
Capítulo 2

Antecedentes sobre los Ácidos Grasos Omega-3

La linaza es rica en el ácido graso esencial Omega-3 denominado ácido alfa-linolénico (AAL). El presente capítulo contiene información sobre los ácidos grasos esenciales y el metabolismo del AAL. La descripción sobre el metabolismo del AAL que se presenta en este capítulo facilitará el entendimiento sobre los beneficios para la salud del AAL que se presentan en los capítulos siguientes.

Ácidos Grasos Esenciales

Existen dos ácidos grasos esenciales (AGEs) en la nutrición humana: el ácido alfa-linolénico (AAL), el cual es un ácido graso omega-3, y el ácido linoléico (AL), el cual es un ácido graso omega-6. Los seres humanos tienen que obtener los AGEs de los alimentos, debido a que el cuerpo humano no los produce. Los AGEs son necesarios para la estructura de las membranas de las células y dado que son insaturados, ayudan a mantener las membranas flexibles. Los AGEs son precursores de los ácidos grasos de cadena larga, algunos de los cuales se convierten en compuestos poderosos que afectan varios procesos biológicos, incluyendo la inflamación y señalización de las células (la forma en que las células se comunican). Los AGEs afectan la expresión de los genes, es decir, activan a los genes para la creación de proteínas celulares (45-47). Los AGEs también realizan acciones antibacteriales y se encuentran en la leche materna (48). Ciertamente, la leche materna es rica en AL y contiene más AAL que cualquier otro ácido graso omega-3 (49-53).

¿Todos los Ácidos Omega-3 y Omega-6 son Esenciales?

En estricto sentido, solo existen dos ácidos grasos esenciales en la nutrición humana: el ácido alfa-linolénico (AAL) y el ácido linoléico (AL). El AAL y el AL son requeridos en nuestra dieta debido a que nuestros cuerpos no pueden producirlos. Por esta razón, el AAL y el AL son nutrientes esenciales tal como el calcio, el potasio, la vitamina C y el folato.

Los ácidos grasos de cadena larga derivados del AAL y el AL no son esenciales, ya que el cuerpo puede producirlos a partir del AAL y el AL. No obstante, los ácidos grasos de cadena larga de la familia omega-3 y muchos de la familia omega-6 son llamados “esenciales” en la literatura médica, debido a que su importancia en la preservación de la salud y en la prevención de enfermedades es ampliamente reconocida.

Ácidos Grasos Omega-3 y Omega-6

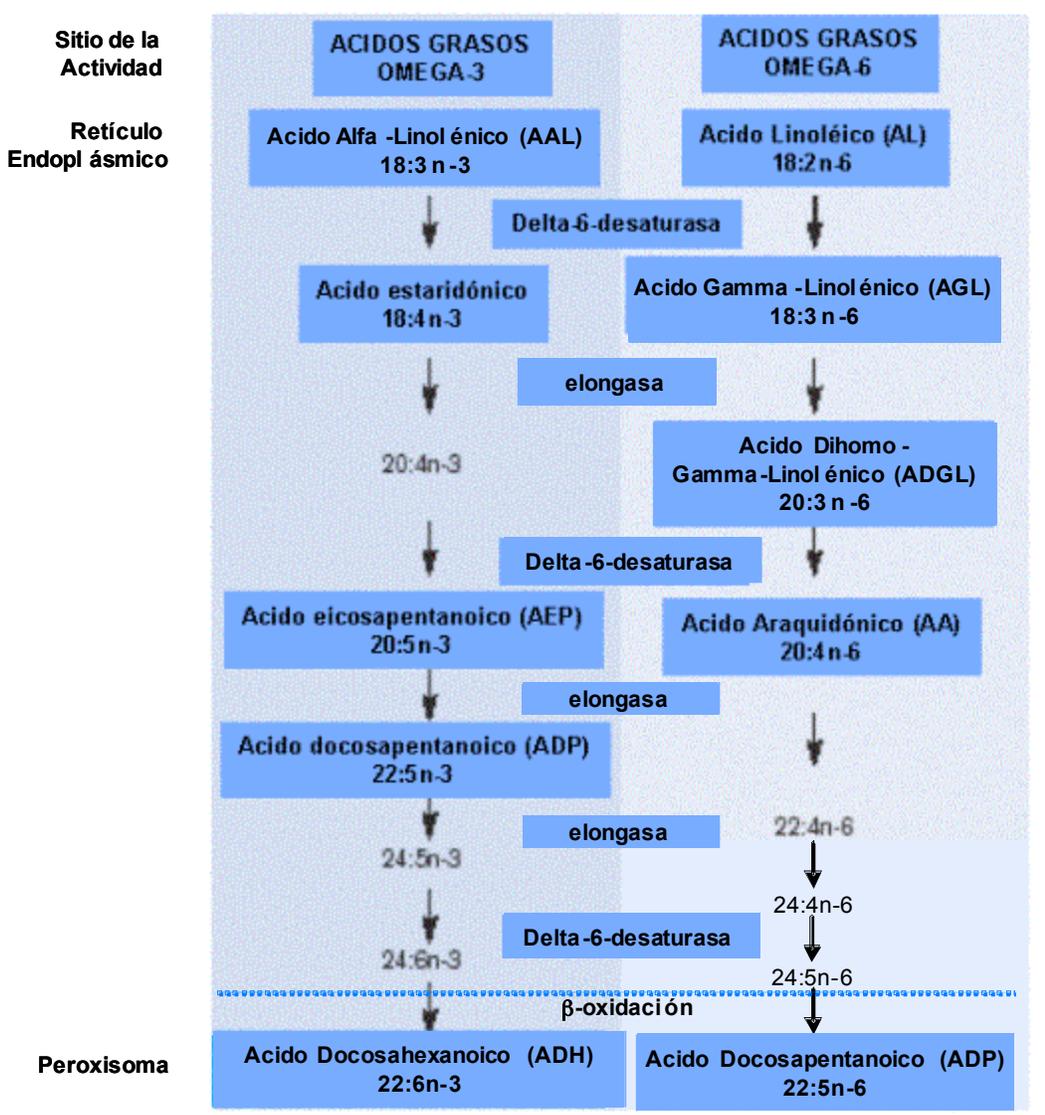
La **Figura 2** muestra el proceso metabólico de los ácidos grasos omega-3 y omega-6. Cabe destacar que el AAL es el ácido graso esencial “padre” ó principal en el proceso del omega-3, lo cual refleja su posición como ácido graso esencial. Todos los demás ácidos grasos esenciales omega-3 dentro del proceso, pueden estar compuestos de AAL que radica en las células del cuerpo ó que se obtiene de los alimentos. Asimismo, el ácido linoléico (AL) al ser un ácido graso esencial, es el ácido graso esencial “padre” dentro del proceso del omega-6. Todos los demás ácidos grasos esenciales omega-6 pueden estar compuestos de ácido linoléico que radica en las células del cuerpo ó que se obtiene de los alimentos.

Los mamíferos no pueden convertir internamente los ácidos grasos omega-3 y omega-6, los cuales pertenecen a dos familias distintas y separadas. Asimismo, su metabolismo requiere de las mismas enzimas, lo que resulta en una competencia entre las dos familias. El exceso de una familia de ácidos grasos puede interferir con el metabolismo de la otra, reduciendo su incorporación al lípido de los tejidos y alterando sus efectos biológicos (54, 55).

Metabolismo del Acido Alfa-Linolénico (AAL)

Cerca del 96% del AAL dietético parece ser absorbido en el intestino (56). Después de ser absorbido, el AAL puede ser metabolizado de diferentes formas: 1) Puede pasar a través de un proceso de β -oxidación para producir energía; 2) Puede ser reciclado para producir otros ácidos grasos; 3) Puede fungir como sustrato para la cetogénesis, es decir el proceso para crear cuerpos cetónicos; 4) Puede almacenarse en el tejido adiposo para su uso posterior; 5) Puede almacenarse en los fosfolípidos de las membranas de las células, en donde afecta las actividades de las membranas; y 6) Puede convertirse en ácidos grasos omega-3 de cadena larga como el ácido eicosapentanoico (AEP), el ácido docosapentanoico (ADP) y el ácido docosahexanoico (ADH), los cuales tienen funciones importantes en muchos tipos de células y órganos. Estos metabolismos del AAL son analizados más a detalle en las secciones siguientes.

Figura 2
Proceso metabólico de los ácidos grasos omega-3 y omega -6^a



^a El proceso de conversión mostrado es el "Proceso Sprecher", el cual se cree que es la ruta principal. La Conversión de ADP a ADH vía Delta4-desaturasa ocurre en las bacterias y los microorganismos (64). El método exacto a través de l cual el ADH se extrae de la peroxisoma no se conoce, y los factores que afectan su reubicación no han sido identificados. Las últimas investigaciones sugieren que la regulación de la síntesis del ADH puede ser independiente de las otras fases en el proceso del omega-3 (56).

1. β -Oxidación

La β -Oxidación es el proceso de división de la cadena de carbón ó eje central de los ácidos grasos en fragmentos más pequeños, despidiendo dióxido de carbono (CO_2) en el aliento exhalado y produciendo la energía que necesitamos para trabajar, jugar y descansar. El metabolismo del AAL contribuye significativamente a la producción de energía. En los hombres, entre el 24% y el 33% de la dosis de AAL ingerida pasa a través de la β -Oxidación (57-60), mientras que en el caso de las mujeres, esta cifra es del 19% al 22% (61,62). La mayor β -Oxidación de AAL en los hombres refleja su mayor masa de tejidos activos como músculos, corazón, hígado y riñones, en comparación con las mujeres. Más aún, las cifras anteriores pueden desestimar en un 30% la cantidad real de AAL dietética que pasa a través de β -Oxidación debido a la captura de CO_2 en los bancos de bicarbonato (56).

La cantidad de AAL ingerida y desviada al proceso de β -Oxidación, parece ser estable y no estar afectada por la dieta. En un estudio aplicado a 14 hombres sanos con una edad entre 40 y 64 años, la proporción de AAL sujeta a β -Oxidación no difirió entre los hombres que consumieron una dieta rica en AAL (10 g/día), en relación a los hombres que llevaron una dieta rica en AEP + ADH (1.5 g/día) por 8 semanas (58).

2. Reciclamiento del carbón del AAL

Algunos de los fragmentos de carbón que son producidos durante la β -Oxidación del AAL no se oxidan para energía pero sí se reciclan en ácidos grasos saturados y monoinsaturados. El reciclamiento del carbón del AAL parece ser una fuente importante de ácidos grasos durante el embarazo (56).

3. Formación de cetonas corporales

Los investigadores canadienses y estadounidenses recientemente propusieron una nueva función del AAL. Dicha función consiste en que el AAL juega un papel importante en mantener el funcionamiento del cerebro durante el paso de los años, no a través de su conversión en ácidos grasos omega-3 de cadena larga, sino al utilizarlo para producir cuerpos cetónicos (63). El AAL es preferido por encima del AL ó el ácido oleico como sustrato para la cetogénesis (el proceso para la creación de cuerpos cetónicos). Aunque la principal fuente de energía del cerebro es la glucosa, éste utiliza cuerpos cetónicos como una fuente de energía alterna durante el ayuno ó la enfermedad. A medida que envejecemos, la habilidad del cerebro para absorber glucosa se reduce, especialmente en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Las dietas altas en grasas enriquecidas con AAL pueden producir una ligera cetonemia que puede ayudar a retener ó restaurar la función cognoscitiva de las personas de edad avanzada. Los investigadores sugieren que el AAL y su larga cadena de metabolitos tienen un papel único y benéfico para mantener el funcionamiento del cerebro durante el envejecimiento.

4. Almacenamiento en tejido adiposo

El tejido adiposo representa cerca del 15% de la masa corporal en los hombres y 23% de la masa corporal en las mujeres. El almacenamiento del AAL en el tejido adiposo es una fuente de reserva que puede utilizarse cuando la necesidad de AAL se incrementa. En un hombre convencional de 75 kg. de peso con una masa grasa del 15%, se calcula que su tejido adiposo contiene 79 g. de AAL. Por su parte, en una mujer convencional de 65 kg. de peso con una masa grasa del 23%, se calcula que su tejido adiposo contiene 105 g. de AAL (54). La mayor capacidad de almacenamiento de AAL por parte de las mujeres refleja su mayor cantidad de masa grasa en comparación con los hombres.

5. Incorporación en los fosfolípidos

Los fosfolípidos son elementos estructurales en las células. Todas las membranas de las células del cuerpo humano contienen una doble capa de fosfolípidos. Los fosfolípidos consisten en ácidos grasos, y los tipos de ácidos grasos que contienen afectan la flexibilidad de las membranas, la transferencia de nutrientes a través de las membranas y cómo se comunican las células unas con otras. Las dietas altas en ácidos grasos saturados resultan en un alto nivel de ácidos grasos saturados en los fosfolípidos de las membranas, lo cual hace a las membranas más rígidas y menos receptivas a las señales de otras células. Las dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados incrementan el nivel de ácidos grasos poliinsaturados en los fosfolípidos de las membranas, haciéndolos más flexibles y receptivos (48). El AAL dietético se incorpora en los fosfolípidos de las membranas (54).

6. Conversión a ácidos grasos omega-3 de cadena larga

El AAL se convierte en ácidos grasos omega-3 de cadena larga a través de una serie de desaturaciones y elongaciones como se muestra en la **Figura 2**. Las desaturaciones agregan un doble enlace a través de la eliminación de hidrógeno, mientras que las elongaciones agregan dos átomos de carbono (64). Los principales ácidos grasos omega-3 de cadena larga que se forman a través de la desaturación y elongación del AAL son el AEP, el ADP y el ADH.

AEP. Se estima que la cantidad de AAL que se convierte en AEP se encuentra en un rango entre el 0.2% y el 8% (54,57), y en el caso de las mujeres jóvenes se observa una tasa de conversión que puede llegar al 21% (61).

ADP. Se estima que la cantidad de AAL que se convierte en ADP se encuentra en un rango entre el 0.13% y el 6% (56). La tasa de conversión en las mujeres jóvenes se localiza en el límite superior (6%) (61).

ADH. La conversión de AAL en ADH parece ser limitada en los humanos, con la mayoría de los estudios mostrando una tasa de conversión de cerca del 0.05% (56,65), sin embargo, un estudio reportó una tasa del 4% (66). En el caso de mujeres jóvenes, se reportó una tasa de conversión del 9% (61).

Las grandes diferencias en las tasas de conversión del AAL reflejan diferencias importantes en los métodos de los estudios. Se requiere de más investigación para resolver el asunto sobre la cantidad de AAL que se convierte en ácidos grasos omega-3 de cadena larga en humanos de todas las edades.

Factores que afectan la conversión de AAL en AEP, ADP y ADH

La conversión del AAL en sus metabolitos de cadena larga es afectada por la dieta. Asimismo, se han identificado otros factores que afectan su conversión.

Género. Las mujeres en edad de procrear tienen la capacidad de convertir más AAL en AEP y ADH que los hombres (61), posiblemente debido a sus niveles de estrógenos más altos (el estrógeno es una hormona sexual que parece regular la síntesis del ADH), aunado a su mayor necesidad de ADH durante el embarazo y sus niveles más bajos de β -Oxidación del AAL (54,61). Las mujeres jóvenes también pueden ser más sensibles a la dieta que los hombres. En un estudio, un grupo de mujeres jóvenes convirtieron más AAL en ADH que los hombres siguiendo una dieta basada en carne de res (67,68).

Dieta. Una dieta rica en AL reduce la conversión de AAL hasta en un 40% (66). En un estudio de 22 hombres sanos, una dieta rica en AL (10.5% de energía) redujo significativamente el contenido AEP de fosfolípidos de plasma después de cuatro semanas, comparado con una dieta baja en AL (3.8% energía), aún cuando ambas dietas contenían la misma cantidad de AAL (1.1% energía) (69). Adicionalmente, un consumo alto de AL en mujeres embarazadas disminuye los niveles de AEP y ADH en el plasma umbilical, lo que sugiere una conversión reducida de AAL y la disponibilidad de ácidos grasos omega-3 para el feto en desarrollo (70). Las cantidades absolutas de AAL y AL en la dieta parecen ser más importantes en la determinación de la conversión de AAL que su proporción dietética (71).

Otros factores que intervienen en la conversión de AAL son el consumo de colesterol dietético (72,73), grasa saturada, ácido oleico (74,75), ácidos *trans*-grasos (76,77), alcohol (48) y la proporción de grasas poliinsaturadas a grasas saturadas en la dieta (78). El alto consumo de AEP y ADH también puede bloquear la conversión de AAL, posiblemente a través de la indicación de que los niveles de tejido de las grasas omega-3 son adecuados. Más aún, una dieta con un contenido de 12 g de AAL por día puede reducir la conversión de AAL (79).

Fumar. El cigarro afecta el metabolismo de los ácidos grasos omega-3. En un estudio *in vitro* (tubo de prueba), células humanas tomadas del tejido del pecho fueron expuestas a humo de cigarro encapsulado dentro del medio de crecimiento. Las células del pecho expuestas al humo del cigarro convirtieron menos AAL en AEP y ADH. La enzima más afectada por el humo del cigarro fue la Delta5-desaturasa (ver **figura 2**). La exposición a dosis de humo de cigarro aún cuando esta fue baja, provocó un efecto negativo en el metabolismo de los ácidos grasos omega-3 en las células del pecho humano (80).

El Metabolismo de los Ácidos Grasos Omega-6

Como en el caso del metabolismo de AAL, el AL se convierte en ácidos omega-6 de cadena larga a través de una serie de desaturaciones y elongaciones (ver **Figura 2**). Vale la pena destacar tres ácidos grasos en el proceso del omega-6. El ácido gamma-linolénico (AGL) es distinto al ácido alfa-linolénico, el cual es el ácido graso esencial omega-3, y ambos ácidos grasos no deberían ser confundidos. El AGL se convierte en ácido dihomo-gamma-linolénico (ADGL), que es el precursor de ciertos eicosanoides que tienden a ser un tanto moderados en sus efectos biológicos. El AGL se encuentra en los aceites de primula de tarde, borraja y grosella negra.

El ácido araquidónico (AA) es el precursor de los poderosos eicosanoides, varios de los cuales promueven la concentración (agregación) de las plaquetas sanguíneas, la coagulación de sangre dentro de los vasos sanguíneos (trombosis) y las reacciones inflamatorias. El AA es el ácido graso regulado más estrictamente dentro de los fosfolípidos de las membranas celulares, ya que afecta el comportamiento de las células y sus acciones tienen efectos de largo alcance (81). Las dietas altas en LA y AA pueden resultar en una sobre-abundancia de eicosanoides derivados del AA que por su parte pueden resultar en un sistema inmunológico sobre-activo que puede contribuir a la presencia de enfermedades crónicas como enfermedades coronarias, la diabetes y el cáncer (82-85).

El ácido docosapentanoico (ADP) con la fórmula 22:5n-6 es un miembro de la familia omega-6. Éste no debe ser confundido con el ADP omega-3 (22:5n-3).

Efecto Biológico de los Ácidos Grasos Omega-3

Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos biológicos que los hacen útiles en la prevención y tratamiento de condiciones crónicas como la diabetes tipo 2, enfermedades del hígado, artritis reumatoide, presión alta de la sangre, enfermedades coronarias, embolias, enfermedad de Alzheimer, alcoholismo y ciertos tipos de cáncer (48). Los efectos biológicos clave de los tres principales ácidos grasos omega-3 (AAL, AEP y ADH) se describen a continuación.

Acido Alfa-linolénico (AAL)

El AAL tiene varios efectos biológicos, los cuales en conjunto contribuyen a sus efectos benéficos para la salud:

1. La leche materna contiene entre 0.5%-2.0% de AAL y entre 0.1%-0.4% de ADH (86) ó a grosso modo cinco veces más AAL que ADH. El AAL constituye entre 75-80% de los ácidos grasos totales omega-3 en la leche materna (49, 51-53), lo cual respalda el papel del AAL en el crecimiento y desarrollo de los infantes.
2. El AAL se requiere para mantener el sistema nervioso. En los seres humanos, una deficiencia de AAL resulta en un pobre crecimiento y en problemas neurológicos como entumecimiento, debilidad, dolor en las piernas, inhabilidad para caminar y visión borrosa (87). Estos síntomas clínicos de deficiencia pueden ser aliviados al agregar AAL en la dieta (24, 87-91).
3. El AAL es el precursor del AEP, ADP y ADH. Por lo tanto, las dietas ricas en AAL incrementan el contenido de AAL, AEP, ADP y el contenido de fosfolípidos de las membranas celulares. En un estudio de 20 hombres y mujeres sanos que tomaron seis capsulas de aceite de linaza al día (equivalentes a 3.5 g. de AAL por día) por un periodo de 8 semanas, el contenido de AAL en las membranas celulares de los glóbulos rojos de la sangre se incrementó en un 100%, el contenido de AEP disminuyó en un 33%, el contenido de ADP se incrementó en un 20%, mientras que el contenido de ADH se mantuvo sin cambio alguno (92). En otros estudios, las dietas con un contenido mayor a 4.5 g. de AAL al día (contenidas en aproximadamente media cucharada de aceite de linaza ó 2 cucharadas completas de linaza molida diarias), incrementaron el contenido de AEP de los fosfolípidos del plasma entre un 33% y un 370% y el contenido de ADP entre un 5% y un 50% (54). [Los amplios rangos de respuesta al contenido de AAL en la dieta de los voluntarios que participaron en el estudio, reflejan diferencias en la cantidad de AL en sus dietas, entre otros factores (55)]. Al incrementarse el contenido de ácido graso omega-3 de los fosfolípidos de las membranas celulares, se incrementa su flexibilidad y altera su comportamiento de formas benéficas (93).

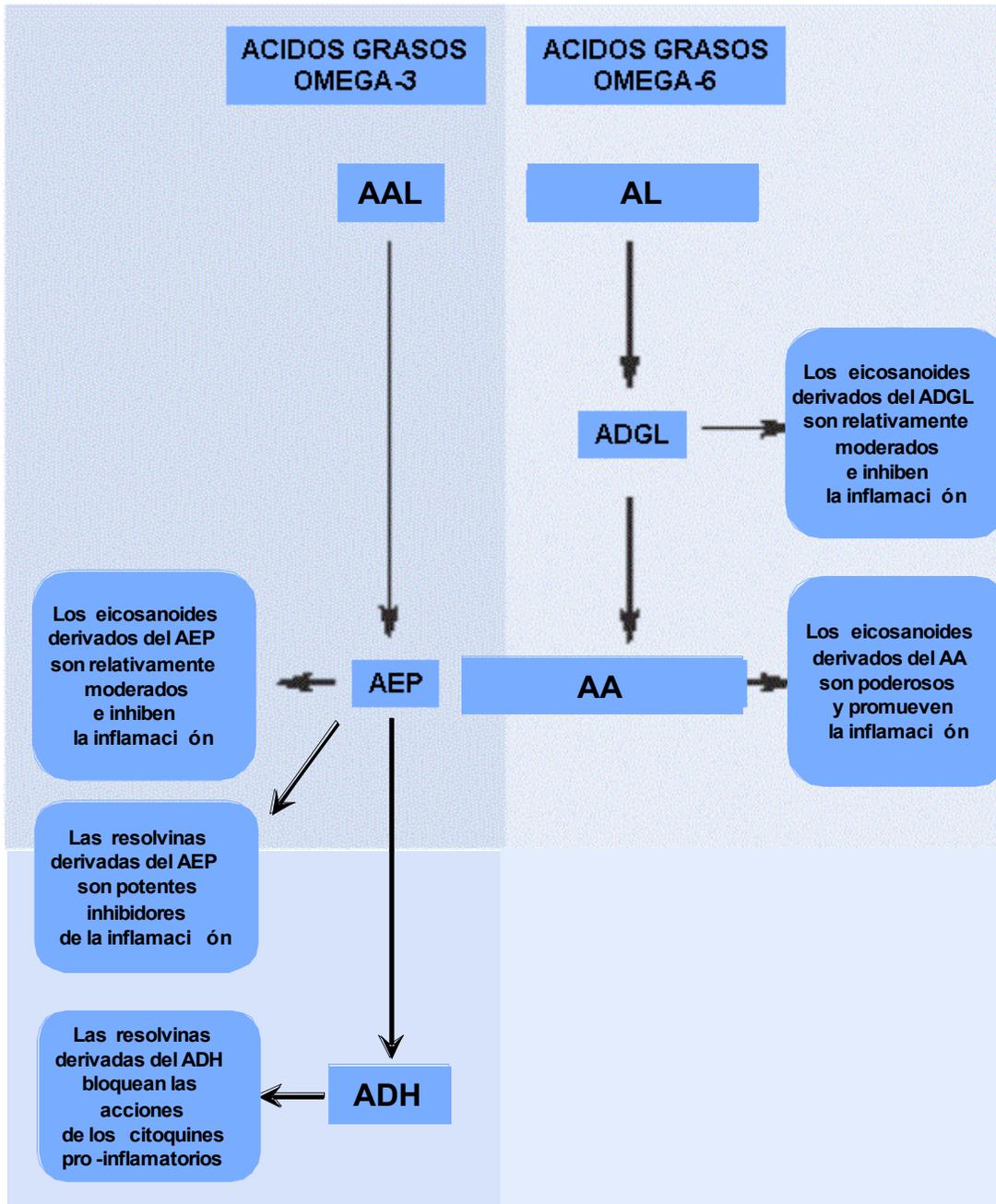
4. El AAL desalienta las reacciones inflamatorias a través del bloqueo de la formación de compuestos que promueven la inflamación. La inflamación es una característica de muchas enfermedades crónicas, incluyendo las enfermedades del corazón, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, la obesidad, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer (94-96). El AAL tiene varias acciones anti-inflamatorias:

- **EICOSANOIDES.** El AAL afecta los eicosanoides de dos maneras. En primer lugar, el AAL es un precursor del AEP, el cual a su vez es un precursor de los eicosanoides como se muestra en la **Figura 3**. Los eicosanoides controlan las reacciones inflamatorias. Su liberación es una respuesta normal a las lesiones y sus acciones son requeridas para ayudar a reparar el tejido dañado. Sin embargo, no todos los eicosanoides son iguales. Los eicosanoides que se derivan del AEP tienden a no promover la inflamación. Esta es una de las principales razones por la cual los expertos en nutrición recomiendan a las personas consumir más ácidos grasos omega-3: Las dietas ricas en ácidos grasos omega-3 producen eicosanoides más beneficiosos, menos inflamación y reducen el riesgo de enfermedades crónicas comparado con las dietas ricas en ácidos omega-6.

En segundo lugar, el AAL interfiere en la conversión de AL a AA y bloquea la conversión de AA a sus eicosanoides pro-inflamatorios. Por ejemplo, las dietas ricas en AAL redujeron significativamente la concentración de AA en neutrófilos (97) y en suero (98,99). La producción de eicosanoides del AA en células mononucleares se redujo en un 30% en adultos saludables que consumieron aceite de linaza durante cuatro semanas (100). (Los neutrófilos y las células mononucleares son tipos de células inmunes que ayudan a controlar infecciones e inflamaciones).

- **CITOQUINES.** El AAL bloquea la formación de citoquinas. Tres citoquinas que contribuyen a la inflamación son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 β y la interleucina-6. Un estudio de 20 hombres y mujeres con alto grado de colesterol en la sangre comprobó que la producción de estas citoquinas de ciertas células inmunes se redujo significativamente cuando los voluntarios siguieron una dieta alta en AAL comparada con una dieta americana típica. La dieta alta en AAL en este estudio proporcionó cerca de 19 g. de AAL al día obtenida de nueces de nogal, aceite de nuez de nogal y aceite de linaza (99).

FIGURA 3
Fuentes y acciones de los eicosanoides



El AAL (ácido alfa-linolénico) se convierte en AEP (ácido eicosapentanoico), el cual a su vez se convierte en ciertos eicosanoides que son relativamente moderados en sus efectos biológicos y tienden a no promover la inflamación. Los eicosanoides derivados del ácido dihomo-gamma-linolénico (ADGL) son parecidos a los eicosanoides derivados del AEP. Muchos de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA) son poderosos y controlan las reacciones inmunes y la inflamación. El AEP y el ácido docosahexanoico (ADH) pueden ser convertidos en compuestos anti-inflamatorios denominados resolvinas.

-
- **FACTOR ACTIVADOR DE LA PLAQUETA.** El AAL puede ayudar a bloquear la formación del factor activador de la plaqueta (FAP). En estudios aplicados a ratones con nefritis por lupus (inflamación del riñón), la alimentación de linaza por 14 semanas bloqueó la agregación de plaquetas causada por el FAP. De acuerdo con los investigadores, el AAL puede trabajar sinérgicamente con los lignanos de la linaza para minimizar los efectos del FAP (101).
 - **PROTEÍNA C-REACTIVA.** Altos niveles de proteína C-reactiva (PCR) en la sangre indican la presencia de inflamación sistémica ó infección (102). En una prueba clínica, los niveles de suero de PCR se redujeron en un 75% cuando un grupo de hombres y mujeres siguieron una dieta alta en AAL con contenido de nueces de nogal, aceite de nueces de nogal y aceite de linaza por un periodo de 6 semanas (98).

Reguladores e Indicadores de Inflamación

Proteína C-reactiva (PCR) – se produce en la etapa de respuesta temprana del cuerpo a la inflamación y también es un indicador de inflamación sistémica (en todo el cuerpo).

Citoquinas – son proteínas liberadas de células inmunes en respuesta a una lesión, infección ó exposición a sustancias extrañas; causan fatiga y sueño en personas recuperándose de infecciones bacterianas y virales.

Eicosanoides – controlan muchas funciones del cuerpo, especialmente aquellas relacionadas con la inflamación, y fungen como mensajeros de las células en tejidos nerviosos como el cerebro; algunos eicosanoides promueven la inflamación, mientras que otros tienden a bloquearla.

Factor activador de la plaqueta (FAP) – controla la inflamación y el impacto, causa la agregación de plaquetas, activa las células del sistema inmunológico y promueve la liberación de ácido araquidónico; en altas concentraciones puede ocasionar síntomas graves para la salud, parecidos al asma.

Resolvinas – se forman de AEP y ADH; estos compuestos ayudan a limitar reacciones inflamatorias al frenar la inflamación.

Acido eicosapentanoico (AEP)

El AEP es el precursor de ciertos eicosanoides que tienden a no propiciar la inflamación debido a que son menos biológicamente activos que aquellos que se derivan del ácido araquidónico (83). El AEP afecta la inflamación de otra manera: éste propicia la formación de unos compuestos potentes denominados resolvinas, llamados así ya que se localizan en sitios en recuperación de inflamaciones (es decir, cuando la inflamación se está diluyendo) (103). Las resolvinas derivadas el AEP desalientan las reacciones inflamatorias (104).

Acido docosahexanoico (ADH)

En los fetos y los infantes, el ADH es necesario para el desarrollo y madurez de los ojos, en donde constituyen hasta un 80% de los ácidos grasos poliinsaturados totales en la retina, y del cerebro y sistema nervioso, los cuales contienen altas concentraciones de ADH (105). El cerebro, la retina y el esperma tienen los niveles más altos de concentración de ADH de cualquier tejido del cuerpo (106). La necesidad de ADH es más alta durante la última parte del embarazo y los primeros meses de la infancia. Como en el caso del AEP, el ADH también propicia la formación de resolvinas. Estas resolvinas derivadas del ADH son activas en el cerebro, en donde bloquean las acciones de los citoquinas pro-inflamatorias (104).