



# Efectos y controversias de los ácidos grasos omega-3

## *Omega-3 fatty acids: effects and controversies*

Fernando Manzur, MD.; Amileth Suárez, Quim. Farmacéutico; Carlos Moneriz, Quim. Farmacéutico.

Cartagena, Colombia.

Gracias al descubrimiento del mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 para disminuir las arritmias ventriculares, éstos han vuelto a cobrar importancia por su efecto cardio-protector. La ingestión de ácidos grasos omega-3 disminuye el riesgo de trombosis y accidentes cerebro-vasculares al disminuir los lípidos sanguíneos, mejorando en esta forma la función endotelial. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos no han encontrado una relación directa a este respecto y además hay controversia respecto a las dosis necesarias para lograr este efecto cardio-protector. Hay estudios que reportan que el contenido de metil-mercurio en peces afecta la disposición de los ácidos grasos omega-3. En el Caribe colombiano se ha encontrado contaminación de peces con metil-mercurio.

**PALABRAS CLAVE:** ácidos grasos omega-3, arritmia ventricular, aceite de pescado, muerte súbita, metil-mercurio.

Thanks to the discovery of omega-3 fatty acids' mechanism of action, these have regained importance due to its cardio-protective effect. The ingestion of omega-3 fatty acids diminishes the risk of thrombosis and cerebro-vascular accidents by lowering serum lipids and improving endothelial function. Nevertheless, some epidemiological studies have not found a direct relationship with them and there is controversy with regard to the doses needed in order to achieve this cardio-protective effect. There are studies reporting that the methyl-mercury content in fish affects omega-3 fatty acids' disposal. In the Colombian Caribbean region, fish contamination with methyl-mercury has been found.

**KEY WORDS:** omega-3 fatty acids, ventricular arrhythmia, fish oil, sudden death, methyl-mercury.

(Rev.Colomb.Cardiol. 2006; 13: 180-184)

La historia sobre la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados omega (w)-3, el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) se reportó mucho tiempo atrás; de hecho, se conoce que los habitantes de la zona ártica presentan escasas enfermedades de las arterias coronarias, a pesar de su dieta rica en grasa. Posteriormente, se demostró que el efecto positivo se debía a su dieta rica en omega-3, y es así como su manejo se convierte en una alternativa coadyuvante para disminuir las enfermedades cardiovasculares (1-3).

Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Fernando Manzur Jattin. Castillogrande calle 5 No. 6/47, Cartagena, Colombia. Teléfono: 6652290. Correo electrónico: fmanzur@enred.com

Recibido: 10/05/06. Aprobado: 27/11/06.

El por qué estos aceites de pescados ricos en omega-3, previenen las enfermedades coronarias, ha sido delineado en cientos de experimentos animales y células cultivadas y ensayos clínicos y poblacionales (4-6).

Todos estos recientes estudios correlacionan la ingestión de ácidos omega-3 con un corazón sano. ¿Pero con qué frecuencia se deben ingerir, qué cantidad y cuál origen alimentario es adecuado para obtener dicho efecto cardioprotector? Esto aún es confuso y son pocas las investigaciones que evidencian estos factores positivos. De otro lado, cabe preguntarse si los peces de Colombia poseen la cantidad suficiente de omega-3 y las características fisicoquímicas correctas para una disposición fisiológica efectiva que conlleve a disminuir el riesgo de muerte súbita cardíaca y mantener sano el corazón.

Los omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que se denominan esenciales (7, 8). La característica bioquímica que distingue a los ácidos grasos esenciales, es que presentan un doble enlace dentro de los últimos siete carbonos de la cadena carbonada, a partir del grupo metilo terminal, ocupando para este caso la posición 3 (serie n-3 u omega 3, en cuya familia se destacan el ácido  $\alpha$  linolénico (ácido  $\Delta^{9,12,15}$  octadecatrienoico) (9, 10) (Figura 1).

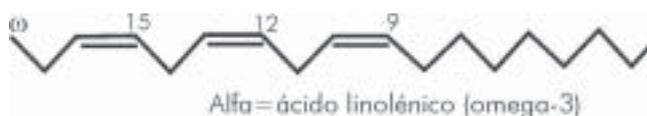


Figura 1. Estructura del ácido  $\alpha$  linolénico.

Los ácidos grasos de la serie omega 3, son constituyentes de los aceites de pescado y se encuentran en mayor concentración en los ácidos eicosapentaenoico (EPA, C20:5, n-3), conocido también como ácido timnodónico, y en el docosahexaenoico (DHA, C22:6, n-3), también denominado ácido cervónico o clupanodónico; ambos se pueden sintetizar a partir del ácido linolénico (11). Los ácidos grasos omega 3 cumplen una función vasodilatadora y reguladora de la pared de los vasos sanguíneos, lo cual los convierte en potenciadores de la función endotelial. Esto se explica por la producción de PGI3 y TXA3 que favorece la vasodilatación y la antiagregación plaquetaria (Figura 2).

El EPA se acumula principalmente en el tejido adiposo, mientras que el 90% o más del DHA, constituye el tejido nervioso y el cerebro de los peces, en la forma de fosfatidil serina y fosfatidil etanolamina. De esta manera, ejemplares como el atún, la caballa, la sardina, el jurel, el salmón y la anchoa constituyen importantes fuentes de EPA y DHA, consumidos como tal o a través de los productos de su industrialización (harina y aceite principalmente) (11).

Cabe resaltar que esta acción potenciadora de la función endotelial está apoyada por diversos estudios experimentales, clínicos, epidemiológicos y de cohorte, que han reportado los beneficios de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados. La Asociación Americana del Corazón reporta como mecanismos de cardioprotección de los ácidos grasos omega-3, las siguientes funciones coadyuvantes (12-14):

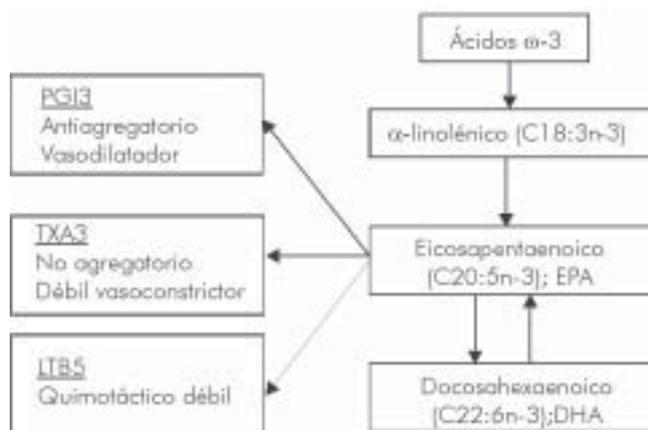


Figura 2. Metabolismo de los ácidos grasos omega 3.

- Disminución del riesgo de arritmias y por tanto de muerte súbita.
- Disminución del riesgo de trombosis, lo que conduce a contrarrestar accidente cerebro-vascular.
- Reducción de triglicéridos y lipoproteínas LDL circulantes.
- Disminución del engrosamiento de la placa aterosclerótica.
- Mejoría de la función endotelial.
- Reducción de la presión sanguínea.
- Aumento del tiempo de coagulación.
- Disminución de la quimotaxis de leucocitos polimorfos nucleares.
- Reducción de la respuesta inflamatoria.

Múltiples estudios clínicos en animales y experimentales, muestran que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, disminuyen el riesgo de arritmias y por ende de muerte súbita, a través de la modificación de los canales iónicos de calcio y sodio, los cuales cambian el potencial de acción del corazón. Esto conlleva una disminución de la vulnerabilidad del miocardio y baja el riesgo de fibrilación ventricular. Los estudios realizados en animales experimentales, también reportan que las dietas enriquecidas con omega-3 durante tres meses versus dieta saturada, disminuyen la presencia de fibrilación ventricular (15-20). Sería preciso agregar, que la trombosis es una importante complicación de la aterosclerosis coronaria que conlleva al infarto del miocardio.

Los ácidos omega-3 de aceites de pescado, tienen alta acción antitrombótica ya que el EPA inhibe la síntesis de tromboxanos A2 a partir del ácido araquidónico en la placa; los tromboxanos A2 causan agregación plaquetaria y vasoconstricción, por tanto la ingestión de omega 3 mejora la anti-agregación plaquetaria y disminuye el riesgo de trombosis, además el TXA3, posee menor actividad biológica, formada desde EPA celular en plaquetas humanas (21).

Es de resaltar que el mayor metabolito urinario endógeno de PGI3, activo vasodilatador inhibidor de la agregación plaquetaria, es excretado en individuos que han ingerido aceite de hígado de bacalao. Estos resultados demuestran que las células endoteliales responsables de la formación de PGI3, fácilmente convierten EPA a PGI3 y que los omega-3 no alteran la liberación y ciclooxygenación del ácido araquidónico a PGI2 (22, 23).

Los LTB5 sintetizados a partir de EPA, poseen 1/30 de la potencia quimotóxica y agregatoria de LTB4. Se ha comprobado que los LTB5 se forman fácilmente a partir de EPA celular por leucocitos polimorfos nucleares después de una suplementación con aceite de hígado de bacalao, aumentando su concentración. En contraste, la formación de LTB4 desde ácido araquidónico, no se ve alterada después de cuatro semanas de suplementación (22, 23).

Pero hay más; el EPA y DHA contenidos en el aceite de pescado, inhiben el desarrollo de aterosclerosis por acciones de disminución en la concentración de colesterol en plasma. Esta acción puede asociarse con la inhibición de la migración de monocitos dentro de la placa, con lo cual reduce las citoquinas y la producción de interleukinas  $\alpha$  y además la estimulación en la producción de óxido nítrico (24, 25).

No cabe duda de que los efectos del aceite de pescado en la hiperlipidemia, están bien documentados en estudios que han implicado dietas ricas en aceite de salmón en contraste con dietas ricas en aceite vegetal y dietas ricas en grasas saturadas. De esto se concluye que una dieta rica en aceite de pescado omega-3, disminuye los triglicéridos en plasma porque inhibe la síntesis de los mismos y el VLDL en el hígado. Después del consumo de aceite de pescado, también disminuye la producción de apo B y aumenta la síntesis de fosfolípidos en la membrana celular (26, 27).

Por lo anterior, en nuestra opinión, existe suficiente soporte científico que demuestra la importancia de la ingestión de ácidos grasos omega-3 para aumentar los

fosfolípidos en plasma y por consiguiente, disminuir el riesgo de muerte súbita cardiaca. No obstante, cuestionamos por qué algunos estudios de cohorte no han observado asociación en la frecuencia de la ingestión de pescado y el riesgo de enfermedad cardiovascular coronaria fatal o no fatal (Leaf et al) (19, 28, 29).

Bien, en principio pareciera, por todo lo expuesto, que el consumo de ácidos grasos omega-3 sería el fin de todos los pesares cardiacos. Pero con sano criterio, es preciso considerar que el contenido elevado de metil-mercurio en los peces, contrarresta los efectos benéficos de los ácidos grasos omega-3, disminuyendo así su acción cardioprotectora. El mercurio como metal de transición, promueve la formación de radicales libres mitocondriales, además es un estimulador de la peroxidación lipídica y un amante de los grupos tioles (30-33).

Estudios epidemiológicos revelan que una ingestión de grasa de pescado a la semana, disminuye la muerte súbita en 40% a 50%. Las recomendaciones del consumo de pescados ricos en ácidos grasos omega-3 por la *American Heart Association* es de dos veces por semana y anotan que freír el pescado a altas temperaturas disminuye la acción omega-3 para lograr el efecto cardioprotector. Aunque existen estudios que muestran efectos positivos para el corazón con bajas dosis de omega-3, nuestra recomendación es consumirlo por lo menos una vez por semana que es mejor que nada, pero teniendo presente que sean pescados con buen contenido omega-3 y no relacionados con contaminantes ambientales como el mercurio (34-39).

Portanto, puede ser que los estudios epidemiológicos y otros que han reportado acciones no tan positivas con la ingestión de pescado, lo hagan debido a las cantidades de metil-mercurio de dichos pescados, que a nuestra manera de ver no se tienen en cuenta. Es así como algunas poblaciones consumidoras de pescado no presentan disminución del riesgo por enfermedad cardiovascular coronaria fatal.

Diversos estudios realizados por Olivero, indican que la contaminación por mercurio en peces en algunas regiones de la Costa Atlántica colombiana bañada por las aguas de los ríos Magdalena y Cauca, es elevada, y concluye que, por ejemplo, en la Ciénaga Grande de Achi, ubicada en el sur de Bolívar, las especies mojarra amarilla, moncholo y doncella poseen concentraciones de mercurio superiores al límite máximo internacional aceptado para especies de consumo humano (0,5  $\mu$ g Hg/g) (WHO 1991) (40). Por esta razón, nuestra hipóte-

sis es que el papel de los ácidos grasos omega-3 de nuestros pescados, sería dudoso y no existe correlación del contenido de omega-3 versus el contenido de mercurio de nuestros pescados y de su efecto cardioprotector.

La revisión de las Guías Alimentarias que en el año 2000 efectuó la Asociación del Corazón de los Estados Unidos (AHA), incluyó una recomendación para que se consumiera más pescado (como por ejemplo, atún enlatado), por los beneficios que aporta a la salud cardiaca. Esta guía también menciona los efectos benéficos que tienen los ácidos grasos omega-3 que contiene el atún fresco y enlatado, y el salmón, en aquellas personas que padecen enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

En los pescados también existe gran variabilidad, por ello hay especies magras como la merluza, el congrio y la corvina, y especies con mayor contenido graso como el salmón, la trucha y el jurel entre otros. Los pescados ricos en grasas tienen la ventaja de ser una fuente importante de ácidos grasos omega-3. Por sus efectos en el organismo, un consumo adecuado y frecuente de pescados ricos en ácidos grasos omega-3, contribuye a la prevención de enfermedades crónicas, especialmente de las cardiovasculares.

El pescado es un alimento muy poco presente en nuestra dieta. Otros países, como por ejemplo España, se sitúan en los primeros puestos en el consumo mundial de productos pesqueros, justo detrás de Japón y Portugal. Este alimento posee indudables ventajas: es apto para todas las edades, su consumo contribuye a prevenir enfermedades y su aporte calórico es, en general, moderado.

Prácticamente, todos los pescados y mariscos contienen rastros de mercurio, por lo tanto, las personas que consumen pescado quedan expuestas al metilmercurio. Pese a que el consumo de pescado no causa un problema grave a la salud, los altos niveles de mercurio en el torrente sanguíneo pueden tener un efecto nocivo.

Finalmente, es necesario considerar la calidad de los peces de nuestro país y fomentar políticas para lograr disminuir las concentraciones de mercurio y otros contaminantes, y con lo anterior obtener los beneficios de los ácidos omega-3 en el sistema cardiovascular.

## Bibliografía

1. Bang HO, Dyerberg J. The composition of food consumed by Greenlandic Eskimos. *Acta Med Scand* 1973; 200: 69-73.
2. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
3. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; 2: 433-5.
4. Connor WE. n-3 Fatty acids and heart disease. In: Kritchevsky D, Carroll KK, eds. *Nutrition and disease update: heart disease*. Champaign, IL: American Oil Chemist's Society; 1994. p. 7-42.
5. Bogdanov KY, Spurgeon HA, Vinogradova TM, Lakatta EG. Modulation of the transient outward current in adult rat ventricular myocytes by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 274: H571-H579.
6. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70 (1): 133-40.
7. Brody T. *Nutritional biochemistry*. 2° Edición. California: Academy press. University of Berkeley; 1998. p. 1006.
8. Grundy. Cap 9. Ed: Simopolous, A.P., Kifer, R.R., Martin, R.E. Health effects of polyunsaturated fatty acids in sea foods. United States America: Academy Press. Inc.; 1986. p. 33-48.
9. Simopolous AP. Historical perspective, conference conclusions and recommendations, actions by federal agencies. In: Simopolous, A.P., Kifer, R.R., Martin, R.E. Health effects of polyunsaturated fatty acids in sea foods. United States of America: Academy Press. Inc.; 1986. p. 3-29.
10. Uauy R, Hoffman D. Essential fatty acid requirements for normal eye and brain development. *Seminars Perinatol* 1991; 15 (6): 449-455.
11. Valenzuela A, Garrido A. Importancia nutricional de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga: el beneficio de la suplementación. *Rev Chil Nutric* 1998; 25: 21-29.
12. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-1821.
13. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28.
14. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 202S-207S.
15. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
16. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
17. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1996; 94: 1774-80.
18. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na<sup>+</sup> channels by directly binding to the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3542-3546.
19. Hu FB, Stamper MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 890-897.
20. De Caterina R. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 2003; 146 (3): 420-30.
21. Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE. The effects of dietary omega-3 fatty acids upon platelet composition and function in man: a prospective, controlled study. *Blood* 1981; 58: 880-5.
22. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J, Spur BW, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *New Eng J Med* 1985; 312 (19): 1217-1224.
23. Weber PC, Fisher S, von Schacky C, Lorenz R, Strasser T. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoid formation in man. In: Simopolous, A.P., Kifer, R.R., Martin, R.E. Health effects of polyunsaturated fatty acids in sea foods. United States of America: Academy Press. Inc.; 1986. p. 49-60.
24. Davis HR, Bridenstine RT, Vesselinovich D, Wissler RW. Fish oil inhibits development of atherosclerosis in Rhesus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 441-9.
25. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (12): 2015-2021.
26. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR. The reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29: 1451-60.
27. Pérez-Granados AM, Vaquero MP, Navarro MP. Comparative effects of the fat extracted from raw and fried sardines upon rat growth and zinc bioavailability. *Food Science Technol Intern* 2003; 9 (4): 285-293.
28. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 319-325.

29. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al. The clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism of the prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107: 2646-2652.
30. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J et al. Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347 (22): 1747-54.
31. Norušis, MJ and SPSS, Inc. SPSS PC+ Update Release 3.0. Chicago: SPSS Inc., 1988.
32. Landmark K, Aursnes I. Mercury, fish, fish oil and the risk of cardiovascular disease. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124 (2): 198-200.
33. Plante M, Babo S, Mutter J, Naumann J, Buettner C, et al. Mercury and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 2151-2154.
34. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH et al. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in Eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vascular Biol* 2005; 25: 228.
35. Guallar E, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. for the Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group 2002; 347: 1747-1754.
36. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, et al.. Dietary {alpha}-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005; 112: 3232-3238.
37. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen, HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients. *Circulation* 2005; 112: 924-934.
38. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332 (7544): 752-60.
39. Geleijnse JM, Brouwer IA, Feskens EJ. Risks and benefits of omega 3 fats: health benefits of omega 3 fats are in doubt. *BMJ* 2006; 332 (7546): 915.
40. Olivero J. Programa de desarrollo sostenible de la región de la Mojana. Informe final de consultoría. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Bogotá; 2002.