasos omega-3 van acorde a la edad y necesidad fisiológica según las condiciones de cada individuo; sin embargo, en general se sugiere el consumo de dos raciones de pescado a la semana para cumplir las dosis de ingesta recomendadas o 1 g/día de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados, para mantener la salud.

Desde la gestación, la lactancia, la infancia y la edad adulta los ácidos grasos omega-3 juegan un papel importante en el desarrollo del cerebro, y de los sistemas nervioso y cardiovascular. La importancia de ingerir ácidos grasos omega-3 en el embarazo se debe a que se involucran con el correcto desarrollo cerebral de los fetos, principalmente en el último trimestre de gestación, así como en el desarrollo visual de los niños. Se recomiendan al menos 300 mg/día de ácidos grasos omega-3, ADH y AEP, para mujeres embarazadas y lactantes. En niños lactantes y en infantes ayudan al aprendizaje y a la agudeza visual.

En adultos, la ingesta de ácidos grasos omega-3, se ha asociado con los tratamientos aplicados para enfermedades que involucran procesos inflamatorios, encontrándose mejoras en los síntomas manifestados según la enfermedad, esto asociado a la capacidad antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3.

El consumo de ácidos grasos omega-3, específicamente ADH y AEP, es necesario para mantener la salud cerebral, así como una correcta transferencia de impulsos nerviosos a través del organismo. El ADH es sumamente importante para el funcionamiento cerebral, este ácido graso está involucrado con la fluidez de las membranas cerebrales, correcta incrustación de proteínas cerebrales y actuación como segundos mensajero dentro y entre las neuronas.

En el ámbito clínico se ha observado avances en el tratamiento de enfermedades diversas al ingerir ácidos grasos omega-3. Se han presenciado efectos positivos en el tratamiento de déficit atencional e hiperactividad, bipolaridad, depresión, hostilidad y agresividad en personas que los padecen. A manera general se ha determinado que estos trastornos se vinculan con un desequilibrio en contenido de ácidos grasos omega-3 en el cerebro, además de la proporción omega-6 a omega-3 incorrecta para el funcionamiento cerebral y del sistema nervioso central, por lo que se debe cuidar de mantener al menos una relación de 2,5-8:1 de ácidos grasos omega-6 a omega-3. También es importante resaltar que se recomienda consumir ácidos grasos omega-3 con el fin de disminuir los omega-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amminger, G. Paul; Berger, Gregor E.; Schäfer, Miriam R. Lier, Claudia; Friedrich, Max H. and Feucht, Martha. 2007. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biological Psychiatry*. 61(4):551-553.
- Anguera-Salvatella, Marta. 2013. Beneficios del EPA y DHA en las funciones vitales. Recomendaciones en la práctica del día a día. En Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer (Congreso SAMEM 13). 20-22 de Febrero. Madrid, España.

- Anshel, Jeffrey. 2013. DHA, EPA and ocular health. In *Omega 3/6 fatty acids: functions, sustainability strategies and perspectives*. (pp. 89-101). New York, USA: Humana Press.
- Antalis, Caryl J.; Stevens, Laura J.; Campbell, Mary; Pazdro, Robert; Ericson, Karen and Burgess, John R. 2006. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 75(4-5):299-308.
- Aranceta, Javier and Pérez-Rodrigo, Carmen. 2012. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *British Journal of Nutrition*. 107(Suppl.S2):S8-S22.
- Belitz, H.D. y Grosch, W. 2004. *Química de los alimentos*. (3era. ed.). Zaragoza, España: Editorial Acirbia.
- Bentsen, H.; Osnes, K.; Refsum, H.; Solberg, D.K. and Bøhmer, T. 2013. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 3:e335.
- Berger, Gregor E.; Proffitt, Tina Marie; McConchie, Mirabel; Yuen, HokPan; Wood, Stephen J.; Amminger, G. Paul; Brewer, Warrick and McGorry, Patrick D. 2007. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 68(12):1867-1875.
- Bent, Stephen; Bertoglio, Kiah; Ashwood, Paul; Bostrom, Alan and Hendren, Robert L. 2011. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 41(5):545-554.
- Bos, Dienne J.; Oranje, Bob; Veerhoek, E. Sanne; Van Diepen, Rosanne M.; Weusten, Juliette M.H.; Demmelmair, Hans; Koletzko, Berthold; de Sain-van der Velden, Monique G.M.; Eilander, Ans; Hoeksma, Marco and Durston, Sarah. 2015. Reduced symptoms of inattention after dietary omega-3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 40(10):2298-2306.
- Bourre, J.M. 2004. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *The Journal of Nutrition, Health and Ageing*. 8(3):163-174.
- Bradbury, Joanne. 2013. Omega-3 fatty acids. From ancient nutrients to modern nutraceuticals. In *Advances in natural medicines, nutraceuticals and neurocognition*. (pp. 165-202). Boca Raton, FL, USA: CRC Press.
- Brenna, J. Thomas and Carlson, Susan E. 2014. Docosahexaenoic acid and human brain development: Evidence that a dietary supply is needed for optimal development. *Journal of Human Evolution* 77:99-106.
- Buckley, Christopher D.; Gilroy, Derek W. and Serhan, Charles N. 2014. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 40(3):315-327.
- Burri, Lena and Berge, Kjetil. 2013. Recent findings on cardiovascular and mental health effects of krill oil and omega-3 phospholipids. In *Omega 3/6 fatty acids: functions, sustainability strategies and perspectives*. (pp. 179-191). New York, USA: Humana Press.
- Caballero-Urbe, Carlo Vinicio. 2004. Artritis reumatoide como enfermedad de alto costo. *Revista Colombiana de Reumatología*. 11(3):225-231.
- Calder, Philip C. 2013. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 75(3):645-662.

- Calder, Philip C. 2015. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1851(4):469-484.
- Cao, Dehua; Kevala, Karl; Kim, Jeffrey; Moon, Hyun Seuk; Jun, Sang Beom; Lovinger, David and Kim, Hee Yong. 2009. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *Journal of Neurochemistry*. 111(2):510-521.
- Carrillo-Fernández, Lourdes; Dalmau-Serra, Jaime; Martínez-Álvarez, Jesús Román; Solà-Alberich, Rosa y Pérez-Jiménez, Francisco. 2011. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Atención Primaria*. 43(3):157.e1-157.e16.
- Carughi, Arianna y Gronert, Harsten. 2010. *Inflamación: los ácidos grasos omega-3 y su relación salud/enfermedad*. Fremont, CA, USA: GNLD International, LLC. 4 p.
- Castro-González, María Isabel. 2002. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*. 27(3):128-136.
- Chang, Chia Yu; Ke, Der Shin and Chen, Jen Yin. 2009. Essential fatty acids and human brain. *Acta Neurologica Taiwanica*. 18(4):231-241.
- Charach, Alice; Dashti, Behnoosh; Carson, Patricia; Booker, Lynda; Lim, Choon Guan; Lillie, Erin; Yeung, Emanuela; Ma, Jinhui; Raina, Parminder and Schachar, Russell. 2011. Attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality. *Comparative Effectiveness Reviews*, N° 44.
- Cole, Greg M.; Ma, Qiu Lan and Frautschy, Sally A. 2009. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 81(2-3):213-221.
- Connor, William E. and Connor, Sonja L. 2007. The importance of fish and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 85(4):929-930.
- Coronado-Herrera, Martha; Vega y León, Salvador; Gutiérrez-Tolentino, Rey; García-Fernández, Beatriz y Díaz-González, Gilberto. 2006. Los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6: Nutrición, bioquímica y salud. *Revista de Educación Bioquímica*. 25(3):72-79.
- Cortés, E; Hidalgo, M.J.; Rizo-Baeza, M.M.; Aguilar, M.J. y Gil, V. 2013. Índice elevado de ácidos grasos omega 6/omega 3 en niños con neuropatías causa o efecto. *Nutrición Hospitalaria*. 8(3):1165-1170.
- Dubnov, Gal and Berry, Elliot M. 2003. Omega-6/omega-3 fatty acid ratio: the Israeli paradox. In *Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio: the scientific evidence* (pp. 81-91). *World Review of Nutrition and Dietetics*. Vol. 92. Basel, Switzerland: S. Karger AG.
- Dyall, S.C. 2010. Amyloid-beta peptide, oxidative stress and inflammation in Alzheimer's disease: potential neuroprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Vol 2010:Article ID 274128. 10 p.
- Evans, Simon J.; Prossin, Alan R.; Harrington, Gloria J.; Kamali, Masoud; Ellingrod, Vicki L.; Burant, Chrales F. and McInnis, Melvin G. 2012. Fats and factors: lipid profiles associate with personality factors and suicidal history in bipolar subjects. *Public Library of Science (PLoS) One*. 7(1):e29297.
- FAO. 1994. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Fats and oils in human nutrition*. Report of a joint

- FAO/WHO expert consultation (19-26 October 1993, Rome). FAO Food and Nutrition Paper. N° 57. Rome.
- FAO. 2010. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation (10-14 November 2008, Geneva). FAO Food and Nutrition Paper, N° 91. Rome.
- Galli, Claudio. 2013. Omega 3 fatty acid "status" from the neonate to the elderly, as affected by dietary, lifestyle and physiological factors. In *Omega-6/3 fatty acids: functions, sustainability strategies and perspectives*. (pp. 65-77). New York, USA: Humana Press.
- Gatica-Bello, Arnaldo. 2011. Ácidos Grasos EPA y DHA y su vital importancia en la nutrición humana. *InduAlimentos*. 68:58-60.
- Gesch, C. Bernard; Hammond, Sean M.; Hampson, Sarah E.; Eves, Anita and Crowder, Martin J. 2002. Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 181(1):22-28.
- Gil-Campos, M. y Dalmau-Serra, J. 2010. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *Anales de Pediatría*. 73(3):142.e1-142.e8.
- Hamazaki, T. e Hirayama, S. 2004. The effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 58(5):838.
- Hamazaki, Tomohito; Itomura, Miho; Sawazaki, Shigeki and Nagao, Yoko. 2000. Anti-stress effects of DHA. *BioFactors*. 13(1-4):41-45.
- Hamazaki, Tomohito; Sawazaki, Shigeki; Nagasawa, Tetsuro; Nagao, Yoko; Kanagawa, Yuko and Yazawa, Kazunaga. 1999. Administration of docosahexaenoic acid influences behavior and plasma catecholamine levels at times of psychological stress. *Lipids*. 34(Supp.1):S33-S37.
- Hamazaki, Tomohito; Thienprasert, Alice; Kheovichai, Kanit; Samuhaseneetoo, Suched; Nagasawa, Tetsuro and Watanabe, Shiro. 2002. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects--a placebo-controlled double-blind study. *Nutritional Neuroscience*. 5(1):37-41.
- Harris, William S. 2006. The omega-6/omega-3 ratio and cardiovascular disease risk: uses and abuse. *Current Atherosclerosis Report*. 8(6):453-459.
- Heras-Sandoval, David; Pedraza-Chaverri, José and Pérez-Rojas, Jazmin M. 2016. Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 13:61. 13 p.
- Hirayama, S.; Hamazaki, T. and Terasawa, K. 2004. Effects of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 58(3):467-473.
- Horrocks, Lloyd A. and Farooqui, Akhlaq A. 2004. Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 70(4):361-372.
- Hurst, S; Zainal, Z.; Catterson, B.; Hughes, C.E. and Harwood, J.L. 2010. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 82(4-6):315-318.

- Imran, Muhammad; Anjum, Faqir Muhammad; Nadeem, Muhammad; Ahmad, Nazir; Khan, Muhammad Kamran; Mushtaq; Zarina and Hussain, Shahzad. 2015. Production of bio-omega-3 eggs through the supplementation of extruded flaxseed meal in hen diet. *Lipids in Health and Disease*. 14:126. 9 p.
- Innis, Sheila M. 2007. Fatty acids and early human development. *Early human development*. 83(12):761-766.
- Innis, Sheila M. 2008. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research*. 1237:35-43.
- Iribarren, C.; Markovitz, J.H.; Jacobs, D.R. Jr.; Schreiner, P.J.; Daviglius, M. and Hibbeln, J.R. 2004. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults - the CARDIA study *European Journal of Clinical Nutrition*. 58(1):24-31.
- Kangari, Haled; Eftekhari, Mohammad Hossein; Sardari, Sara; Hashemi, Hassan; Salamzadeh Jamshid; Ghassemi-Broumand, Mohammad and Khabazkhoob, Mehdi. 2013. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*. 120(11):2191-2196.
- Kidd, Parris M. 2007. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Alternative Medicine Review*. 12(3):207-227.
- Kiliñçaslan, Ayşe; Tutkunkardaş, Mustafa Deniz and Mukaddes, Nahit Motavalli. 2011. Complementary and Alternative Treatments of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Nöropsikiyatri Arşivi (Archives of Neuropsychiatry)*. 48(2):94-102.
- Kotani, Susumo; Sakaguchi, Eiko; Warashina, Shogo; Matsukawa, Noriyuki; Ishikura, Yoshiyuki; Kiso, Yoshinobu, Sakakibara, Manabu; Yoshimoto, Tanihiro; Guo, Jianzhong and Yamashima, Tetsumori. 2006. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neuroscience Research*. 56(2):159-164.
- Kröger, Edeltraut; Verreault, René; Carmichael, Pierre-Hugues; Lindsay, Joan; Julien, Pierre; Dewailly, Éric; Ayotte, Pierre and Laurin, Danielle. 2009. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian study of health and aging. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90(1):184-192.
- Lofthouse, Nicholas; Hendren, Robert; Hurt, Elizabeth; Arnold, L. Eugene and Butter, Eric. 2012. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders autism. *Autism Research and Treatment*. Vol 2012:Article ID 870391. 21 p.
- Logan, Alan C. 2003. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Alternative Medicine Review*. 8(4):410-425.
- Mahadik, Sahebarao P.; Pillai, Anilkumar; Joshi, Sadhana and Foster, Adriana. 2006. Prevention of oxidative stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome by adjunctive use of a combination of antioxidants and omega-3 fatty acids in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 18(2):119-31.
- Mankad, Deepali; Dupuis, Annie; Smile, Sharon; Roberts, Wendy; Brian, Jessica; Lui, Toni; Genore, Lisa; Zaghoul, Dina; Iaboni, Alana; A. Marcon, Peggy Margaret and Anagnostou, Evdokia. 2015. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism*. 6:18. 11 p.

- Mazza, Marianna; Pomponi, Massimiliano; Janiri, Luigi; Bria, Prieto and Mazza, Salvatore. 2007. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 31(1):12-26.
- Messamore, Erik and Yao, Jeffrey K. 2016. Phospholipid, arachidonate and eicosanoid signaling in schizophrenia. *Oilseeds & Fats, Crops and Lipids*. 23(1):D112. 8 p.
- Milte, Catherine M.; Parletta, Natalie; Buckley, Jonathan D.; Coates, Alison M.; Young, Ross M. and Howe, Peter R.C. 2012. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Nutrition*. 28(6):670-677.
- Miley, William M. 1999. *The psychology of well being*. Westport, CT, USA: Praeger Publishers.
- Mitchell, Philip B. and Malhi Gin S. 2004. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*. 6(6):530-539.
- Montgomery, Paul; Burton, Jennifer R.; Sewell, Richard P.; Spreckelsen, Thees F. and Richardson, Alexandra J. 2013. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *Public Library of Science (PLoS) One*. 8(6):e66697.
- Morales-P., Jessica; Valenzuela-B., Rodrigo; González-M., Daniel; González-E., Marcela; Tapia-O., Gladys; Sanhueza-C., Julio y Valenzuela-B., Alfonso. 2012. Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica. *Revista Chilena de Nutrición*. 39(3):79-87.
- NCBI. 2016. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- Nemets, Boris; Stahl, Ziva and Belmaker, R.H. 2002. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 159(3):477-479.
- Noaghiul, Simona and Hibbeln, Joseph R. 2003. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 160(12):2222-2227.
- Norling, Lucy V.; Headland, Sarah E.; Dalli, Jesmond; Arnardottir, Hildur H.; Haworth, Oliver; Jones, Hefin R.; Irimia, Daniel; Serhan, Charles N. and Perretti, Mauro. 2016. Proresolving and cartilage-protective actions of resolvin D1 in inflammatory arthritis. *JCI Insight*. 1(5):e85922.
- Pawelczyk, Tomasz; Grancow, Marta; Kotlicka-Antczak, Magdalena; Trafalska, Elżbieta; Gębski, Piotr; Szemraj, Janusz; Żurner, Natalia and Pawelczyk, Agnieszka. 2015. Omega-3 fatty acids in first-episode schizophrenia - a randomized controlled study of efficacy and relapse prevention (OFFER): rationale, design, and methods.
- Phang, Melinda; Fry, Melissa and Garg, Manohar L. 2013. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: basic and contemporary research issues. In *Innovation in Healthy and Functional Foods*. (pp. 419-434). Boca Raton, FL, USA: CRC Press.
- Phillips, Michelle A.; Childs, Caroline E.; Calder, Philip C. and Rogers, Peter J. 2015. No effect of omega-3 fatty acid supplementation on cognition and mood in individuals with cognitive impairment and probable Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. *International*

- Journal of Molecular Sciences. 16(10):24600-24613.
- Querques, Giuseppe; Forte, Raimondo and Souied, Eric H. 2011. Retina and omega-3. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2011:748361.
- Raine, Adrian; Portnoy, Jill; Liu, Jianghong; Mahomed, Tashneem and Hibbeln, Joseph R. 2015. Reduction in behavior problems with omega-3 supplementation in children aged 8-16 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 56(5):509-520.
- Ramchani-Ben Othman, Khaoula; Cercy, Christine; Amri, Mohamed; Dolt, Michel and Ranchon-Cole, Isabelle. 2015. Dietary supplement enriched in antioxidants and omega-3 protects from progressive light-induced retinal degeneration. *Public Library of Science (PLoS) One*. 10(6):e0128395.
- Reddy, Ravinder D.; Keshavan, Matcheri S. and Yao, Jeffrey K. 2004. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline. *Schizophrenia Bulletin*. 30(4):901-911.
- Richardson, A.J. and Ross, M.A. 2000. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 63(1-2):1-9.
- Richardson, Alexandra J. and Puri, Basant K. 2002. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 26(2):233-239.
- Ross, Brian; Seguin, Jennifer and Sieswerda, Lee E. 2007. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid?. *Lipids in Health and Disease*. 6:21. 12 p.
- Rubio-Pérez, José Miguel y Morillas-Ruiz, Juana María. 2014. Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer. Papel de las citoquinas. En *Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas*. (pp. 121-156). Barcelona, España: OmniaScience.
- Russo, Gian Luigi. 2009. Dietary *n*-6 and *n*-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical Pharmacology*. 77(6):937-946.
- Sánchez-Villegas, Almudena; Henríquez, Patricia; Figueiras, Adolfo; Ortuño, Felipe; Lahortiga, Francisca y Martínez-González, Miguel A. 2008. Ingesta de ácidos grasos omega 3 de cadena larga, consumo de pescado y trastornos mentales en el estudio de cohorte SUN. *RET, Revista de Toxicomanías*. 53:3-13.
- Sethom, M.M.; Fares, S.; Bouaziz, N.; Melki, W.; Jemaa, R.; Feki, M.; Hechmi, Z. and Kaabachi, N. 2010. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 83(3):131-136.
- Serhan, Charles N.; Chiang, Nan and Van Dyke, Thomas E. 2008a. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Review Immunology*. 8: 349-361.
- Serhan, Charles N.; Yacoubian, Stephanie and Yang, Rong. 2008b. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annual Review of Pathology*. 3:279-312.

- Shahidi, Fereidoon. 2007. Omega-3 oils: sources, applications, and health effects. In *Marine nutraceuticals and functional foods*. (pp. 23-62). Boca Raton, FL, USA: CRC Press.
- Simopoulos, A.P.; Leaf, A. and Salem, Norman Jr. 1999. Essentiality of and recommended dietary intakes of omega-6 and omega-3 fatty acids. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 43(2):127-310.
- Simopoulos, Artemis P. 2011. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Molecular Neurobiology*. 44(2):203-215.
- Simopoulos, Artemis P. 2016. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 8(3),128. 17 p.
- Stevens, Laura; Zhang, Wen; Peck, Louise; Kuczek, Thomas; Grevstad, Nels; Mahon, Anne; Zentall, Sydney S.; Arnold L. Eugene and Burgess, John R. 2003. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 38(10):1007-1021.
- Stevens, Laura J.; Kuczek, Thomas; Burgess, John R.; Hurt, Elizabeth and Arnold, L. Eugene. 2011. Dietary sensitivities and ADHD symptoms: thirty-five years of research. *Clinical Pediatrics*. 50(4):279-293.
- Stevens, Laura J.; Zentall, Sydney S.; Abate, Marcey L.; Kuczek, Thomas and Burges, John R. 1996. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiology & Behavior*. 59(4):915-920.
- Stoll, Andrew L.; Severus, W. Emanuel; Freeman, Marlene P.; Rueter, Stephanie; Zboyan, Holly A; Diamond, Eli; Cress, Kimberly K. and Marangell, Lauren B. 1999. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 56(5):407-412.
- Tanskanen, Antti; Hibbeln, Joseph R.; Tuomilehto, Jaakko; Uutela, Antti; Haukkala, Ari; Viinamäki, Heimo; Lehtonen, Johannes and Vartiainen, Erkii. 2001. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric Services*. 52(4):529-531.
- Tapia-S, Alexis. 2004. Ácidos grasos Omega-3 para la prevención y tratamiento de las depresiones en el embarazo y post parto. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 69(5):399-403.
- Tapia-S., Alexis Eduardo. 2005. La suplementación con ácidos grasos Omega-3 disminuye la agresividad, hostilidad y el comportamiento antisocial. *Revista Chilena de Nutrición*. 32(2):95-101.
- Thomas, J.; Thomas, C.J.; Radcliffe, J. and Itsiopoulos, C. 2015. Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: a focus on Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. Vol 2015:Article ID 172801. 13 p.
- Thomas, Jency; Garg, Manohar Lal and Smith, Douglas William. 2013. Dietary supplementation with resveratrol and/or docosahexaenoic acid alters hippocampal gene expression in adult C57Bl/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 24(10):1735-1740.
- Valenzuela-B., Alfonso y Nieto, M. Susana. 2001. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Revista Médica de Chile*. 129(10):1203-1211.
- Voigt, Robert G.; Llorente, Antolin M.; Jensen, Craig L.; Fraley, J. Kennard; Berretta, Marcia C. and Heird, William C. 2001. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with

- attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatrics*. 139(2):189-196.
- Volker, Dianne H.; FitzGerald, Patrick E.B. and Garg, Manohar L. 2000. The eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid ratio of diets affects the pathogenesis of arthritis in *lew/SSN* rats. *The Journal of Nutrition*. 130(3):559-565.
- Ward, Owen P. and Sing, Ajay. 2005. Omega-3/6 fatty acids: alternative sources of production. *Process Biochemistry*. 40(12):3627-3652.
- Wärnberg, Julia; Gomez-Martinez, Sonia; Romeo, Javier; Díaz, Ligia Esperanza and Marcosa, Ascensión. 2009. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Neuroimmunomodulation: Annals of the New York Academy of Sciences*. 1153:164-175.
- Wong, Jonathan M.; Na, Beeya; Regan, Mathilda C. and Whooley, Mary A. 2013. Hostility, health behaviors, and risk of recurrent events in patients with stable coronary heart disease: findings from the heart and soul study. *Journal of the American Heart Association*. 2(5):e000052.
- Yui, Kunio; Koshiba, Mamiko; Nakamura, Shun and Kobayashi, Yuji. 2012. Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 32:(2):200-206.