

UNIVERSIDAD DE LEÓN



Departamento de Ciencias Biomédicas

Contenido en ácidos grasos ω -3 en dos especies de
merluza “*Merluccius capensis* y *Merluccius paradoxus*”
y su importancia en la prevención de enfermedades
cardiovasculares

TESIS DOCTORAL

Guadalupe Piñeiro Corrales
León, 2009

UNIVERSIDAD DE LEÓN



Departamento de Ciencias Biomédicas

Contenido en ácidos grasos ω -3 en dos especies de
merluza “*Merluccius capensis* y *Merluccius paradoxus*”
y su importancia en la prevención de enfermedades
cardiovasculares

Tesis Doctoral que presenta Dña. Guadalupe Piñeiro
Corrales para la obtención del grado de Doctora en
Medicina y Cirugía bajo la dirección del Dr. D. Jesús
Manuel Culebras Fernández

León, 2009

A dos amigos que se decían hermanos:

Javier Varona, un maestro

Alberto, mi marido por compartir mi vida.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS
(Art. 11.3 del R.D. 56/2005)

El Dr. D. Jesús Manuel Culebras Fernández como Director¹ de la Tesis Doctoral titulada “Contenido en ácidos grasos w-3 en dos especies de merluza *Merluccius capensis* y *Merluccius paradoxus* y su importancia en la prevención de enfermedades cardiovasculares” realizada por Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales en el Departamento de Ciencias Biomédicas, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al art. 11.3 del R.D. 56/2005, en León a 16 de junio de 2009.

Fdo: Dr. Jesús Manuel Culebras Fernández

¹ Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar los datos de cada uno y han de firmar todos ellos.

ADMISIÓN A TRÁMITE DEL DEPARTAMENTO
(Art. 11.3 del R.D. 56/2005 y Norma 7ª de las Complementarias
de la ULE)

El Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de León en su reunión celebrada el día ____ de _____ de 2009 ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada "Contenido en ácidos grasos w-3 en dos especies de merluza *Merluccius capensis* y *Merluccius paradoxus* y su importancia en la prevención de enfermedades cardiovasculares", dirigida por el Dr. D. Jesús Manuel Culebras Fernández y elaborada por Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales y cuyo título en inglés es el siguiente: "Content on w-3 fatty acids in two species of hake *Merluccius capensis* and *Merluccius paradoxus*, and its importance in preventing cardiovascular disease".

Lo que firmo, para dar cumplimiento al art. 11.3 del R.D. 56/2005, en León a ____ de _____ de 2009.

La Secretaria,

Fdo.: Dra. Nérida Fernández Martínez

Vº Bº Directora del Departamento

Fdo.: Dra. Mª Jesús Tuñón González

AGRADECIMIENTOS

Escribir los agradecimientos de esta Tesis Doctoral significa haber concluido un intenso trabajo que no hubiera sido posible sin la colaboración de todas aquellas personas a quienes quiero expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar quiero dedicar mi trabajo a la memoria de quien fue mi primer director de Tesis, Dr. Javier Varona, en su momento Director de INESMA (Instituto de Estudios Marinos para la Nutrición y el Bienestar) y ex Director del FROM, y agradecerle la oportunidad de haber compartido juntos este proyecto. Desgraciadamente no ha podido verlo concluido aunque yo siempre, ingenuamente, quería pensar que lo inevitable se puede posponer, pero no se puede.

Al Profesor Dr. Fábregas, que junto con Javier, me inició en ese mundo complicado y fascinante de la composición lipídica del pescado y que me ha permitido utilizar los laboratorios de su Cátedra de Microbiología de la Universidad de Santiago de Compostela para la determinación analítica de las primeras muestras de merluza que fueron el inicio de esta Tesis.

A mi director de tesis Dr. Jesús Culebras, por su perseverante estímulo y ayuda que tras conocer la situación de mis investigaciones inmediatamente me animó a retomar el proyecto, por su cualidad de entusiasmarse y transmitir su

entusiasmo que me ha permitido llevar a buen fin la consecución de esta Tesis.

Al Dr. Abelardo García de Lorenzo, por su apoyo constante y su generosidad en ayudarme en todo momento con sus conocimientos y recomendaciones en la realización de este proyecto; sus palabras de ánimo siempre me han ayudado a superar los momentos difíciles.

Al Dr. José Luis Mauriz por sus aportaciones y correcciones.

A la Dra. Isabel Medina, del Instituto de Investigaciones Marinas del Centro Superior de Investigaciones Científicas, por la realización de las determinaciones analíticas de las muestras utilizadas en este estudio.

A la Junta Directiva de Inesma que me ha permitido contribuir con este proyecto a divulgar el patrimonio marino, su contribución nutricional, científica y las propiedades terapéuticas y organolépticas de la merluza.

A Juanjo de la Cerda, mi intercomunicador actual con la Junta Directiva de Inesma, por animarme a seguir adelante con el proyecto y por todos nuestros momentos de discusión científica.

A Leonor, secretaria de Inesma, por su siempre eficaz colaboración administrativa y que siempre ha estado apoyándome desde el inicio del estudio.

A Javier Paz por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico del proyecto.

A mi compañera Charo por su apoyo incondicional, tanto en el campo profesional como personal, y por ser una verdadera amiga.

A los miembros del Tribunal, por aceptar la propuesta de estar hoy aquí y honrarme con su presencia y apoyo.

A mi hermana Genoveva, por su confianza en mi y por su ayuda en el diseño gráfico de esta Tesis, y a mi madre por transmitirme su tesón y fuerza de voluntad.

A mi hija Patricia, gracias por mantenerme dinámica, en un intento de transmitirme lo gratificante que es aprender algo nuevo cada día, y espero que sepas disculparme por todo el tiempo que te he robado.

A mi marido Alberto que ha sabido comprender la importancia que para mi ha representado el poder realizar este proyecto y entender todas mis horas de dedicación y esfuerzo a esta Tesis. Por la ilusión con que has vivido este doctorado quiero que lo compartas conmigo.

ABREVIATURAS

AHNF: Factor nuclear hepático
ALA: Ácido Alfa-linoléico
AGPI ω -3/ ω -6: ácidos grasos poliinsaturados omega-3/omega-6.
ARA: Ácido Araquidónico
ATP: Adenosín Trifosfato
DGLA: Dihomogammalinoléico
DHA: Ácido docosahexanoico
DMNID: diabetes mellitus no insulino-dependiente
ECV: Enfermedad Cardiovascular
EPA: ácido eicosapentanoico
GLA: Ácido Gammalinoléico
HDL: lipoproteínas de alta densidad
ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular
IDL: lipoproteínas de densidad intermedia
IL: interleucinas
LA: Ácido Linoleico
LDL: lipoproteínas de baja densidad.
LT: leucotrienos
LXR: Receptor X hepático
NO: óxido nítrico
PAD: presión arterial diastólica
PAI-1: activador tisular del plasminógeno
PCR: Proteína C Reactiva
PG: prostaglandinas
PKB: proteín-quinasa B
PPAR- α : receptores activados proliferadores de peroxisomas
PAS: Presión arterial sistólica
RXR: Receptor X Retinoide
TNF- α : factor de necrosis tumoral

TP: receptor TXA2/PGI2

TXA2: tromboxano A2

VCAM-1: moléculas de adhesión vascular

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	3
1. Clasificación de los ácidos grasos.....	17
1.1 Clasificación según su estructura molecular	17
1.2 Clasificación según su estructura espacial	21
2. Rutas metabólicas y propiedades de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6	23
2.1 Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados.....	25
2.1.1 Biosíntesis de ácido araquidónico (ARA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA) .	27
2.1.2. Biosíntesis de eicosanoides.....	31
2.1.3. Regulación del metabolismo de los AGPIs	33
3. Fuentes de ácidos grasos w-3.....	37
3.1 Modificaciones en la ingesta de ácidos grasos.	45
4. Ácidos grasos w-3 y enfermedad cardiovascular	49
4.1. Efecto antiarrítmico	50
4.2. Efecto antitrombótico	51
4.3. Efecto sobre el perfil lipídico.....	52

4.4 Efecto sobre el endotelio	55
4.5 Efecto sobre la presión arterial.....	56
4.6 Efectos antiinflamatorios	57
4.7 Otros efectos	61
4.7.1 Ácidos grasos poliinsaturados en la nutrición materna.	61
4.7.2. AGPIs en los recién nacidos.....	64
4.7.3 AGPIs y leptina	66
5. Recomendaciones dietéticas AGPI w-3	66
5.1 Recomendaciones y guías prácticas de ingesta materna de AGPI w-3 durante el embarazo y lactancia	75
6. Relación entre el consumo de pescado, la ingesta de mercurio y el riesgo cardiovascular.....	81
OBJETIVOS	95
MATERIAL Y MÉTODOS	99
1. Obtención e identificación de las muestras.....	99
1.1 Muestras en su estado natural congeladas	101
1.2 Muestras cocinadas al microondas.	102
1.3 Muestras hervidas.....	105
2. Métodos experimentales	106

3. Tratamiento estadístico.....	109
RESULTADOS.....	113
DISCUSIÓN.....	145
1. Composición ácidos grasos.....	145
2. Biodisponibilidad de AGPI w-3: EPA y DHA.....	167
3. Efectos Cardiosaludables de AGPI w-3.....	182
3.1. Contribución del ácido alfa-linolénico a las propiedades cardiosaludables de AGPI w-3.....	201
3.2. AGPI W-3 y frecuencia cardiaca.....	204
4. Influencia de los diferentes métodos de cocción del pescado sobre la integridad y estabilidad de AGPI w-3..	207
5. Efectos del mercurio sobre enfermedad cardiovascular.	211
CONCLUSIONES.....	217
BIBLIOGRAFÍA.....	223

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En las tres últimas décadas destaca el creciente número de trabajos científicos publicados sobre la relación entre la dieta y la incidencia de enfermedades crónicas. Las dietas se diseñan basándose en combinaciones de diferentes alimentos para aportar al organismo humano los nutrientes que son necesarios en diferentes situaciones fisiológicas. En su planificación siempre se han considerado las extraordinarias posibilidades que ofrecen los alimentos para mantener e incluso mejorar, el estado de salud. Las cualidades nutricionales de cada dieta vienen determinadas por los diferentes tipos de componentes que la integran. En este sentido la dieta constituye un factor clave en el mantenimiento de una buena salud cardiovascular.

La "dieta occidental", que se caracteriza por el predominio de alimentos manufacturados, ricos en calorías, grasas saturadas, ácidos grasos trans y ácidos grasos omega-6, azúcares y sal y bajos en fibra, ácidos grasos omega-3 y componentes funcionales, favorece la prevalencia creciente de las "enfermedades de la civilización" (obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas, osteoporosis y ciertos tipos de cáncer). Por el contrario, dietas

ricas en cereales, frutas, vegetales, legumbres, pescados, aceite de oliva, vino con moderación y bajo consumo de carne roja disminuyen el riesgo de morbilidad y aumentan el estado de salud y bienestar.

Varios estudios ponen en evidencia el peligro de extinción de las dietas saludables tradicionales y el cambio progresivo a la dieta occidental. Así un reciente informe de la FAO manifiesta el deterioro progresivo de la dieta mediterránea o su abandono a ambas orillas del Mediterráneo desde 1970 hasta la actualidad.

El informe de la alimentación en España del 2007 del Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino del Gobierno de España pone en evidencia el mayor consumo de pescados, leche, frutas frescas, vino y aceite de oliva en las Comunidades del Atlántico frente a las del Mar Mediterráneo. Esto sin duda es un factor condicionante de que según los datos del Padrón Municipal, INE 2007 y del Estudio sobre el envejecimiento en España, Publicado por Caixa Catalunya 2009¹, las poblaciones de las Comunidades del Arco Atlántico superen en longevidad a las del Mar Mediterráneo.

Por ello es de gran interés estudiar si mediante una intervención nutricional se consigue una reducción en la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) debido a su elevada incidencia^{2, 3} representan la primera causa de muerte en el mundo y, según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud, esta situación se agravará en los próximos años como consecuencia de la adopción de los hábitos de vida occidentales en los países en vías de desarrollo.

En España las ECV constituyen la primera causa de muerte, ocasionando en el año 2002 un total de 125.797 muertes, lo que supone el 34% de todas las defunciones (el 30% en varones y el 39% en mujeres).^{4, 5} No obstante, por sexos, sólo en las mujeres la ECV es la primera causa de muerte (en los varones es la segunda, tras los tumores); mientras que por grupos específicos de edad, las ECV son la primera causa de muerte sólo a partir de los 70 años de edad, situándose en segunda posición, detrás de los tumores, en personas de edades medias. En particular, la cardiopatía isquémica representa una de las primeras causas de mortalidad, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo.

En España, en el año 2002, la cardiopatía isquémica causó 68.500 infartos de miocardio, con una mortalidad prehospitalaria del 40% y del 24,9% en el primer mes que siguió al ingreso hospitalario; el 4,5% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de angina inestable, fallecía en los 3 meses siguientes. Hay importantes diferencias geográficas en la mortalidad por ECV en España⁶, con mayores tasas ajustadas por edad en Andalucía, Murcia, Canarias, Comunidad Valenciana y Baleares, y menores en, Madrid, Castilla y León, Navarra y La Rioja (Fig. 1).

Todas estas diferencias en las tasas correspondientes a las comunidades con mayor y menor mortalidad reflejarían, asumiendo una dependencia fundamental de factores ambientales modificables, el potencial de prevención alcanzable.

No se conocen con exactitud las razones del patrón geográfico de la mortalidad cardiovascular en España; parece que entre los factores determinantes se encuentran el nivel socioeconómico, la actividad física y factores dietéticos, como el consumo de frutas, pescado y vino⁷, así como factores que actúan desde la temprana infancia⁸.

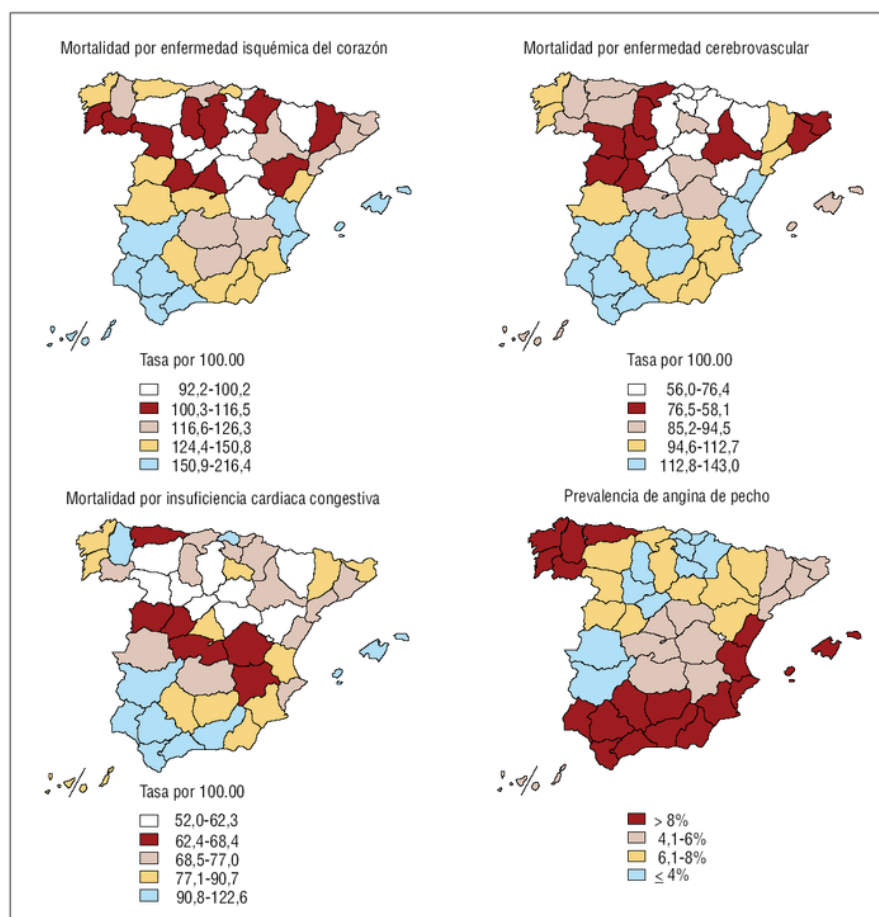


Figura 1. Tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en las comunidades de España.

La tasa de morbilidad hospitalaria de las ECV fue de 1.406 por 100.000 habitantes en el año 2002 en España⁹, causando más de 5 millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 365

por 100.000 habitantes (515 en los varones y 220 en las mujeres). Respecto al ictus, la tasa de morbilidad fue de 266 por 100.000 habitantes (290 en los varones y 242 en las mujeres). Por tanto, la morbilidad por enfermedad isquémica del corazón es casi el doble que la cerebrovascular en los varones, mientras que en las mujeres la morbilidad cerebrovascular es ligeramente superior a la isquémica. La cardiopatía isquémica es la primera causa de hospitalización en los mayores de 65 años. Todo ello ilustra el enorme impacto asistencial hospitalario de las ECV en España.

La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV en los últimos años ha sido de un constante aumento, tanto en varones y mujeres como en los casos totales y nuevos (Fig. 2)⁹. En estos años, la enfermedad isquémica del corazón ha aumentado más que la cerebrovascular. Después de la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardiaca es la tercera causa de muerte cardiovascular más importante. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca se ha ido incrementando en los últimos años, como lo demuestra el estudio PRICE¹⁰ con una tasa del 6,8% en la población española de 45 o más años y que se eleva hasta el 16% cuando se considera sólo a la población por encima de los 75 años; la tasa es superior al del

estudio realizado en Asturias¹¹ ocho años antes y que se situaba en el 5%.

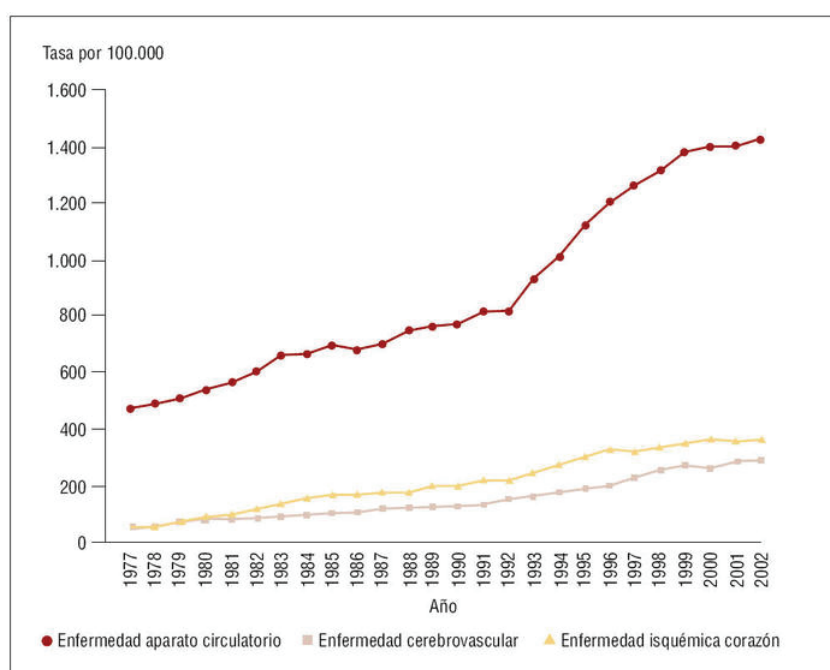


Figura 2. Tendencia en la morbilidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares en España.

Esta elevada morbimortalidad de las ECV hace que incluso una pequeña reducción en su prevalencia mediante una intervención nutricional, como la incorporación de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 en la dieta habitual, pueda tener un considerable impacto en la salud de nuestra población.

Numerosos estudios experimentales, epidemiológicos y de intervención¹²⁻¹⁵ han demostrado que la ingesta de una dieta rica en AGPI (Ácidos Grasos Poliinsaturados) omega-3 reduce la mortalidad coronaria y la muerte súbita cardíaca¹⁶ y que, en las zonas geográficas donde los AGPI omega-3 predominan en la dieta, disminuye la incidencia de enfermedades cardiovasculares atero-trombóticas.

Durante muchos años se considero saludable la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), sin distinguir entre AGPI omega-3 (w-3) y AGPI omega-6 (w-6), y se llevaron a cabo múltiples investigaciones orientadas a conocer los efectos de los AGPI sobre la disminución de los niveles de colesterol sérico y en las enfermedades cardiovasculares. Los trabajos más relevantes en este sentido fueron los de Ahrens y col¹⁷ que establecieron evidencias claras acerca de la importancia de la relación entre nivel de ingesta de AGPI y disminución del riesgo cardiovascular. En ese periodo todavía no se conocían las propiedades individuales de los AGPI, w-3 y w-6.

El interés de los AGPI w-3 comenzó cuando Dyerberg,^{18,19} estableció una relación entre la ingesta de AGPI w-3 y el riesgo de padecer ECV, al estudiar el patrón dietético de la población

esquimal, los Inuit, y comprobó que su dieta tradicional está basada en el consumo de pescado y mamíferos marinos, todos ricos en AGPI omega-3 especialmente en ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosa-pentaenoico (EPA). Los Inuit presentaban una baja tasa de mortalidad cardiovascular con respecto a la población occidental, a pesar de consumir dietas ricas en grasa y colesterol. Se ha demostrado que este menor índice de enfermedades cardiacas no sólo aparece en esquimales sino que también disminuye en las zonas geográficas donde se consume gran cantidad de pescado, como puede ser la población japonesa²⁰ y en algunas comunidades de nativos en Canadá²¹. Del mismo modo, en España se ha postulado que el consumo de pescado podría ser uno de los elementos que explicasen las diferencias de mortalidad cardiovascular entre las diferentes provincias del país²². Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios epidemiológicos y de intervención nutricional²³⁻²⁶ que han demostrado que la ingesta de una dieta rica en AGPI w-3 reduce la mortalidad coronaria y la muerte súbita cardiaca⁷.

En los últimos años se ha demostrado que los AGPI w-3 presentan múltiples efectos protectores cardiovasculares, ya que reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y presentan propiedades antiarrítmicas, antiinflamatorias,

antiaterogénicas y antitrombóticas.²⁷⁻³⁰(Tabla 11). En líneas generales estos estudios documentan el efecto protector de los ácidos grasos w-3 en las enfermedades cardiovasculares.³¹⁻³³

Efectos de los ácidos grasos omega-3
• Reducen las concentraciones de triglicéridos
• En el sistema vascular <ul style="list-style-type: none">~ Ejercen un discreto efecto antihipertensivo~ Mejoran la disfunción endotelial~ Aumentan la distensibilidad arterial
• Presentan propiedades antiarrítmicas y disminuyen la muerte súbita cardíaca
• Disminuyen la agregación plaquetaria y el riesgo de trombosis <ul style="list-style-type: none">~ Retardan la progresión de la placa de ateroma~ Reducen la aterogenicidad de las partículas VLDL
• Tienen propiedades antiinflamatorias

Tabla 1. Propiedades de los ácidos grasos omega-3.

El pescado, con independencia de constituir una de las mejores fuentes de proteínas y minerales de nuestro abanico alimentario, es la principal y la más importante fuente de ácidos grasos w-3. Por ello es el **único alimento natural** que contiene AGPI en proporciones adecuadas.

Hasta hace poco se creía que sólo los pescados azules, el cuarteto formado por la sardina, la caballa, el jurel, el boquerón, eran los que contenían los ácidos grasos w-3.

Estudios de investigación recientes, llevados a cabo en diferentes países, indican que el pescado blanco, aún teniendo menos grasa que el azul, destaca por el contenido en ácidos grasos w-3 en su composición química. Es más, de una forma proporcional, su contenido lipídico es más rico en ácidos grasos omega-3 que el de los pescados azules. Dentro de la familia de "pescados blancos", se considera a la merluza como uno de los más representativos. La merluza constituye uno de los pescados más consumidos por la población española tanto fresca como congelada en sus diferentes presentaciones (filetes, centros, lomos, ventresca...) así como platos preelaborados (varitas, filetes empanados...) De ahí el interés en profundizar en su composición. En la bibliografía consultada, no se han encontrado investigaciones recientes centradas en la composición lipídica de la merluza consumida por la población española. Los países que más han investigado sobre el contenido de ácidos grasos de las merluzas capturadas en sus mares han sido Nueva Zelanda y Uruguay.

En España se comercializan diferentes especies de merluzas congeladas que han sido capturadas en diferentes países y por lo tanto en diferentes mares. En general las especies de merluzas que se comercializan son las siguientes: la merluza

européa (*Merluccius merluccius*), la merluza del Pacífico (*Merluccius productus*), la merluza de Boston (*Merluccius bilinearis*), la merluza del Senegal (*Merluccius senegalensis*), la merluza del Cabo (*Merluccius capensis* y *paradoxus*), la merluza argentina (*Merluccius hubbsi*), la merluza austral (*Merluccius australis*), la merluza de Sudáfrica (*Merluccius paradoxus*) y merluza peruana (*Merluccius gayi peruanus*).

Es importante realizar investigaciones centradas en la composición en ácidos grasos ω -3 de la merluza, para recurrir a sus propiedades beneficiosas y aplicarlos en las dietas cardiosaludables.

En este sentido es de gran importancia el reglamento europeo de alegaciones nutricionales, que garantiza que los alimentos no se promocionen con propiedades que realmente no tienen. A partir del 1 de julio del 2007, es aplicable el reglamento 1924/2006 que establece las reglas que deben seguirse por parte de la industria alimentaria para poder indicar que un alimento contiene determinadas propiedades saludables -lo que se conoce como "alegación" o "declaración". El nuevo reglamento colma, además, un cierto vacío legal que venía existiendo en el ámbito del etiquetado, presentación y publicidad de los productos

alimenticios. Con anterioridad, la legislación comunitaria sólo permitía la formulación de alegaciones a aquellos alimentos o ingredientes que habían sido aprobados mediante un procedimiento específico (los llamados "nuevos alimentos"), pero cerraba esta posibilidad a los alimentos de consumo ordinario y a la mayoría de los alimentos e ingredientes considerados "funcionales", es decir, con propiedades saludables.

Siguiendo estos principios, el reglamento establece que sólo se podrán realizar declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en tres categorías y siguiendo el criterio general de que sean fácilmente comprensibles por parte de un consumidor medio. Estas tres categorías son las siguientes:

- Las llamadas "declaraciones nutricionales" o "de contenido", que son aquellas que afirman, sugieren o dan a entender que un alimento posee propiedades nutricionales benéficas específicas por razón de su aporte energético (valor calórico) o por los nutrientes u otras sustancias que contiene o no contiene (por ejemplo, "bajo en calorías, sal o azúcar" o "rico en vitaminas, fibra o proteínas").

- Las "declaraciones de propiedades saludables", que son las que dan a entender que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus componentes y la salud. La publicidad está llena de ejemplos de este tipo de declaraciones que se refieren a alimentos que, por contener un determinado ingrediente, son buenos para las defensas del organismo o nos ayudan a reforzar nuestra salud o a reducir el colesterol.
- Las "declaraciones de reducción del riesgo de enfermedad", que son aquellas que afirman que el consumo de un alimento o de uno de sus constituyentes reduce significativamente un factor de riesgo de aparición de una enfermedad (como, por ejemplo, anuncios o etiquetas de alimentos que afirman que disminuye el riesgo de padecer isquemia coronaria o accidentes cerebro-vasculares).

La *US Food & Drug (FDA)*³⁴ ya ha autorizado las alegaciones comerciales cualificadas de presencia de ácidos grasos w-3 en aquellos alimentos convencionales que los contengan y este organismo manifiesta: "que los alimentos que contengan ácidos grasos EPA (Eicosapentaenóico) y DHA (Docosahexa-enóico), pueden alegar que pueden ayudar a reducir

el riesgo de la "enfermedad coronaria". Por todo ello la industria pesquera realizando trabajos de investigación podrá demostrar que determinados pescados cumplen estos requisitos y podrá realizar declaraciones en las tres categorías nutricionales, de propiedades saludables y de reducción del riesgo.

Es importante conocer las cantidades de ácidos grasos poliinsaturados de las diferentes merluzas comercializadas en España, para poder afirmar que su consumo puede aportar una cantidad suficiente de ácidos grasos w-3 que proporcione una protección frente a las enfermedades cardiovasculares y otras patologías originadas por procesos inflamatorios en las que se haya demostrado el papel beneficioso de los ácidos grasos w-3.

1. Clasificación de los ácidos grasos

1.1 Clasificación según su estructura molecular

Los ácidos grasos de interés alimentario se caracterizan por que su fórmula química contiene de 16 a 22 átomos de carbono, unidos mediante enlaces sencillos o dobles. La longitud de la cadena de carbonos y el número y localización de enlaces dobles confieren a los ácidos grasos propiedades fisiológicas

diferentes, lo que permite agruparlos en 3 familias muy distintas y de muy alto significado en cuanto a su relación con la nutrición y la salud. Por tanto, los enlaces dobles constituyen un criterio principal de clasificación de estas moléculas. Aquellos que no presentan ningún enlace doble se denominan ácidos grasos saturados. Los que tienen un solo enlace doble son los ácidos grasos monoinsaturados. Finalmente, aquellos con dos o más enlaces dobles se clasifican como ácidos grasos poliinsaturados. A su vez, los ácidos grasos poliinsaturados se agrupan según el carbono en el que se sitúa el primer enlace doble: si el primer enlace doble se encuentra en el carbono 3 (C-3), nos referiremos a estos ácidos grasos como ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3 o n-3), mientras que si el primer enlace doble aparece en C-6, hablaremos de omega-6 (ω -6 o n-6).

En la figura 3 se representan los principales ácidos grasos y en la figura 4 el esquema de los principales ácidos grasos en función de su clasificación.

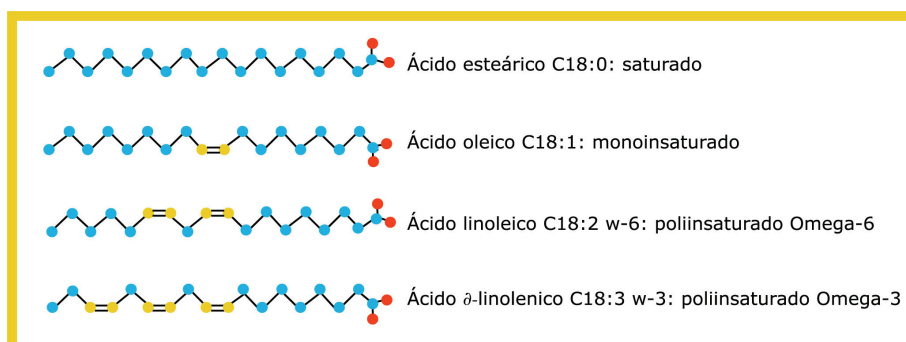


Figura 3. Esquema de las moléculas de ácidos grasos.

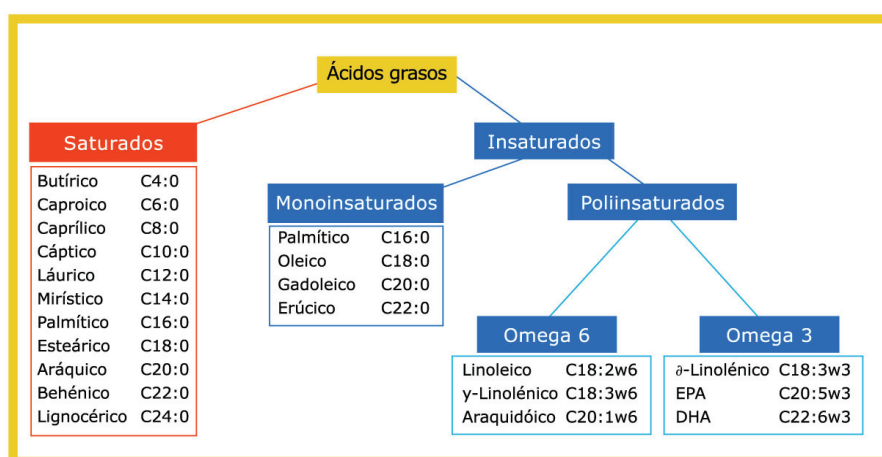


Figura 4. Clasificación de los principales ácidos grasos con su nombre común y fórmula reducida que indica el número de carbonos y dobles enlaces de la molécula. (EPA: ácido eicosapentaenoico, DHA: ácido docosa-hexaenoico)

- **Los ácidos grasos saturados (SAT)**, bien representados en la carne, son sólidos a temperatura ambiente, su punto de fusión es superior a la temperatura corporal, es decir 36,5°C (grasa de vacuno, ovino, etc) y se caracterizan porque sus átomos de Carbono están unidos sin dobles enlaces. Son grasas que no se

enrancian, muy energéticas, con alto contenido en colesterol y triglicéridos perjudiciales para el sistema cardiovascular. En los pescados su presencia es escasa, entre un 15% y un 25%.

- **Los monoinsaturados (MUFA)**, típicos de los aceites vegetales (oliva, soja, etc.), todos ellos líquidos o cuando menos fluidos a temperaturas de refrigeración. Se caracterizan por tener solo un doble enlace (mono) entre sus átomos de Carbono. Son grasas que difícilmente se enrancian, menos energéticas que las saturadas e interesantes desde el punto de vista dietético. En los pescados su presencia oscila entre un 20% y un 30%.
- **Los poliinsaturados (AGPI)** son mas escasos en la naturaleza, con temperaturas de fusión muy bajas (muchos de ellos son líquidos a -60°C). Están presentes tanto en el mundo animal como en el vegetal. Presentan dos o más dobles enlaces e incluyen la familia de los denominados ácidos grasos omega-3 (w-3, n-3) y la familia de los ácidos grasos Omega-6 (w-6, n-6).

Dentro de la familia ω -3, destaca el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentanoico (EPA). La familia ω -6 está representada por el ácido linoleico (LA), ácido gammalinolénico (GLA) y ácido araquidonico (ARA). Por su fluidez destaca el AGPI ω -3, ácido docosahexaenoico (DHA), que permanece líquido a -60°C . Es precisamente ese bajo punto de fusión el que permite que las membranas celulares puedan ser lubricadas adecuadamente, mantenerse elásticas y permitir los imprescindibles intercambios de materiales a través de ellas. El contenido de AGPI en el pescado es variable y su presencia varía, dependiendo de la especie, y en función de la temporada de captura, del sexo, de la alimentación y el lugar de pesca.

1.2 Clasificación según su estructura espacial

La presencia de un doble enlace, ofrece la posibilidad estructural de que el (CH_3 -) y el ($-\text{COOH}$) en relación al doble enlace se sitúen en el mismo plano o en planos diferentes (Figura 5).

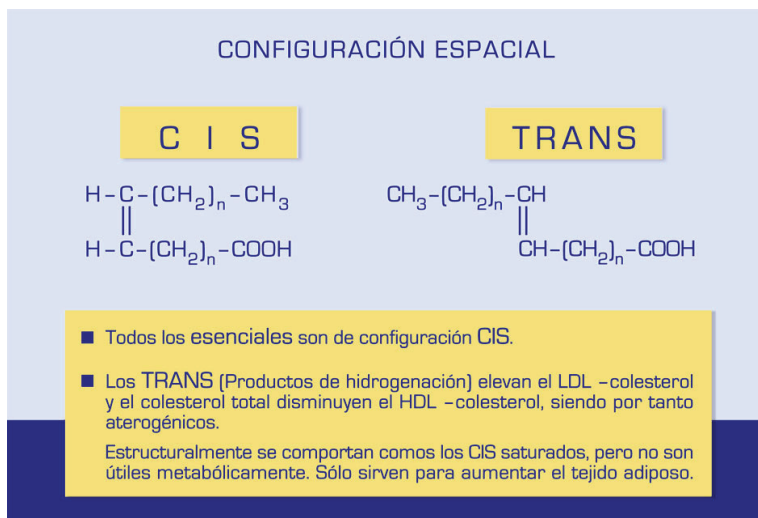


Figura 5. Estructura espacial de los ácidos grasos.

Si el (CH₃-) y el (-COOH) respecto al doble enlace se sitúan geoméricamente en el mismo lado se llaman ácidos grasos CIS.

Si por el contrario el (CH₃-) y el (-COOH) respecto al doble enlace se sitúan geoméricamente en lados distintos se llaman ácidos grasos TRANS.

Por lo tanto pueden existir parejas de ácidos grasos, exactamente con la misma fórmula química pero de configuración CIS o de configuración TRANS. Esto tiene una gran importancia metabólica ya que todos los ácidos grasos que formen parte de las estructuras funcionales del organismo han de ser CIS y salvo pocas excepciones todos los ácidos grasos de los alimentos

naturales son también CIS, por coherencia de la propia naturaleza.

Los ácidos grasos TRANS casi no se encuentran en la naturaleza, solamente en pequeña proporción en la leche. Mayoritariamente en nuestra dieta los encontraremos en las margarinas que se forman industrialmente por la hidrogenación de aceites para convertirlos en grasas sólidas. Se utilizan para la confección de bollería y pastelería. Aunque tengan dobles enlaces -y en las etiquetas de los productos que los contienen figuran como "grasas insaturadas"- a efectos biológicos se comportan como ácidos grasos saturados y por lo tanto su exceso es perjudicial para la salud.

2. Rutas metabólicas y propiedades de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6

Los ácidos grasos, además de su conocido valor energético, forman parte de los fosfolípidos de las membranas de las células del organismo, ejerciendo una clara influencia sobre la composición de la membrana celular y determinando, en mayor o menor grado, la estructura y funcionalidad de la célula. Esta

funcionalidad comprende diversos aspectos como fluidez y permeabilidad, peroxidación lipídica, influencia génica, etc... Con el fin de que los efectos citados sean los más favorables, en el aporte graso no debe tenerse en cuenta solo su cantidad, sino también su calidad.

Las plantas y microorganismos, dotados de la capacidad de síntesis de ácidos grasos, regulan la fluidez de sus membranas equilibrando la proporción de ácidos grasos saturados, insaturados y poliinsaturados que introducen en ellas. Esta capacidad total de síntesis de ácidos grasos no la posee el hombre ni otros animales vertebrados, ya que carecen de las enzimas necesarias para introducir dobles enlaces en los átomos de carbono que están más allá del carbono 9 a partir del carboxilo terminal. Esto conlleva la imposibilidad de sintetizar ciertos ácidos grasos que resultan imprescindibles para el metabolismo, tales como el ácido linoleico (18:2 w-6) y el α -linolénico (18:3 w-3), y que por tanto deben ser incorporados a nuestro organismo mediante la alimentación, por lo que son considerados como "ácidos grasos esenciales".

Esta incapacidad de síntesis impide la regulación del balance orgánico ácidos grasos w-6/w-3, dependiendo

principalmente este índice de los ácidos grasos obtenidos de la alimentación.

2.1 Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos que provienen de la dieta penetran en los enterocitos por medio de una proteína localizada en la pared intestinal y que se encarga del transporte de los ácidos grasos. Dentro del enterocito, los ácidos grasos con más de 14 carbonos, como es el caso del ácido linoleico y el ácido alfa linolénico, se esterifican para formar triacilgliceroles, y luego pasan a la circulación sanguínea a través de la vía linfática en forma de quilo-micrones (Figura 6).

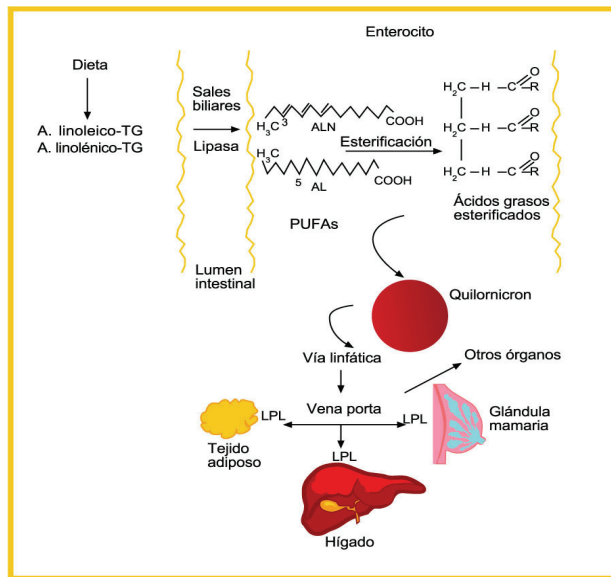


Figura 6. Metabolismo de los ácidos grasos esenciales y principales destinos metabólicos.

La enzima lipoproteinlipasa (LPL), que se encuentra en la pared interna de los capilares sanguíneos hidroliza los triacilgliceroles presentes en las lipoproteínas de los quilomicrones liberando ácidos grasos, incluyendo AGPI.

Los AGPI libres se incorporan en los triacilgliceroles del tejido adiposo e inhiben la expresión génica de las enzimas involucradas en la lipogénesis; en el músculo incrementan la oxidación de ácidos grasos y reducen la acumulación de triacilgliceroles; en la glándula mamaria se utilizan para la síntesis de los lípidos de la leche materna³⁵ en el hígado son

incorporados a triacilgliceroles y suprimen la síntesis de lípidos y estimulan la oxidación de ácidos grasos.³⁶

2.1.1 Biosíntesis de ácido araquidónico (ARA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentamoico (EPA)

Dentro del hígado el ácido linoleico y el ácido alfa linolénico son elongados y desaturados para formar AGPI de cadena larga. Esta biosíntesis tiene lugar en los microsomas del retículo endoplásmico de los hepatocitos. El ARA, el principal componente de la familia omega-6, se sintetiza a partir del ácido linoleico a través de una secuencia alterna de desaturaciones y elongaciones dependientes de la malonil coenzima A. El ácido alfa linolénico utiliza la misma vía metabólica para producir DHA y EPA, que son los principales componentes de la familia w-3 (Fig 7 y 8).

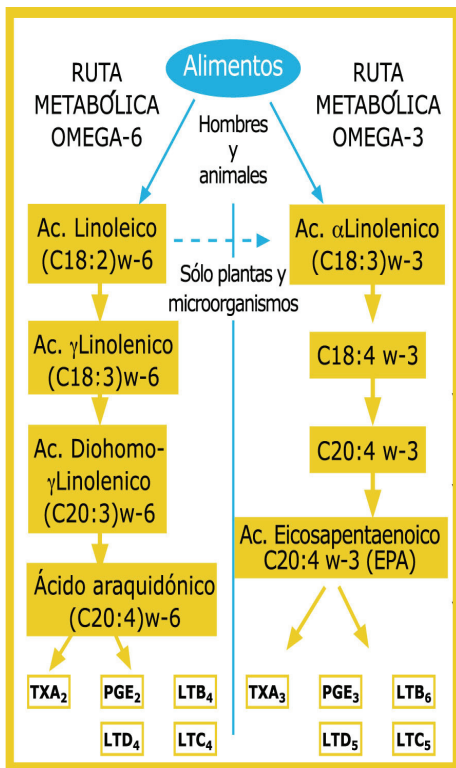


Figura 8. Rutas metabólicas ácidos grasos w-6 y w-3.

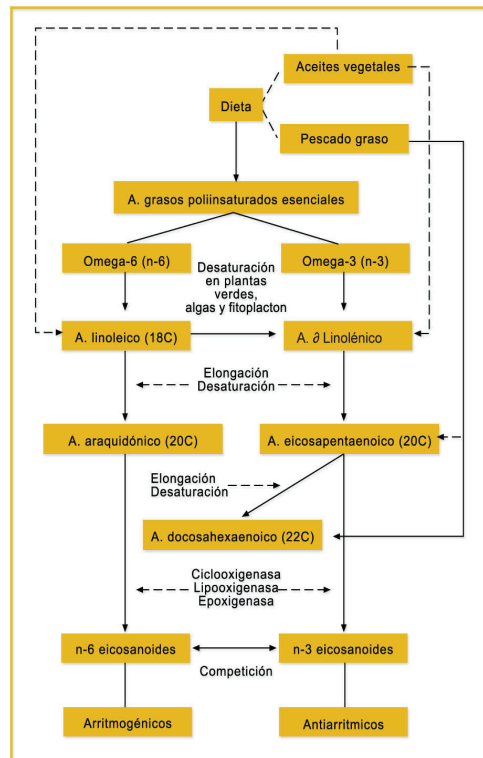


Figura 7. Rutas metabólicas ácidos grasos w-6 y w-3.

Los AGPI w-6 se originan a partir del ácido linoleico, que contiene 18 átomos de carbono y 2 dobles enlaces (C18:2), del que derivan los ácidos gamma-linolénico y araquidónico (ARA, C20:4). El ARA liberado a partir de los fosfolípidos de la membrana por acción de la fosfolipasa A2 recibe la acción de ciclooxigenasas, lipoxigenasa y epoxigenasa o citocromo P450, y se convierte, respectivamente, en prostaglandinas (E2, F2α, D2, H2 e I2) y tromboxanos de la serie 2 (A2 y B2), leucotrienos de la serie 4

(LTB4) y ácidos epoxieicosa-trienoicos, que actúan como mensajeros celulares y aumentan la agregación plaquetaria, la frecuencia cardíaca y presentan propiedades vaso-constrictoras y proinflamatorias.

Los principales AGPI ω -3 de cadena larga ($\geq 20C$) se originan a partir del alfa-linolénico (ALA) (C18:3), que tiene la capacidad de convertirse en el organismo en ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5) y ácido docosahexanoico (DHA C22:6). El DHA y los AGPI ω -6 (ácidos linoleico y araquidónico) son los principales AGPI presentes en los fosfolípidos de las membranas celulares.

Los primeros miembros de cada familia de ácidos grasos (linoleico y α -linolénico) compiten por la misma 6-desaturasa, cuya velocidad de conversión aumenta con el número de dobles enlaces. Esta enzima, limitante de la velocidad, se encuentra bajo el control de muchos factores dietéticos y hormonales y se cree que es importante en la síntesis de 22:6 ω -3. Este tipo de efecto puede explicar por qué las ingestiones elevadas de ácido linoleico reducen el nivel de C22:6 ω -3. De un modo similar, la actividad 5-desaturasa está modulada por factores dietéticos y hormonales. Los miembros C20 y C22 de las familias ω -6 y ω -3 pueden inhibir

antes la desaturación en la secuencia de la conversión de los ácidos grasos. Parece que la desaturación de la posición 4 no implica ninguna otra desaturasa específica, sino una elongación seguida de la acción de la 6-desaturasa, ambos procesos microsomiales, seguidos de una retroconversión por la ruta de la β -oxidación peroxisomal.

La desaturación es por tanto un proceso basado en la cooperación intracelular. El significado nutricional de este papel adicional de la 6-desaturasa todavía debe evaluarse. Las actividades de las elongasas parecen ser mayores que las de las desaturasas.

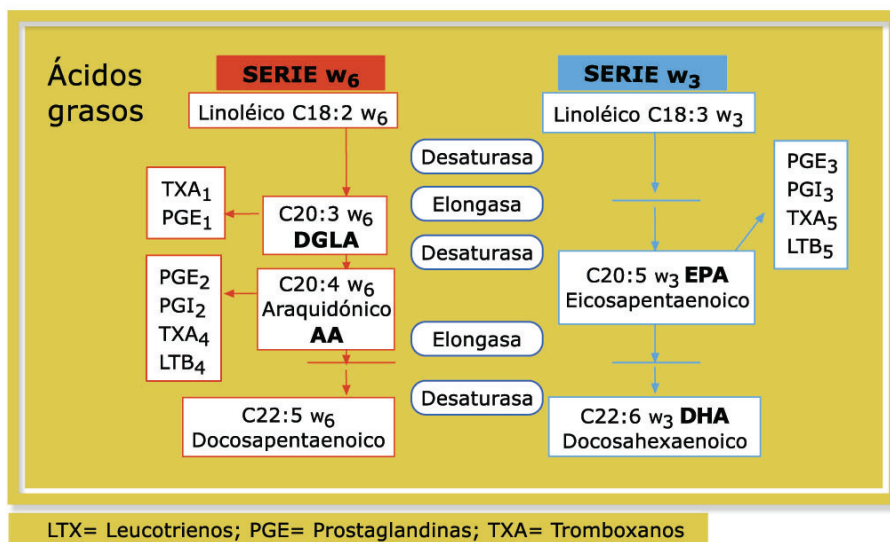


Figura 9. Actividad de las enzimas desaturasas y elongasas.

2.1.2. Biosíntesis de eicosanoides.

Los eicosanoides son productos derivados de ácidos grasos ω -3 y ω -6, que poseen 20 átomos de carbono. Son generados por saturación y elongación de los ácidos grasos provenientes de la dieta. Incluyen: prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs), leucotrienos (LTs), hidroxiácidos y lipoxinas (LXs). La síntesis de eicosanoides se inicia por acción de las fosfolipasas, enzimas que hidrolizan los ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas. Posteriormente se modifican por diversas enzimas entre las que cabe destacar dos que son clave en los procesos inflamatorios: la ciclooxigenasa (mediante la cual se generan PGs y TXs) y la lipoxigenasa (LO) (mediante la que se generan LTs, hidroxiácidos y LXs). (Fig 7, 8 y 9).

- Del ácido DGLA (Dihomogammalinolénico) se derivan Prostaglandinas, Tromboxanos y Leucotrienos de la Serie 1. De forma muy concisa podemos decir que tienen una acción antiinflamatoria, anticoagulante y antivasoconstrictora respectivamente, es decir, son beneficiosos para la salud.
- Del ácido ARA (Araquidónico) se derivan Prostaglandinas de la Serie 2, y Troboxanos y Leucotrienos de la serie 4,

que son inflamatorias, pro-coagulantes y vasoconstrictoras, es decir perjudiciales para la salud.

- Del ácido EPA (Eicosapentanoico) se derivan Prostaglandinas de la serie 3 y Troboxanos y Leucotrienos de la serie 5, que al igual que los de la serie 1 tienen una acción antiinflamatoria, anticoagulante y antivasoconstrictora, es decir beneficiosos para la salud.

Basándonos en el estudio del metabolismo de AGPI, se deduce la gran importancia metabólica del equilibrio entre la síntesis de DGLA, ARA y EPA.

En la serie w-6, si bien el DGLA tiene propiedades beneficiosas, el metabolismo tiene una inercia hacia la síntesis de ARA, pues son muchos los factores que activan la 5-desaturasa. Por el contrario el metabolismo de los w-3 aumentará la síntesis de EPA. Si hay un desequilibrio que favorezca la síntesis de ARA sobre el EPA estamos en una situación metabólica con propiedades pro-inflamatorias.

2.1.3. Regulación del metabolismo de los AGPIs: Efecto de los AGPI sobre la síntesis y la oxidación de los ácidos grasos

Los ácidos grasos ω -3 procedentes de la dieta se distribuyen virtualmente por todas las células del organismo, intervienen en diferentes procesos fisiológicos y pueden ejercer efectos beneficiosos sobre varias enfermedades crónicas. Los mecanismos a través de los cuales ejercen estos efectos pueden ser diversos, ya que afectan a la composición y la función de la membrana plasmática de las células, modulan la síntesis de eicosanoides, la señalización celular y la expresión génica.

En la figura 10, aparecen representados de forma esquemática algunas de las principales vías en las que intervienen los ácidos grasos en la célula y los potenciales mecanismos a través de los que los ácidos grasos omega-3 regulan la expresión génica.

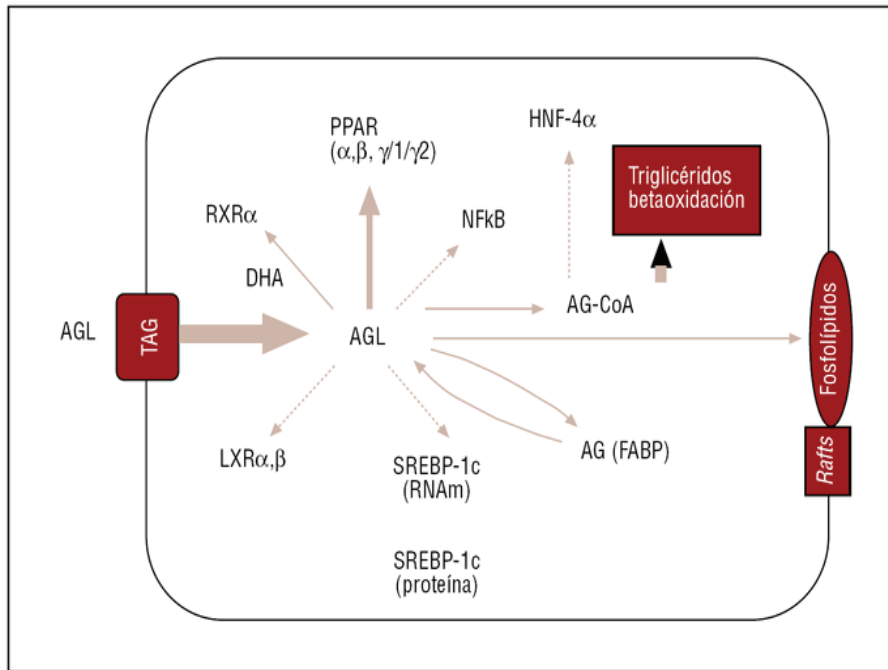


Figura 10. Vías en las que intervienen los ácidos grasos en la célula y potenciales mecanismos a través de los que los ácidos grasos omega-3 regulan la expresión génica. Los ácidos grasos libres (AGL) circulan en el plasma débilmente unidos a la albúmina y penetran en las células con ayuda de un transportador de ácidos grasos (TAG). Dentro de las células se unen a una proteína de unión a ácidos grasos (FABP, fatty acid-binding protein), pueden intercambiarse con los AG de los fosfolípidos de las membranas (en los lipid rafts o «balsas lipídicas»), y pueden ser activados al unirse a la coenzima A (AG-CoA) para sintetizar triglicéridos o bien para su catabolismo (betaoxidación). Los ácidos grasos ω-3 pueden activar factores de transcripción a los que se unen como ligandos (PPAR). El ácido docosahexaenoico (DHA) también puede unirse a RXR. Mediante flechas se indican los procesos de activación (flechas continuas) y de inhibición (flechas discontinuas).

En la actualidad se conoce que los AGPIs de la dieta inducen la expresión génica de enzimas responsables de la oxidación de ácidos grasos y reprimen la expresión de enzimas lipogénicas, a través de diferentes mecanismos:

- **AGPIs y proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP-1).** Las SREBPs (sterol regulatory element binding protein) son una familia de factores de transcripción, formada por tres miembros SREBP-1a, 1c y 2. SREBP-2 regula genes involucrados en el metabolismo del colesterol, mientras que SREBP-1a y 1c regulan genes involucrados en la lipogénesis. La SREBP-1 se sintetiza como una proteína precursora de 125 kDa unida al retículo endoplasmático. Por acción de la SCAP (SREBP cleavage activating protein; proteína que activa la ruptura de SREBP), se libera la proteína activa de 68 kDa. La SREBP-1 activa se traslada hacia el núcleo donde se une a elementos de respuesta a esteroides (SER, sterol regulatory elements) de genes que participan en el metabolismo de los lípidos. Recientemente se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales los AGPI regulan la lipogénesis a través de SREBP-1. El resultado es que dietas con alto contenido en AGPI favorecerán la disminución de SREBP-1 y como consecuencia disminuirán la lipogénesis.
- **AGPIs y receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).** Los PPAR (proliferator peroxisome activator receptor) son receptores nucleares que pertenecen a la familia de factores de transcripción involucrados en la

regulación de la homeostasis de los lípidos. Los PPARs presentan 3 isoformas (α , Δ y γ) y se activan por concentraciones micromolares de AGPIs, por eicosanoides derivados del ácido araquidónico y por medicamentos hipolipemiantes, como los fibratos y proliferadores de peroxisomas³⁷. Los AGPIs se unen con mayor afinidad a PPAR α . El PPAR α activado se une a elementos de respuesta para PPAR denominados PPER (elemento de respuesta para PPAR) que se encuentran en genes involucrados en el transporte y oxidación de lípidos, y en la termogénesis. Los AGPI w-3 son más potentes que los AGPI w-6 como activadores del PPAR in vivo. Los metabolitos de los AGPI como los eicosanoides o ácidos grasos oxidados son los más potentes activadores de PPAR debido probablemente a su elevada insaturación.³⁸ La activación de los PPARs por los AGPIs, particularmente por la familia w-3, puede explicar los efectos beneficiosos de w-3 en la disminución de triacilgliceroles debido a un aumento en la oxidación de ácidos grasos.

- **AGPIs y $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas ($\Delta 5D$ y $\Delta 6D$).** El ácido linoleico y el ácido α -linolénico, como ya se mencionó anteriormente, son convertidos a ácido araquidónico, ácido gamma-linolénico y ácido eicosapentanoico y docosa-hexaenoico.

La velocidad de conversión está determinada por la actividad de la $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ desaturasas. Estas dos desaturasas tienen la característica de que su expresión y actividad enzimática se reprime por AGPIs y se induce con insulina a través de SREBP-1, por PPARs, una dieta libre de grasa o que contenga AGMIIs como única fuente de grasas. La expresión génica de la $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ se induce en ratones transgénicos que sobreexpresan SREBP-1, como consecuencia de que la región promotora del gen $\Delta 6D$ contiene un elemento regulatorio de esteroides de unión a SREBP-1.³⁹

3. Fuentes de ácidos grasos ω -3

Las principales fuentes de alfa-linolénico son las nueces y, especialmente, los aceites vegetales de linaza, colza, cártamo, soja, onagra y lino.

Entre los aceites vegetales, el aceite de linaza es considerado como la fuente más rica de ALA (57% de los ácidos grasos totales). La semilla de colza, la soja, el germen de trigo y las nueces contienen entre un 7% y un 13% de ALA.

Algunos autores consideran a las verduras (por ejemplo, espinaca, lechuga) como una buena fuente de ALA, aunque su contenido graso es bastante bajo.

La carne de origen animal, particularmente la de rumiantes, y los productos lácteos también proporcionan ALA. Sin embargo, las técnicas agrícolas modernas han originado un descenso en el contenido de ácidos grasos ω -3 de la carne (especialmente cordero y ternera) debido al uso casi generalizado de concentrados de cereales ricos en ácidos grasos ω -6 para alimentar al ganado.⁴⁰

En cuanto al EPA y al DHA, las fuentes más ricas son los aceites de pescado. Hasta ahora la bibliografía nos indicaba que los pescados con mayor contenido de EPA y DHA son aquellos con mayor proporción de grasa en su composición, conocidos como pescados azules (sardina, atún caballa, salmón), mientras que a los pescados blancos (merluza, mero, lenguado, pescadilla) no se les consideraba como fuente de AGPI ω -3. En la Tabla 2 puede observarse el contenido de DHA y EPA de los principales pescados consumidos por la población española.⁴¹⁻⁴²

Alimento	EPA (20:5 n-3)	DHA (22:6 n-3)	EPA + DHA
Caballa	1,10	2,56	3,66
Sardina	0,62	1,12	1,74
Salmón	0,50	1,00	1,50
Atún	0,24	0,98	1,22
Trucha	0,07	0,82	0,89
Bacalao	0,23	0,47	0,70
Merluza	0,10	0,54	0,64
Pescadilla	0,10	0,54	0,64
Mero	0,20	0,41	0,61
Lenguado	0,22	0,28	0,50

Tabla 2. Contenido de ácidos grasos w-3 en pescados de consumo frecuente en España. (g por cada 100 g de porción comestible).

La alta presencia de los AGPI en los pescados no obedece a que sean capaces de generarlos a partir de otras grasas precursoras-básicamente del ácido linolénico- como tampoco lo es el organismo humano, sino porque se encuentran en las microalgas marinas (fitoplancton) que les sirven de alimento, estas algas son los únicos seres de la Naturaleza capaces de sintetizar AGPI directamente. La cadena trófica se encarga de hacérselos llegar, pasando por múltiples formas de la vida oceánica.

Las propiedades plásticas de los AGPI son ahora más explicables al considerar su origen. La mayor concentración de microalgas (Fig. 11) en la Tierra está en sus aguas mas frías, siendo los AGPI componentes de su membrana celular, lo que las

faculta para disfrutar de la necesaria elasticidad y permeabilidad que permita los intercambios con el medio exterior, aunque eso si, a muy bajas temperaturas. Algo parecido a lo que pasa en el sistema cardiovascular.

El alto contenido de DHA y EPA en el pescado es consecuencia del consumo de fitoplancton (rico en AGPI w-3), que contribuye a la adaptación de los peces a las aguas frías. El contenido de AGPI w-3 varía en función de la especie de pescado, su localización, la estación del año y la disponibilidad de fitoplancton.

Menos de un 10% del ácido alfa-linolénico ingerido en la dieta se convierte en el organismo en EPA (entre un 5 y un 10%) y DHA (2-5%)⁴³ quizá porque se utiliza para producir energía y es rápidamente metabolizado.^{44, 45} Por ello, para que EPA y DHA alcancen concentraciones adecuadas en las membranas celulares deben ser aportados al organismo de forma regular y en cantidades suficientes por una dieta rica en pescados y mariscos.

El contenido de EPA y DHA en distintos pescados y mariscos así como diferentes presentaciones comercializadas de ácidos grasos w-3 en cápsulas, se muestra en la Tabla 3. Puede observarse que hay importantes diferencias no sólo entre las

distintas especies (máximo en el salmón y la caballa, baja en el barbo y el bacalao), sino dentro de una misma especie, y que depende de su hábitat (Atlántico frente a Pacífico), del momento de la captura (Tabla 4 y 5) y de si son animales salvajes o proceden de una piscifactoría.

% DEL TOTAL DE ÁCIDOS GRASOS			
	Febrero	Abril	Agosto
EPA	10,4	9,6	7,7
DHA	12,6	16,7	15,4

Tabla 4. Modificaciones estacionales según la fecha de captura de los niveles de EPA y DHA en la pescadilla azul (*Micromesistius pontassou*).

% DEL TOTAL DE ÁCIDOS GRASOS			
	Golfo de México	Atlántico N.	Atlántico S.
EPA	13,55	14,59	19,06
DHA	5,31	7,45	7,80

Tabla 5. Modificaciones según el lugar de captura de los niveles de EPA y DHA en la pescadilla azul (*Micromesistius pontassou*).

Es de destacar el trabajo realizado por Soriguer⁴⁶ referente a la composición de ácidos grasos de diferentes especies de pescado consumidos en Andalucía (Tabla 6). En dicha Tabla se distingue entre Pijota (Hake o *Merluccius vulgaris*) y merluza es (Sea Pike o *Merluccius merluccius*).

También hay diferencias en las concentraciones de AGPI w-3 según la forma de preparación culinaria del pescado. En los pescados fritos (de restaurantes o de comida rápida) disminuye el contenido de AGPI w-3 y aumenta el cociente w-6/w-3 y el contenido en ácidos grasos trans.⁴⁷

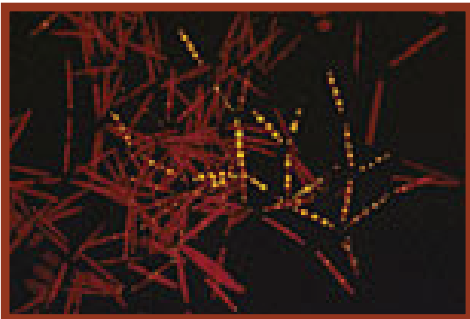


Figura 11. Microalgas⁴⁸ productoras de AGPI w-3. (amarillo).

Pescado	Contenido de EPA+DHA/28,7 g	Cantidad necesaria para aportar 1g /día de EPA+DHA
Sardinas	1-1,7	2-3
Trucha arco iris (salvaje)	1,0	3,0
de piscifactoría	0,85	3,5
Atún (fresco)	0,25-1,3	2,4-12
Atún blanco (envasado con agua)	0,74	4
Barbo	0,15-2	15-20
Bacalao	0,13-0,24	12,5-23
Caballa	0,35-1,55	2-8,5
Arenque	1,7-1,8	1,5-2
Platija	0,42	7
Lenguado	0,42	7
Ostra	0,45-1,15	2,5-6,5
Salmón	1,0-1,8	1,5-3,5
Gamba	0,25	11
Vieira	0,15	17,5
Almeja	0,24	12,5
Langosta	0,05-0,40	7,5-42,5
Cangrejo de Alaska	0,35	8,5
Cápsulas:		
Aceite hígado bacalao	0,19	5
Concentrado w3	0,5	2
Omacor®.	0,85	1

Tabla 3- Cantidades de EPA y DHA en pescados y aceites de pescados necesarias para aportar 1g/día de EPA+DHA⁴⁵

NOMBRE	W-3 (g/100 g)	W-6 (g/100 g)	Monoinsaturados (g/100 g)	Saturados (g/100 g)
Acedia	0,41	0,05	0,35	0,39
Anguila	0,71	0,61	3,93	2,23
Atún	0,21	0,04	0,23	0,34
Bacaladilla	0,24	0,02	0,08	0,13
Baila	0,28	0,04	0,20	0,27
Camarón	0,40	0,37	0,46	0,65
Choquito	0,68	0,07	0,30	0,49
Besugo	0,99	0,12	1,20	1,18
Boquerón	1,20	0,09	0,68	1,04
Breca	0,39	0,06	0,26	0,39
Caballa	1,41	0,21	1,82	1,88
Hurta	0,49	0,07	0,74	0,65
Cazón	0,18	0,03	0,15	0,18
Dorada	0,90	0,27	1,59	1,32
Gamba Blanca	0,19	0,01	0,13	0,16
Gambón	0,12	0,03	0,38	0,15
Obispo	0,10	0,06	0,07	0,13
Pez Espada	0,25	0,03	0,80	0,39
Platija	0,21	0,01	0,07	0,17
Carapello	0,19	0,05	0,12	0,18
Caballa	0,67	0,05	0,56	0,73
Langostino	0,14	0,05	0,11	0,14
Lenguado	0,26	0,05	0,23	0,30
Lubina	0,33	0,11	0,40	0,47
Merluza	0,21	0,02	0,24	0,21
Pijota	0,36	0,02	0,30	0,34
Rape	0,17	0,02	0,07	0,11
Tapaculos	0,51	0,03	0,25	0,43
Trucha	1,60	0,45	2,47	1,65
Rodaballo	0,25	0,03	0,16	0,19
Salmonete	1,22	0,15	1,65	1,48
Sargo	0,31	0,09	0,40	0,50

Tabla 6. Composición media de ácidos grasos w-3, w-6, monoinsaturados y saturados. Expresados en g/100g de músculo.

3.1 Modificaciones en la ingesta de ácidos grasos

El hombre primitivo, cuyos orígenes parecen ubicarse geográficamente en el cono sur africano, en la costa índica y en la zona litoral del Atlántico, se alimentó de pescados y mariscos, además de aves que, a su vez, encontraban su alimento en el mar. La presencia de omega-3 marino en su dieta habría hecho posible -según las tesis científicas- un mayor desarrollo cerebral de estos primeros homo sapiens. Por el contrario, otras especies que habitaban en las estepas del interior del continente y cuya dieta no incluía los nutrientes del pescado, no experimentaron igual desarrollo.

Es decir, que el hombre tras salir de un nicho ecológico muy reducido en las orillas del mar del este de África, alimentándose de peces, vegetales, animales salvajes y frutas (una alimentación rica en ácidos grasos w-3)⁴⁹ ha pasado a alimentarse de animales de granja criados con pienso, cereales y leguminosas cultivados, lácteos y alimentos procesados (una alimentación rica en w-6 y grasas saturadas) (Fig. 12). Un cambio brutal para una especie que no ha tenido tiempo de modificar su

información genética y que, por tanto, sigue necesitada de una ingesta alta de ω -3.⁵⁰

La forma más clara de verificar esta hipótesis sería estudiar la salud de una población que hubiera pasado rápidamente de un tipo de alimentación paleolítico a una alimentación cercana a la de cualquier país industrializado. McGrath-Hanna NK⁵¹ ha estudiado esta hipótesis mediante una revisión exhaustiva de los índices de revistas médicas en los últimos dieciséis años, con las palabras clave: ártico, circumpolar, dieta, omega-3, trastornos afectivos estacionales y suicidio. Además ha revisado los archivos de la Universidad de Alaska y Publicaciones no disponibles en formato electrónico. La conclusión a la que llegaron es que se observa un incremento notable de las enfermedades con sustrato inflamatorio en las poblaciones del círculo polar ártico cuya dieta ha pasado en pocos años de una ingesta muy alta en ácidos grasos ω -3 a una dieta occidentalizada.

Se ha calculado que en los últimos 150 años el cociente ω -6/ ω -3, que era de 1-1:1 en el hombre primitivo,⁵² ha aumentado de forma muy importante en los países occidentales. Así, este cociente se ha incrementado en Estados Unidos hasta un 20-30:1,

debido a que cada vez se consumen mayores cantidades de AGPI w-6 y de aceites vegetales (maíz, girasol, soja) ricos en ácido linoleico y se ingieren menores cantidades de EPA y DHA.⁵³ En Estados Unidos, el *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* (1994-1996, 1998) estimó que el consumo medio de EPA era de 0,03 g y el de DHA de 0,09 g en los adultos americanos.⁵⁴

Dada la limitada capacidad del organismo humano para sintetizar EPA y DHA a partir del ácido alfa-linolénico, es evidente que si queremos aumentar las concentraciones de AGPI n-3 en la población general es necesario incrementar la ingesta de aceites de pescado ricos en AGPI w-3 o suplementar el aporte dietético de ambos AGPI w-3.

El problema se acentúa si consideramos que los AGPI w-6 pueden competir con los AGPI w-3 por enzimas metabólicas comunes, lo que aumenta la producción de mediadores proagregantes, protrombóticos y proinflamatorios. De hecho, una ingesta abundante de ácido linoleico puede reducir la capacidad del organismo para convertir el ácido alfa-linolénico en DHA. Los AGPI w-3 y w-6 también compiten durante su incorporación (esterificación) en las fracciones lipídicas de la membrana

(fosfolípidos y triglicéridos), y los AGPI w-6 pueden contrarrestar los potenciales beneficios cardiovasculares de los AGPI w-3. Por ello, cuando se analiza el riesgo cardiovascular son importantes 2 cocientes^{18, 1}:

- el cociente w-3/w-6, ya que cuanto mayor sea este cociente tanto mayor es el beneficio cardiovascular observado; ésta es la razón por la que se recomienda indicar el valor de este cociente en los suplementos dietéticos.
- el cociente EPA/DHA²⁷.

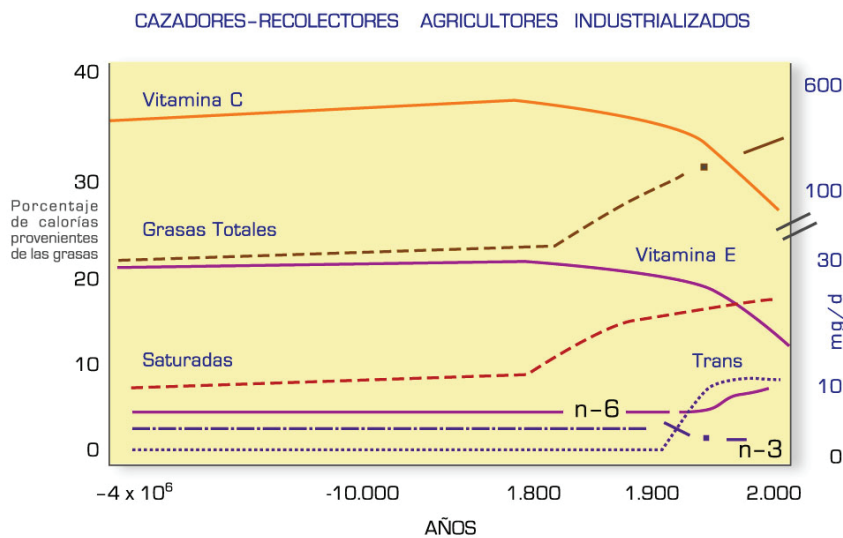


Figura 12. Evolución en la ingesta de ácidos grasos.

4. Ácidos grasos w-3 y enfermedad cardiovascular

Los AGPI w-3 no actúan sobre el aparato cardiovascular a través de un único mecanismo, sino que existe multitud de vías a través de las cuales ejercen un efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular (Tabla 7)⁵⁵

- Inhibición de la aparición de arritmias (efecto estabilizante de membranas)
- Disminución de la agregación plaquetaria (inhibición de tromboxano A2)
- Efectos globalmente favorables sobre el perfil lipídico (disminución de triglicéridos y colesterol VLDL, posible aumento de colesterol HDL)
- Actuación sobre la pared vascular
 - Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, selectina E y otras citocinas proinflamatorias)
 - Potenciación del efecto vasodilatador del óxido nítrico
 - Disminución de la concentración plasmática de proteína C reactiva. (evidencia indirecta de menor actividad inflamatoria subendotelial)
- Efecto hipotensor (efecto estabilizador endotelial, con aumento de la producción de óxido nítrico)

VLDL: proteínas de muy baja densidad; HDL: proteínas de alta densidad.

Tabla 7. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 procedentes del pescado.

4.1.Efecto antiarrítmico

Leaf y Kang han realizado numerosos experimentos en cultivos celulares y en modelos animales que indican que los AGPI w-3 previenen la aparición de arritmias. En un modelo animal en el que se inducían arritmias en perros mediante isquemia miocárdica, se comprobó que la infusión intravenosa de AGPI w-3 inhibía la aparición de éstas. Este efecto se observó separadamente para EPA, DHA y ácido alfa-linolénico.⁵⁶ Del mismo modo, en cultivos de células cardíacas murinas, la adición de EPA prevenía la aparición de arritmias inducidas al añadir ouabaína o calcio; esa protección se revertía al infundir un agente que retiraba los lípidos del medio.⁵⁷

Esto ha llevado a pensar que existe un efecto antiarrítmico de los AGPI w-3 que se produce fundamentalmente mediante la estabilización eléctrica de la membrana celular a través de dos mecanismos:

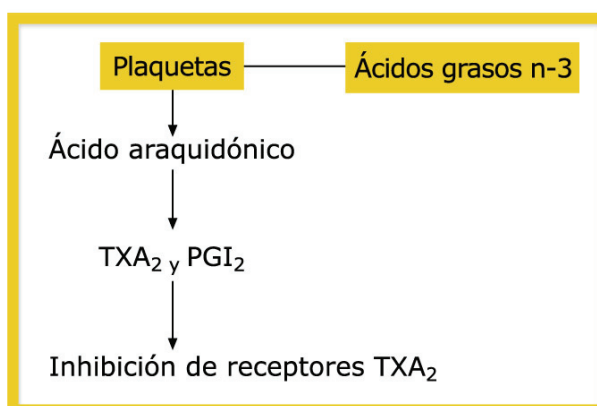
- hiperpolarización del potencial de membrana de reposo del miocito cardíaco.
- aumento del umbral de voltaje que provoca la apertura del canal rápido de sodio.

Conjuntamente, estos dos mecanismos harían que aumentase el período refractario de los miocitos y que el estímulo eléctrico deba ser al menos un 50% superior para provocar la despolarización celular.

4.2. Efecto antitrombótico

La trombosis es una de las principales complicaciones de la aterosclerosis, que puede llevar a la aparición de infarto de miocardio y otros síndromes coronarios agudos.

Los AGPI ω -3 inhiben la agregación plaquetaria, particularmente la inducida por colágeno,⁵⁸ y la producción de tromboxano A₂ (TXA₂), prolongando discretamente el tiempo de hemorragia cuando se administran en dosis > 3 g/día.



El DHA, aunque no es un inhibidor directo del ácido araquidónico, puede inhibir la agregación plaquetaria por reducir la afinidad del receptor TXA₂/PGI₂ (TP) por su ligando.⁵⁹ Los resultados sobre el efecto que los AGPI n-3 ejercen en los factores de la coagulación (VII y VIII, factor de Von Willebrand, betatromboglobulina y fibrinógeno)³⁶ son contradictorios, aunque parecen aumentar la actividad fibrinolítica y reducir las concentraciones plasmáticas del inhibidor 1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1). La relevancia clínica de los efectos antitrombóticos de los AGPI n-3 no está bien definida y no podemos afirmar que, en la dosis utilizada en el estudio GISSI-Prevenzione (1g/día), el potencial efecto antitrombótico de los AGPI w-3 contribuya al beneficio clínico observado en pacientes con infarto de miocardio previo.

4.3. Efecto sobre el perfil lipídico

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica reconocido por el National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel⁶⁰ y la European Society of Cardiology⁶¹

Un metanálisis de 17 estudios poblacionales prospectivos que incluían a 57.277 pacientes demostró, tras ajustar las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que un aumento de 1 mmol/l en las concentraciones de triglicéridos incrementaba el riesgo cardiovascular un 14% en varones y un 37% en mujeres,⁶² por lo que cabe esperar que su reducción también disminuya el riesgo cardiovascular. Por otro lado, la hipertrigliceridemia se asocia con frecuencia con diversas situaciones que aumentan la incidencia de enfermedades cardiovasculares, como la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), el síndrome metabólico, la hipertensión arterial o la obesidad. Además, los valores plasmáticos de triglicéridos > 1,5mmol/l se asocian con frecuencia con un aumento de la subfracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) más aterogénica.

En pacientes con hipertrigliceridemia familiar combinada, los AGPI n-3 de aceites de pescado en dosis altas (4 g/día) reducen de forma dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) entre un 15 y un 45%;^{63, 64} la hipertrigliceridemia posprandial es particularmente sensible, ya que disminuye significativamente incluso con dosis < 2g/día.³² Además, los AGPI

n-3 aumentan (2-8%) las concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que tiene un efecto cardioprotector adicional;⁵⁵ este aumento se realiza a expensas de la fracción de HDL2 y de la actividad de la enzima paraoxonasa, a la que se atribuye la actividad antioxidante de las HDL.

Esta disminución en las concentraciones de triglicéridos sería consecuencia de su capacidad para: *a)* reducir la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL, ya que el EPA y el DHA son malos sustratos para las enzimas que realizan la síntesis de triglicéridos e inhiben la esterificación de otros ácidos grasos necesarios para la síntesis de triglicéridos; *b)* aumentar la betaoxidación de los ácidos grasos por los peroxisomas hepáticos, disminuyendo de esta forma su disponibilidad para la síntesis de VLDL; *c)* inhibir la actividad de la enzima acil-CoA:1,2-diaglicerol aciltransferasa que interviene en la síntesis de triglicéridos, y *d)* inhibir la síntesis y la secreción de quilomicrones y acelerar la aclaración posprandial de los triglicéridos.⁴³⁻⁶⁵ Los AGPI w-3 también inhiben la actividad de la fosfatidil-transferasa implicada en la síntesis de la fosfatidilcolina, la glicerofosfato aciltransferasa mitocondrial y microsomal, la acetil coenzima A

carboxilasa, la ATP citratoliasa, la sintasa de ácidos grasos y la glucosa-6-fosfato deshidrogenada.⁵⁶

4.4 Efecto sobre el endotelio

La disfunción endotelial es uno de los primeros pasos en la génesis de la placa aterosclerótica. En pacientes hipercolesterolémicos, la administración de un suplemento de AGPI w-3 (EPA + DHA, 3 g/día) durante tres meses aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio, medida como respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo. Hay una buena correlación entre el aumento en las concentraciones de EPA en las membranas de los eritrocitos o el aumento en los valores plasmáticos de DHA y la mejoría de la disfunción endotelial.⁶⁶

Los AGPI w-3 pueden modular el proceso de aterogénesis actuando sobre la activación endotelial. De Caterina et al⁶⁷ observaron que la adición de DHA a cultivos de células endoteliales inhibía de manera significativa la aparición de fenómenos relacionados con la activación endotelial, como la expresión de algunas moléculas de adhesión (VCAM-1, selectina-E y otras citocinas) tras estímulos inflamatorios, así como la

adhesión de monocitos a células endoteliales en cultivo. Otro efecto de AGPI w-3 sobre el endotelio consiste en una potenciación del efecto vasodilatador del óxido nítrico al disminuir los valores de radicales libres de oxígeno, inhibidores de la síntesis de óxido nítrico.⁶⁸ Asimismo, se ha comprobado que existe una relación inversa entre las concentraciones de AGPI w-3 en las membranas de granulocitos y la concentración de proteína C reactiva en plasma, un marcador de inflamación sintetizado en el hígado como respuesta a citocinas producidas en la pared arterial.⁶⁹ Esto indica de manera indirecta una reducción de la actividad inflamatoria en el espacio subendotelial producida por los AGPI w-3.

4.5 Efecto sobre la presión arterial

Los AGPI w-3 producen una reducción dependiente de la dosis de la presión arterial (PA) cuya magnitud depende de los valores tensionales previos. En este sentido el DHA es más efectivo que el EPA.⁷⁰ En pacientes hipertensos tratados con dosis altas (3-6 g/día) de AGPI w-3 se observa una reducción de la PA sistólica (PAS)/diastólica (PAD) de 3,4-5,5/2,5-3,5 mmHg. En pacientes hipertensos con sobrepeso, el tratamiento con restricción dietética producía una reducción de la PA (5,5/2,2

mmHg) similar a la de la ingesta de una dieta rica en aceite de pescado (3,65 g/día; 6/3mmHg), pero inferior a la producida por ambas intervenciones (13/9,3 mmHg).⁷¹ Estas diferencias persistían tras ajustar la ingesta de otros nutrientes y la excreción renal de sodio y potasio.

En diversos estudios, incluidos algunos realizados con diseños experimentales en humanos, se ha observado un efecto hipotensor asociado al consumo de los AGPI w-3.⁷² Los mecanismos por los que se produce este descenso de la presión arterial pueden ser la vasodilatación dependiente del endotelio favorecida por estos ácidos grasos o el aumento de la compliancia arterial sistémica. El principal AGPI w-3 que produciría este efecto es el DHA.⁷³

4.6 Efectos antiinflamatorios

Los AGPI w-3 se incorporan en las membranas celulares y, aunque el EPA no puede reemplazar al ácido araquidónico (ARA) en la bicapa lipídica, sí puede actuar como un sustrato de las ciclo-oxigenasas y la lipooxigenasa, reduciendo la síntesis y las concentraciones plasmáticas de TX y prostaciclina de la serie 2 y los leucotrienos de la serie 4^{74, 75} que presentan acciones

proagregantes, vasoconstrictoras y proinflamatorias. Se observan resultados similares cuando se administran suplementos de aceite de pescado o se incluyen dos platos de pescado semanales en la dieta. El DHA también reduce la síntesis de leucotrieno B4. Por el contrario, los AGPI w-3 aumentan la producción de prostaglandina E3, TXA3 y leucotrieno B5, que tienen menos efectos proagregantes, quimiotácticos, activadores de neutrófilos y proinflamatorios que los de la prostaglandina E2, el TXA2 y el leucotrieno B4. Por tanto, el cociente EPA/ARA en el plasma y en la membrana celular es un marcador del equilibrio entre los eicosanoides antitrombóticos y trombogénicos.

Los AGPI w-3 reducen la expresión de moléculas de adhesión (vascular [VCAM-1], intercelular [ICAM-1], selectina E) y de las interleucinas (IL) 6 y 8 en respuesta a diversos estímulos (IL-1, IL-4, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], LDL oxidadas o endotoxinas bacterianas) y la adhesión de los monocitos humanos a células endoteliales estimulada por citocinas.⁷⁶ El EPA también disminuye la expresión de IL-1b inducida por la COX-2 en las células endoteliales. Además, al reducir la producción de TXA2 y PGE2, los AGPI w-3 también disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1b) y la expresión de factores de crecimiento (derivado de las

plaquetas [PDGF-B], de unión a heparina semejante al factor de crecimiento epidérmico [HB-EGF],⁷⁷ proteína quimiotáctica de monolitos (MCP-1), mieloperoxidasa, IL-10 y de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (NOS2), mientras que aumenta las concentraciones de peroxidasa en los monocitos.^{78, 79} Todos estos resultados indican que los AGPI n-3 inhiben la activación de los neutrófilos.

Los efectos hipolipidemiantes y antiinflamatorios de EPA y DHA podrían estar relacionados con su capacidad para actuar como ligandos de los receptores activados proliferadores de peroxisomas (PPAR- α), que regulan múltiples genes que participan en el metabolismo lipídico.⁸⁰ De hecho, los AGPI w-3 se unen en el dominio de unión de ligando del receptor PPAR- α . Estudios en modelos transgénicos han demostrado que se requieren PPAR- α para que los AGPI w-3 activen la expresión de algunas enzimas (acil-CoA oxidasa, citocromo P450-4A2), que participan en la oxidación de ácidos grasos.

La activación de PPAR- α ⁸¹ explicaría la menor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y un aumento en la apoptosis de los monocitos. Además de la familia de los PPAR, se han identificado otros muchos factores de transcripción que

podrían ser regulados por los AGPI n-3: el receptor X hepático (LXR tipo α y β), el factor de transcripción insulínico SREBP-1c, los receptores X retinoides (RXR- α), el factor nuclear hepático 4 α (HNF-4 α), AP-1 y kappa B (NF- κ B).^{58, 66, 82, 83} La reducción de la expresión de las moléculas de adhesión parece depender de vías intracelulares en las que interviene la proteincinasa B (PKB) y podría estar relacionada con la inhibición de NF- κ B.⁸⁴ De hecho, los AGPI n-3 previenen la fosforilación de la cinasa I κ B-alfa y la activación de NF- κ B a través de un mecanismo indirecto dependiente de receptores PPAR- α , ya que este efecto desaparece en animales deficientes en PPAR- α .^{68,76}

En una cohorte de 727 mujeres de 43-69 años del estudio Nurses' Health Study, la ingesta de AGPI n-3 se asociaba con una reducción en las concentraciones circulantes de diversas moléculas de adhesión (ICAMI, VCAM-I y E-selectina) y de proteína C reactiva (PCR), que actúan como marcadores proinflamatorios.⁸⁵

Más recientemente, el estudio DOIT (Diet and omega-3 Intervention Trial), realizado en 563 pacientes de edad avanzada con hiperlipidemia, demostró que el consumo de AGPI n-3 (2,4 g/día) reducía los valores circulantes de ICAM y

trombomodulina.⁸⁶ En los últimos años se han publicado numerosos trabajos en los que se describe el efecto beneficioso de los AGPI n-3 en diversas enfermedades inflamatorias (asma, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, nefropatía por inmunoglobulina A), diversos tipos de cáncer (mama, ovario, endo-metrial, colorrectal, melanoma, próstata, renal), psoriasis y osteoporosis. Los resultados son, en muchos casos, esperanzadores, pero en ocasiones contradictorios. Sin embargo, no disponemos de estudios controlados que incluyan un número de pacientes y un seguimiento adecuados, ni de estudios comparativos frente a otros tratamientos estándar que nos permitan conocer la eficacia de los AGPI w-3 en estas enfermedades.

4.7 Otros efectos

4.7.1 Ácidos grasos poliinsaturados en la nutrición materna

El crecimiento y el desarrollo del feto dependen del aporte materno de AGPIs. Existen trabajos que establecen una asociación entre menor ingestión de vitaminas y AGPIs y mayor incidencia de recién nacidos de bajo peso. Otros trabajos establecen una correlación entre nutrición materna durante el

tercer trimestre y los lípidos séricos de los recién nacidos. Estos resultados nos indican la necesidad de establecer una adecuada ingesta de AGPIs desde las primeras etapas del embarazo y durante la lactancia con la finalidad de lograr una buena transferencia de ácidos grasos al feto, a través de la placenta y al recién nacido a través de la leche humana. Debido a que la composición de los ácidos grasos de la leche se modifica con la dieta materna, se han observado incrementos de DHA en la leche de madres suplementadas con este ácido graso y se ha demostrado que el consumo de DHA durante el embarazo es importante para el desarrollo mental de los niños. Los hijos de madres que han suplementado su dieta con aceite de pescado (rico en DHA) durante el embarazo y la lactancia tienen mejores resultados en diferentes pruebas cognitivas que el grupo suplementado con aceite de maíz, que es rico en ácido linoleico.⁸⁷

Además de las propiedades ya citadas de los AGPI w-3 como su influencia en la estabilidad, fluidez y estructura de las membranas celulares, la secreción y concentración de hormonas, la expresión de neuropéptidos, la regulación de los sistemas de neurotransmisión, en esta etapa de la vida son de gran importancia la neuroprotección contra la apoptosis neuronal o la protección de la estructura y función de la retina y en

consecuencia de la agudeza visual, así como del desarrollo de la función cognitiva y la conducta.^{88, 89} En la Tabla 7, se resumen las propiedades de los AGPI w-3 en la estructura y función cerebral y retiniana en el desarrollo del feto.⁹⁰⁻⁹²

1. Favorecen la fluidez, la estabilidad y la función de las membranas celulares y del cerebro y la retina.
2. Estimulan la expansión de la membrana celular, actuando sobre la sintaxiana-
3. Estimulan las proteínas de membrana: receptores, canales iónicos, enzimas.
4. Regulan vías de señales de transducción.
5. Modulan la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y colinérgica.
6. Influyen en la expresión de genes.
7. Estimulan la plasticidad sináptica.
8. Estimulan la función de conos y bastones.
9. Favorecen el neurodesarrollo y la función cerebral y visual.
10. Inhiben la apoptosis neuronal. Inhiben la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo.

Tabla 7. Beneficios de las dietas ricas en DHA y ALA en la estructura y función cerebral y retiniana.

Durante el embarazo y los dos primeros años de vida, se produce una rápida incorporación del DHA tanto en la materia gris cerebral como en la retina convirtiéndose por tanto en un constituyente mayoritario de las membranas celulares del cerebro y la retina. Al término de la gestación, alcanza ya el ~ 9% del total de los ácidos grasos y se incrementa un ~6% entre el

nacimiento y los 20 años, representado en el adulto del 10-20% del total de los ácidos grasos del córtex cerebral según estudios postmortem.^{91, 93, 94} Aproximadamente el 30-40% del total de los fosfolípidos son moléculas de DHA en membranas de los conos en crecimiento, sinaptosomas, astrocitos, mielina, microsomas y mitocondrias. Un 2-8% del DHA cerebral es reemplazado diariamente.⁹¹ Los fosfolípidos de las membranas actúan como reservorios de mensajeros lipídicos como el ácido araquidónico y el DHA. Es imprescindible una óptima concentración de DHA durante el *growth spurt* cerebral para una adecuada función cerebral del niño al adulto.^{91-93, 95}

4.7.2 AGPIs en los recién nacidos

Los ácidos grasos w-3 y w-6 son básicos para el desarrollo cerebral fetal y cognitivo del recién nacido, ya que los fosfolípidos que integran las membranas celulares del sistema nervioso contienen grandes cantidades de AGPIs. El DHA y el ARA son los principales componentes del cerebro, ya que se encuentran en más del 30% de los ácidos grasos que forman los fosfolípidos de las membranas. Los bastones de la retina tienen más del 50% de la familia de omega-3, principalmente DHA.

Los recién nacidos tienen una limitada capacidad para elongar y desaturar el AL y ALN, para producir ARA y DHA respectivamente.⁹⁶ Así la síntesis fetal o del recién nacido es insuficiente para proporcionar las cantidades requeridas de AGPIs para las diversas funciones, por lo que los recién nacidos dependen de la presencia de estos ácidos grasos en su dieta. La leche materna es la fuente principal de estos ácidos grasos ya que aportan AL, ALN, ARA y DHA.⁹⁷ La acumulación de AGPIs en el feto tiene lugar principalmente durante el último trimestre del embarazo. Por ello el recién nacido pretérmino tiene una vulnerabilidad especial para la deficiencia de AGPIs, debido a falta de reservas de tejido adiposo al nacer y de la inmadurez metabólica para elongar y desaturar el AL y el ALN, y necesita una fuente de AGIs, que deberán ser proporcionados por la leche materna o por fórmulas suplementadas con AGPIs. Diferentes trabajos nos indican que los grupos de niños alimentados con leche materna (rica en DHA) tienen mejores resultados en pruebas psicométricas y mayores niveles de DHA en la corteza cerebral que los alimentados con fórmula láctea.⁹⁸

4.7.3 AGPIs y leptina

La leptina se ha postulado recientemente como un factor de riesgo cardiovascular, independientemente de su relación con el grado de obesidad.⁹⁹

En un estudio en el que se evaluó la relación entre los valores de leptina y el tipo de dieta se observó que aquellos individuos con una dieta rica en pescado presentaban valores plasmáticos de leptina significativamente inferiores a los de aquellos que consumían preferentemente vegetales.⁹⁹

5. Recomendaciones dietéticas AGPI w-3

En el año 2002 el Instituto de Medicina (IOM)¹⁰¹ emitió un informe en el que se comunicaba que no existían datos científicos suficientes para establecer ingestas adecuadas ni ingestas de referencia (DRI) para EPA ó DHA. Desde entonces han surgido nuevas evidencias que justifican la reevaluación de los resultados sobre los efectos de EPA y DHA sobre la salud, ya que los efectos saludables derivados del consumo o la suplementación con AGPI w-3 han recibido en las últimas dos décadas mucha atención por parte de la comunidad científica y en particular los trabajos relacionados con reducir el riesgo de enfermedades crónicas.

La Pùblicacon del informe del IOM, origino que se estableciese en el aõo 2005 una Guía dietética para los Americanos.¹⁰²

Los resultados de los estudios epidemiológicos y de intervencion indican que el consumo de ácidos grasos w-3 puede afectar favorablemente a la salud cardiovascular; incluso una ingesta pequeña de pescado (una vez por semana) puede reducir el riesgo de ECV.^{103, 104}

Las estimaciones realizadas sobre la ingesta de ácidos grasos w-3 se basan principalmente en los datos sobre consumo de alimentos y los análisis químicos de las dietas. El consumo aproximado de ácido alfa-linolénico en los países europeos oscila entre 0,6 y 2,5 gramos/día.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Sin embargo, hay pocos datos disponibles de la ingesta de DHA y EPA en Europa como consecuencia de la escasez de datos fiables de consumo de alimentos. Un cálculo aproximado del consumo de ácidos grasos w-3 en Europa propuesto por Sanders⁸⁵ es de 0,1 a 0,5 g/día. Estas cifras son elevadas en comparación con la ingesta de DHA y EPA estimada en Estados Unidos⁵³ (0,1-0,2 g/día), pero reducidas con respecto a los datos de ingesta estimados en Japón (hasta 2 g/día) donde el pescado es uno de los alimentos más consumidos.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones el Technical Committee on Dietary Lipids of the International Life Sciences Institute (ILSI) North America ha realizado un workshop¹⁰⁸ en Washington en junio del 2008 para estudiar y evaluar los procesos que han guiado la elaboración de las ingestas de referencia DRI para AGPI w-3 en el año 2002, y considerar si existen fundamentos específicos que justifiquen la reconsideración de DRI para EPA+DHA en las principales enfermedades crónicas de Estados Unidos como enfermedades cardiovasculares, cáncer y deterioro cognitivo. Los participantes de este Workshop han concluido:

1. Que existen evidencias desde múltiples trabajos científicos que demuestran una clara relación inversa entre ingesta de EPA+DHA y riesgo de enfermedades cardiovasculares mortales y posiblemente no mortales, proporcionando evidencias que apoyan las DRI para EPA+DHA entre 250 y 500 mg/día.
2. Debido a la baja conversión del ácido alfa linolénico (ALA) de la dieta en EPA y DHA, los niveles protectores de EPA y DHA en los tejidos solo pueden

alcanzarse con la ingesta mediante el consumo directo de estos ácidos grasos.

3. Las evidencias sobre los efectos beneficiosos de EPA+DHA sobre el deterioro cognitivo no son suficientes para recomendar un nivel de ingesta diferente al recomendado para la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares.
4. El consumo de EPA+DHA parece no reducir el riesgo de cáncer.
5. No existen evidencias de que las ingestas de EPA+DHA en los rangos recomendados sean peligrosas.

A continuación se muestran las diferentes recomendaciones de ingesta para AGPI w-3 que han sido indicadas por diferentes organizaciones mundiales.

- **La Sociedad Americana del Corazón ("AHA")**¹⁰⁹ en sus nuevas recomendaciones basadas en la evidencia obtenida en los estudios epidemiológicos y de intervención^{36, 110} aconseja:

- Las personas adultas han de consumir pescado al menos dos veces por semana, en pacientes con enfermedad coronaria las recomendaciones de consumo son de 1 gramo diario de EPA+DHA procedente de aceites de pescado o suplemento, y para pacientes con hipertrigliceridemia se recomienda el suplemento de 2 a 4 gramos diarios de EPA + DHA a fin de disminuir en un 20-40% los niveles de triglicéridos del plasma.¹¹¹
- Para los individuos que no comen pescado o tienen limitado acceso a distintos tipos de pescado o no pueden pagarlo, se deben utilizar suplementos de aceite de pescado a fin de alcanzar aproximadamente 1 g/día de AGPI n-3.
- Sin embargo, **la FDA** no recomienda dosis > 3g/día de EPA y DHA y aconseja a la industria que comercializa suplementos dietéticos que no recomienden la ingesta de dosis > 2g/día.¹¹²

- **La Organización para Agricultura y Alimentación y la Organización Mundial de la Salud** en su informe del año 2003 sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas recomiendan una ingesta de grasas saturadas menor al 10% y de grasa monoinsaturada del 15 al 30% de la energía total. Además, los ácidos grasos poliinsaturados totales han de representar un 6-10% y los ácidos grasos ω -3 en particular un 1-2% de la energía total.¹¹³ La relación ω -6: ω -3 debe ser de 5:1 y 10:1 y advierte la necesidad de consumir alimentos ricos en ω -3. La ingesta de EPA + DHA en individuos sanos sea de 0,3-0,5 g/día y la de alfa linolénico de 0,8-1,1 g/día.
- **La OTAN:** La North Atlantic Treaty Organisation Advance Workshop¹¹⁴ aconseja que: La cantidad de EPA y DHA debiera ser de: 0.8g/día ó el 0.27% de las Kcal ingeridas.
- **Japón:** Establece una relación de ω -6: ω -3 que debe estar comprendida entre 4:1 a 2:1.
- **La National Nutrition Council-Scandinavia:** Recomienda un consumo de EPA y DHA de 1,2 g./día,

- **The National Health and Medical Research Council de Australia,**¹¹⁵ recomienda una ingesta diaria de AGPI ω -3, para hombres de 610 mg y para mujeres 430 mg.
- **Canadá**¹¹⁶ Establece una relación entre ω -6: ω -3 que debe ser de: 4:1 a 10:1 y la cantidad aconsejada de EPA y DHA debera ser: 1,2 g./día.
- **La British Nutrition Foundation:** Recomiendan un consumo diario de 1,2 g de AGPI ω -3.
- **El Departamento de Salud Británico**¹¹⁷ Entre sus recomendaciones establecen que la cantidad de EPA y DHA deberá ser de 1,5 g./semana.
- **La Fundación Alemana del Corazón.** El Grupo de trabajo para el estudio de AGPI ω -3, recomiendan una dosis diaria de ω -3 de 0,3g .
- **La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria** recomienda 2,2g (2g ALA + 0,2g DHA)¹¹⁸, en otros términos también establecen que la cantidad de ALA debe ser del 0,5-1% de las calorías totales y del 0,2-

0,5% de EPA+DHA, con una relación w-6/w-3 de 4 a 10.^{119, 120}

- **Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología** recomiendan la ingesta de 1g diario de AGPI w-3 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, y la clasifican como una recomendación de clase tipo I.⁵²

Organización	Año	Recomendación
Conferencia Eurodieta ¹²¹	2000	200 mg/día
Agencia Francesa de Seguridad alimentaria de los alimentos y Centro Nacional de Investigaciones Científicas(Francia) ¹²²	2001	500 mg/día
Comité Científico Asesor sobre Nutrición de Inglaterra ¹²³	2004	Tomar pescado 2 veces semana, 1 ración de pescado graso
La Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) ¹²⁴	2004	500 mg/día
Departamento de Salud de Australia y Nueva Zelanda ¹²⁵	2005	442 mg/día para hombre, 318 mg/día para mujer*
Sociedad Americana del Corazón (AHA) ¹⁰⁹	2006	Tomar pescado 2 veces semana, preferentemente pescado graso
Consejo de Salud de Bélgica ¹²⁶	2006	Mínimo de 0,3% de las calorías (~667mg/día)
Sociedad de Dietistas de Canadá ¹²⁷	2007	Tomar pescado 2 veces semana, ambas raciones pescado graso o 500mg/día.
Consejo de Salud de Holanda ¹²⁸	2006	Tomar pescado/2 veces semana, 1 ración de pescado graso, para alcanzar DRI de 450 mg de AGPI w-3

*Las recomendaciones de Australia y Nueva Zelanda son para EPA+DHA+ DPA.

Tabla 8: Se resumen las principales recomendaciones de ingesta de pescado y/o EPA +DHA para adultos sanos realizadas por diferentes gobiernos y organizaciones de la salud.

5.1 Recomendaciones y guías prácticas de ingesta materna de AGPI ω -3 durante el embarazo y lactancia

Una mención aparte requieren por su importancia las recomendaciones de AGPI ω -3 en el embarazo y la lactancia.

Durante el embarazo, el aporte de nutrientes al feto, procede íntegramente de la madre y durante el periodo de lactancia la leche materna es el alimento prioritario. Por ello es necesario establecer recomendaciones y guías basadas en la evidencia científica para que el contenido de energía y nutrientes sea el más adecuado para la salud de la mujer y para la salud y desarrollo del feto y el lactante (Tabla 9).

El feto, el neonato y el lactante deben recibir en su alimentación una cantidad suficiente de ácidos grasos ya que estos en particular los AGPIs influyen manifiestamente en su crecimiento, maduración y desarrollo en especial del cerebro y la retina.

La evidencia científica ha puesto de manifiesto en los últimos años que:

- Las necesidades de energía durante el embarazo experimentan un incremento modesto del orden de 90 kcal/día en el primer trimestre y 285 kcal en el tercer trimestre. Esto se logra con un pequeño incremento en el consumo de una dieta balanceada.
- La ingesta de ácidos grasos saturados, Monoinsaturados y AGPI durante el embarazo no requiere cambios, pero si la de los LCAGPIs ω -3, cuyas necesidades están aumentadas en especial en el tercer trimestre. Por ello, se recomienda suplementar a las mujeres embarazadas con ≥ 200 mg de DHA/día.

El consumo de 1-2 raciones de pescado/semana incluidos los pescados azules pueden ser suficientes.

Debe hacerse atención especial a los contaminantes bioacumulativos (metilmercurio, dioxinas, bifenoles, policlorinados) presentes sobre todo en los pescados grandes, depredadores y de vida larga. Aguja, lucio, pez espada y tiburón, son ejemplos de alto contenido de metil mercurio y el

arenque y salmón en dioxinas y bifenoles policlorinados. Estos contaminantes, sobre todo el metilmercurio tiene un efecto tóxico sobre el cerebro.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria afirma que la mujer embarazada que consume dos raciones/semana de pescado, raramente puede exceder los límites provisionales tolerables de contaminantes. En apoyo al consumo de pescado o sus aceites está el hecho de que estudios de cohortes en Europa y USA relacionan este consumo durante el embarazo con mayor cociente de inteligencia verbal, conducta prosocial, desarrollo motor fino, comunicación y desarrollo social en los lactantes y que estos beneficios del aporte de AGPIs ω -3 parecen sobrepasar las desventajas potenciales de la ingesta de contaminantes.

Por ello la Comisión Europea (proyectos de investigación: Perinatal Lipid Metabolism (Perilip) y Early Nutrition Programming (Earnest), la Child Health Foundation, el Diabetic Pregnancy Study Group, la World Association of Perinatal Medicine, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, la International Federation of Placenta

Associations, la International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, el Perinatal Lipid Intake Working Group, de la Early Nutrition Academy establecen por consenso recomendaciones.^{129, 130}

1. La ingesta de grasa de la mujer embarazada y lactante, como proporción de la ingesta de energía, debe ser la misma que la recomendada para la población general.

2. Durante el periodo fetal y postnatal temprano, el DHA debe ser depositado en cantidades adecuadas en el cerebro y otros tejidos. Varios estudios han demostrado una asociación entre la ingesta materna de pescados grasos o aceites de pescado que proporcionan LCAGPI w-3 durante el embarazo y/o lactancia y el desarrollo visual y cognitivo y otros aspectos funcionales de los lactantes. En consecuencia las mujeres embarazadas y lactantes deben alcanzar una ingesta dietética de LCAGPI w-3 que aporte al menos 200 mg/día de DHA. Ingestas de más de 1 g/día de DHA o 2,7 g/día de LCAGPI w-3 utilizados en ensayos randomizados, no han evidenciado efectos adversos significativos.

3. Mujeres en edad fértil deben cumplir las recomendaciones de ingesta de DHA, consumiendo 1-2 raciones de pescado/semana, incluyendo pescados azules, como buena fuente de LCAGPI w-3. Esta ingesta de pescado azul, raramente excede la ingesta tolerable de contaminantes ambientales. Los pescados deben ser seleccionados de un amplio rango de especies, sin preferencia por grandes depredadores ya que están más contaminados con metilmercurio.

4. La ingesta del precursor ácido w-linolénico es mucho menos efectiva con respecto al DHA en su deposición en el cerebro fetal que la ingesta del DHA preformado.

5. No hay evidencia de que en mujeres edad fértil, donde la ingesta de ácido linoleico es adecuado, se necesite un aporte dietético adicional de ácido araquidónico.

6. Algunos estudios han evidenciado que la ingesta materna de pescado, aceites de pescado o LCAGPI w-3, aumente ligeramente la duración del embarazo, un ligero mayor peso al nacer y un riesgo reducido de parto pretérmino. La importancia clínica de estos efectos con respecto a la salud del lactante no han sido totalmente demostrados.

Debe realizarse una valoración de las insuficiencias dietéticas durante el embarazo, principalmente durante el primer trimestre. Si se detectan más hábitos dietéticos por debajo de los deseados, debe ofrecerse un consejo dietético no sólo durante el embarazo sino también en la lactancia.

Tabla 9. Recomendaciones dietéticas en el embarazo lactancia.

Si llevamos a cabo una comparación entre las recomendaciones de consumo de AGPI ω -3 procedentes de las diferentes sociedades científicas y organizaciones relacionadas con el campo de la nutrición y los datos de ingesta disponibles, los resultados nos indican que el consumo de ácidos grasos ω -3 es generalmente bajo.

En el caso de las mujeres embarazadas a pesar de la importancia del aporte materno de DHA al cerebro fetal, existe una gran variabilidad en la cantidad consumida, encontrándose de variaciones que van de < 100 mg a 1000 mg/día. Se comprueba que es baja especialmente en las mujeres que consumen pocos productos del mar, en las que consumen muchos ácidos grasos ω -6 o en las vegetarianas^{131, 132} (Tabla 10).

PAÍS	Mg/día DHA
Dieta predominante omnívora	
USA	~ 100
Noruega	~ 200
Reino Unido	~ 220
Canadá	~ 160
Dieta predominantemente marina (pescado y/o suplemento aceite de pescado)	~ 500 -1000
Dieta predominante vegetariana	10 – 30

Tabla 10. Variación en la ingesta de DHA de las madres embarazadas.

De ello se deduce que sería necesario un aumento considerable en el consumo de pescado para poder alcanzar las cantidades mínimas recomendadas de EPA y DHA.

La nutrigenómica está aportando el conocimiento necesario para comprender la incidencia de los AGPI de la dieta en la expresión génica de proteínas reguladoras del ciclo celular, de la respuesta inmune y de la neurotransmisión. Concretamente, las rutas de la expresión génica de dichas proteínas reguladoras están afectadas por procesos de oxidación-reducción en cuyo equilibrio intervienen los AGPI ω -6 y ω -3, así como ciertos oxidantes fotoquímicos. El exceso de ω -6 sobre ω -3 desplaza el equilibrio redox celular y provoca alteraciones en la expresión de importantes proteínas reguladoras y, como consecuencia desordenes en los procesos por ellas modulados, que contribuyen al desencadenamiento de enfermedades tumorales, cardiovasculares, inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas.

6. Relación entre el consumo de pescado, la ingesta de mercurio y el riesgo cardiovascular

En esta última década se han publicado diferentes trabajos relacionados con el consumo de pescado y su riesgo potencial para la salud como consecuencia de la toxicidad de sus contaminantes químicos, principalmente metil mercurio aunque también pueden contener otros contaminantes como dioxinas y bifenilos éteres policlorurados.

El mercurio en su forma inorgánica apenas se absorbe después de su ingestión. Desde la atmósfera se asienta en el agua y en el suelo donde puede fluir al agua de lagos y océanos. Una vez en el agua, los microorganismos pueden transformarlo a metil mercurio una forma altamente tóxica que se acumula en los peces y los mariscos y animales que se alimentan de peces.

En contraste con el mercurio inorgánico, el metil mercurio se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y es activamente transportado a diferentes tejidos del pescado concentrándose el mercurio en su materia grasa y otros tejidos comestibles. De esta forma el metil mercurio se bioacumula en la cadena

alimenticia acuática. Los peces y los mariscos son las principales fuentes de exposición de mercurio metálico en los seres humanos. El metil mercurio se acumula en algunos tipos de pescados y mariscos más que en otros. Los niveles de metil mercurio en los peces y los mariscos dependen de lo que comen, cuánto tiempo viven y cuán avanzados estén en la cadena alimenticia. Grandes predadores como tiburón, pez sierra, etc..., tienen en su organismo mayores concentraciones de metil mercurio que especies pequeñas o con una vida corta como marisco, salmón.¹³³

En las Tabla 11 se exponen las especies de mayor y menor contenido en mercurio expresado en partes por millón (ppm) según informe de la FDA actualizado a febrero 2006.

ESPECIES	Elevada Concentración Mercurio (ppm)			
	Media	Minimo	Maximo	Muestras
Caballa	0,730	0,230	1,670	213
Tiburón	0,988	ND	4,540	351
Pez Espada	0,976	ND	3,220	618
Tilefish	1,450	0,650	3,730	60
ESPECIES	Baja Concentración Mercurio (ppm)			
	Media	Minimo	Maximo	Muestras
Anchoas	0,043	N/A	0,340	40
Bagre	0,049	ND	0,314	23
Bacalao	0,095	0,087	0,420	39
Cangrejo	0,060	0,030	0,610	63
Corvina	0,072	0,073	0,148	35
Platija	0,045	0,035	0,180	23
Pescadilla	0,031	0,041	0,041	4
Merluza	0,014	ND	0,048	9
Arenque	0,044	N/A	0,135	38
Langosta	0,09	0,14	0,27	9
Caballa	0,050	N/A	0,160	80
Salmonete	0,046	N/A	0,130	191
Ostra	0,013	ND	0,250	38
Abadejo	0,041	ND	0,780	62
Salmón	0,014	ND	0,190	34
Sardina	0,016	0,013	0,035	29
Calamar	0,070	N/A	0,400	200
TILAPIA *	0,010	ND	0,070	9
Trucha	0,072	0,025	0,678	34
Atun Lata	0,118	0,075	0,852	347

ppm: parte por millón; ND :no detectable; NA :no disponible.

Tabla 11. Especies con elevada y baja concentración de Mercurio.º

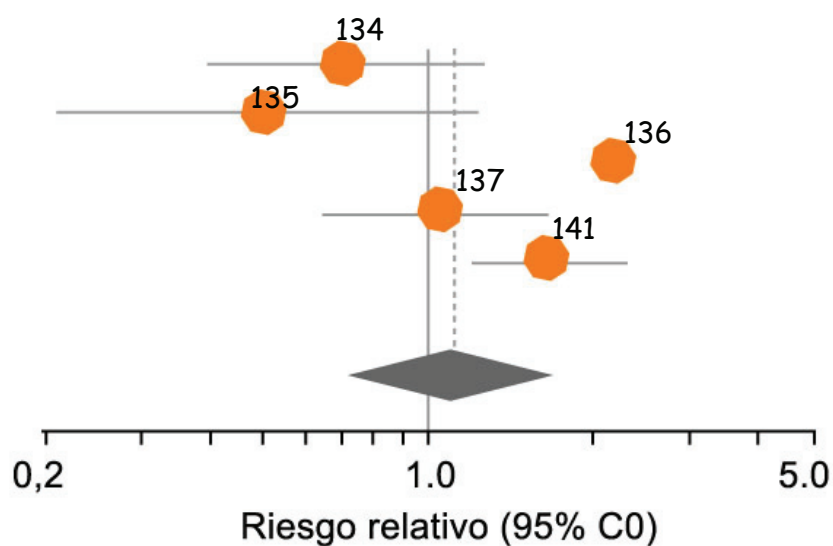
En el adulto los efectos sobre la salud de elevadas exposiciones al mercurio incluyen parestesias, ataxia y

anormalidades sensoriales y las consecuencias en el feto se manifiestan como retraso en el desarrollo neuromuscular y cognitivo. Esta toxicidad está relacionada con la unión del metilmercurio a los grupos sulfidrilo de enzimas, canales de iones, y receptores, y como consecuencia de esta unión, se inhiben los sistemas antioxidantes, produciéndose un incremento de radicales libres y especies reactivas de oxígeno. Los efectos sobre la salud de la exposición crónica y de niveles bajos de metilmercurio como puede ser el consumo de pescado, todavía no han sido estudiados en profundidad.

En relación con la enfermedad cardiovascular, diferentes estudios¹³⁴⁻¹³⁷ han evaluado la relación entre la incidencia de ECV y exposición al mercurio en la Figura 13 se muestra el Riesgo relativo y los Intervalos de confianza 95% de los estudios mencionados. En dos estudios realizados en Suecia, los niveles de mercurio más altos se asociaron hacia un menor riesgo,^{134, 135} pero los resultados pueden haber sido limitados por un número relativamente pequeño de eventos. En dos grandes estudios europeos, se encontraron asociaciones positivas entre niveles de mercurio y riesgo de ECV.¹³⁶ En USA, en un estudio realizado con un número elevado de pacientes no se observó ninguna asociación,¹³⁷ pero la mayoría de los participantes eran dentistas,

los cuales tienen una exposición ocupacional al mercurio inorgánico, que puede ser menos tóxico que el metilmercurio en pescado.¹³⁸⁻¹⁴⁰

El riesgo relativo combinado e IC del 95% fue 1,12 (IC del 95% , 0.71-1.75, P=.62), con una heterogeneidad significativa entre los estudios (P= .008).



Fuente	Diseño Estudio	Nº de Eventos	Riesgo Relativo (IC 95%)
Ahlqwist ¹³⁴ et al	Prospectivo	87	0,71 (0,4-1,26)
Hallgren ¹³⁵ et al	Prospectivo	78	0,51 (0,21-1,24)
Guallar ¹³⁶ et al	Retrospectivo	684	2,16 (1,09-4,29)
Yoshizawa ¹³⁷	Prospectivo	470	1,03 (0,65-1,65)
Virtanen ¹⁴¹	Prospectivo	282	1,66 (1,2-2,29)
Media		1,12 (0,71-1,75)	

Figura 13. Riesgo de incidencia de Enfermedad Cardiovascular con exposición a niveles elevados de mercurio.

Recientemente, se ha observado que el contenido en mercurio del pescado puede tener un papel antagonista de la prevención de los eventos cardiovasculares. Los AGPI w-3 EPA y DHA tienen una alta afinidad por el metil mercurio. Un mecanismo adicional que puede enmascarar la relación protectora entre el consumo de AGPI w-3 y la enfermedad coronaria es la cantidad de mercurio acumulado en el pescado.¹⁴¹

Dos estudios recientemente Públicos han valorado la relación entre la ingesta de mercurio y el riesgo de enfermedad coronaria, aunque con resultados contradictorios. En el estudio EURAMIC, un estudio de casos y controles, se ha encontrado una asociación positiva independiente y gradual entre las concentraciones de mercurio en las uñas de los sujetos del estudio y el riesgo de infarto de miocardio. Además, el mercurio enmascaraba una relación inversa entre los valores de DHA en

tejido adiposo y el riesgo de infarto de miocardio, que sólo se hacía evidente tras ajustar por los valores de mercurio.¹³⁶ Por otro lado, en el "Health Professionals Follow-up Study", mediante un estudio de casos y controles anidados, no se ha encontrado relación entre las concentraciones de mercurio en uñas y el riesgo de enfermedad coronaria.¹³⁷ Por tanto, aunque en ambos estudios se encuentra una correlación positiva entre el consumo de pescado y los valores de mercurio, no queda completamente claro que esto comporte siempre una atenuación del beneficio otorgado por los AGPI w-3 y el riesgo de enfermedad coronaria.

El estudio realizado en Finlandia⁵⁹, donde la concentración de mercurio en el agua es elevada y, por tanto, el pescado puede tener un alto contenido en mercurio, se observó que la asociación entre la concentración de AGPI w-3 en plasma y la aparición de acontecimientos coronarios se modificaba en función de la cantidad de mercurio presente en el pelo de los individuos, utilizado como marcador bioquímico de exposición.

La comparación entre aquellos sujetos en el quintil superior de AGPI w-3 en plasma y menos de 2 $\mu\text{g/g}$ de mercurio en pelo frente a aquellos con concentración de mercurio mayor de 2 $\mu\text{g/g}$ y el quintil inferior de AGPI w-3 en plasma presentaba un RR de

acontecimientos coronarios de 0,33 (IC del 95%, 0,13-0,81). De estos datos se puede concluir que el efecto protector del consumo de pescado dependería en parte de su procedencia: el consumo de pescado originado de lugares donde la concentración de mercurio sea elevada produciría menor protección cardiovascular. Así se pudo comprobar en un subanálisis del estudio mencionado previamente, en el que existía alta correlación entre el consumo de pescado procedente de Finlandia y las concentraciones de mercurio en pelo y orina, asociándose ambas exposiciones a un riesgo mayor de infarto de miocardio.¹⁴²

Estos hallazgos podrían ofrecer alguna explicación de la asociación negativa entre el consumo de AGPI w-3 y la enfermedad coronaria en el "Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study", ya que se realizó precisamente en Finlandia, donde puede haber mayores concentraciones de mercurio en el pescado.¹⁴³

En esta misma línea, se determinaron las concentraciones de mercurio total y de metil mercurio en el músculo de diferentes especies de pescado del mar Adriático para confirmar si las concentraciones excedían el valor máximo fijado por la Comisión Europea. Se observó una gran variabilidad dependiendo

de la especie. Sin embargo, la exposición alta se relacionó con el consumo exclusivo de rayas, pez cinto y rape, aunque el consumo de otras especies, como el lenguado, el salmonete de roca y la brótola, dio como resultado una ingesta semanal ligeramente por debajo de la tolerable establecida provisionalmente.¹⁴⁴

Una posible interacción beneficiosa puede desarrollarse entre el mercurio y el selenio, ya que los efectos adversos del mercurio son en parte como consecuencia de la inactivación de selenoproteína, lo cual puede ser contrarrestado por una adecuada ingesta de selenio.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Además el selenio, que se encuentra en importantes cantidades en diferentes especies de pescado y marisco, también puede reducir la acumulación de mercurio en los tejidos de peces¹⁴⁹ y humanos.¹⁵⁰ Este efecto protector del selenio puede tener relación con los resultados contradictorios de los estudios sobre exposición al mercurio y riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁵¹

Valores límite de niveles de Mercurio

En general, y según informe de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), los niveles de metilmercurio en la mayoría de los peces consumidos e EEUU oscilan entre menos de 0,01 partes por millón (ppm) y 0,5 ppm. La concentración

promedio para las especies comercialmente importantes es de menos de 0,3 ppm. En algunas especies, los niveles de metilmercurio pueden llegar a 1 ppm, que es el límite permitido por la FDA en los pescados autorizados para el consumo humano. Este nivel se encuentra con más frecuencia en pescados predadores grandes, como por ejemplo el tiburón y el pez espada. Las especies de agua dulce, como por ejemplo el lucio y el pez de ojos saltones (que también son predadores) presentan, en ocasiones, niveles de metilmercurio de aproximadamente 1 ppm, cuando se encuentran en aguas contaminadas con altos niveles de mercurio.

La agencia de protección del medio ambiente (EPA) y la FDA (EPA/FDA) establecen un límite de 1 $\mu\text{g/g}$ pescado, las autoridades canadienses rebajan este límite a 0.5 $\mu\text{g/g}$ pescado.

La EPA¹⁵² crea una dosis de referencia RfD para el metilmercurio de 0.1 $\mu\text{g/Kg}$ de peso corporal y día, esta recomendación es igual a la establecida por el Nacional Rese¹⁵³⁻¹⁵⁵ A diferencia de EPA el Comité mixto FAO/OMS de expertos en Aditivos Alimentarios (CMEAA) (Joint FAO/WHO Expert Committée on Food Additives) ha calculado una RfD denominada ingesta semanal tolerable provisional (ISPT) de 1,6 $\mu\text{g/Kg}$ de peso

corporal /semana. Los datos de estas Agencias están basados en los mismos estudios pero recomienda diferentes niveles umbral fundamentándose en el énfasis puesto en los diferentes estudios y aplicando un factor de seguridad.¹⁵⁶

En marzo 2004, la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA) y la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) realizaron una *Publicación y puesta al día en conjunto sobre el consumo de pescado y su contenido en metilmercurio.*¹⁵⁷ (Tabla 12)

Estas dos organizaciones aconsejan a las mujeres en edad fértil, embarazadas, madres lactantes y niños pequeños que eviten comer algunos tipos de pescado y que coman pescado y mariscos bajos en mercurio. Una dieta bien equilibrada que incluya una variedad de pescados y mariscos puede contribuir a la salud cardiaca y al crecimiento y desarrollo adecuado de los niños. Por tanto, las mujeres y los niños pequeños en particular deben incluir el pescado o el marisco en sus dietas debido a sus muchos beneficios nutricionales. Al seguir estas tres recomendaciones para seleccionar y comer el pescado o marisco, las mujeres y los niños recibirán los beneficios de comer pescado y mariscos y podrán confiar en que habrán reducido su exposición

a los efectos dañinos del mercurio. Cuando se alimente a su niño pequeño con pescado o mariscos, debe tenerse en cuenta que las porciones para ellos deben ser menores.

1 No coma carne de tiburón, pez espada, caballa, o lofolátilo porque contienen altos niveles de mercurio.

2 Puede comer hasta 12 onzas (dos comidas promedio) a la semana de una variedad de pescado o mariscos que sean bajos en mercurio.

Cinco de los pescados que se comen con mayor frecuencia que son bajos en mercurio son los camarones, el atún enlatado claro, el salmón, el gado y el pez gato.

Otro pescado que se come comúnmente es el atún albacora (blanco) que tiene más mercurio que el atún enlatado claro. Por lo tanto, cuando escoja sus dos alimentos de pescado y mariscos, puede comer hasta seis onzas (una comida promedio) de atún albacora por semana.

3 Consulte los avisos locales sobre la seguridad de la pesca realizada por sus familiares y amigos en los lagos, ríos, y áreas costeras locales. Si no hay ninguna información disponible sobre dichos cuerpos de agua en su localidad, puede comer hasta seis onzas (una comida promedio) por semana de pescado de sus aguas locales, pero no consuma ningún otro tipo de pescado durante la semana.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar la composición en ácidos grasos en dos especies de merluza: *Merluccius capensis* y *Merluccius paradoxus* y cuantificar su contenido en ácidos grasos w-3.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

- 1 Estudiar la biodisponibilidad de la ingesta de ácidos grasos w-3 del pescado y por tanto relacionar el nivel de AGPI w-3 en plasma con el menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.
- 2 Establecer una ingesta optima de merluza que permita en función de su contenido en ácidos grasos omega-3 incluirla en dietas cardiosaludables.
- 3 Estudiar los efectos de los diferentes métodos de cocción sobre la integridad de los ácidos grasos omega-3 de la merluza a estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Obtención e identificación de las muestras

Las muestras analizadas corresponden a diferentes lotes de merluza de las especies *Merluccius capensis* y *Merluccius paradoxus* capturados en agua de Namibia durante los meses de marzo, abril del año 2007 y han sido proporcionadas por la empresa *Pescanova* cuya sede central se encuentra ubicada en Vigo (España).

Se realiza el estudio en tres tipos de muestra:

- A. Muestras en su estado natural y congeladas.
- B. Muestras cocinadas al microondas.
- C. Muestras hervidas.

1.1 Muestras en su estado natural congeladas

1. Filetes de merluza sin piel (FSP).

- 1.1. Se han tomado 30 filetes de merluza sin piel que corresponden a la selección aleatoria de 1 filete por cada bolsa que contenía 8-10 filetes de merluza.
- 1.2. De cada filete previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de este triturado para su análisis posterior.

2. Filetes de merluza con piel (FCP)

- 2.1. Se han tomado 10 filetes de merluza con piel que corresponden a la selección aleatoria de 1 filete por cada bolsa que contenía 8-10 filetes de merluza.
- 2.2. De cada filete previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1

gramo de este triturado para su análisis posterior.

3. Medallones de merluza sin piel (MSP)

3.1. Se han tomado 10 medallones de merluza sin piel que corresponden a la selección aleatoria de 1 medallón por cada caja que contiene 4-5 medallones envasados en bolsas individuales.

3.2. De cada medallón de merluza previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de este triturado para su análisis posterior.

4. Centros de merluza con piel (CCP)

4.1. Se han tomado 10 centros de merluza con piel que corresponden a la selección aleatoria de 1 medallón por cada caja que contiene 4-5 centros envasados en bolsas individuales.

4.2. De cada centro de merluza previamente triturado se han tomado tres muestras que

cada una contiene 1 gramo de este triturado para su análisis posterior.

1.2 Muestras cocinadas al microondas

Preparación de muestras:

Las muestras de merluza congeladas se almacenaron a -80°C hasta su posterior análisis. Se exponen sobre bandeja cubierta 400 gramos de merluza en sus diferentes presentaciones en el horno microondas a 900 vatios.

La exposición ha sido de siete minutos para las presentaciones, lomos y centros, 7 minutos y medio para la presentación filetes y 8 minutos y medio para la presentación en medallones.

1. Filetes de merluza sin piel microondas (FSP microondas).

1.1. Se han tomado 400g de filetes de merluza sin piel y se han introducido en el horno microondas durante 7 minutos y medio a una potencia de 900 vatios. Se repite la operación varias veces para conseguir 10 filetes cocinados en microondas para ser analizados.

1.2. De cada filete procesado al microondas y previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de la muestra del filete para su posterior análisis.

2. Filetes de merluza con piel cocinados al microondas (FCP microondas).

2.1. Se han tomado 400g de filetes de merluza con piel y se han introducido en el horno microondas durante 7 minutos y medio a una potencia de 900 vatios. Se repite la operación varias veces para conseguir 10 filetes cocinados en microondas para ser analizados.

2.2. De cada filete procesado al microondas y previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de muestra para su análisis posterior.

3. Medallones de filetes de merluza sin piel cocinados al microondas. (MSP microondas).

3.1. Se han tomado 400g de medallones de merluza sin piel y se han introducido en el horno microondas durante 8 minutos y medio a una potencia de 900 vatios. Se repite la

operación varias veces para conseguir 10 medallones cocinados en microondas para ser analizados.

3.2. De cada medallón procesado al microondas y previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de muestra para su análisis posterior.

4. Lomos de merluza con piel cocinados al microondas.

4.1. (LCP microondas).

4.2. Se han tomado 400g de lomos de merluza con piel y se han introducido en el horno microondas durante 7 minutos a una potencia de 900 vatios. Se repite la operación varias veces para conseguir 10 lomos cocinados en microondas para ser analizados.

4.3. De cada lomo procesado al microondas y previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de muestra para su análisis posterior

5. Medallones de filetes de merluza sin piel cocinados al microondas. (MSP microondas).

5.1. Se han tomado 400g de medallones de merluza sin piel y se han introducido en el horno microondas durante 8

minutos y medio a una potencia de 900 vatios. Se repite la operación varias veces para conseguir 10 medallones cocinados en microondas para ser analizados

5.2. De cada medallón procesado al microondas y previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de muestra para su análisis posterior.

1.3 Muestras hervidas

1. Lomos de merluza con piel hervidos.

- 1.1 Se han tomado 10 lomos de merluza sin piel que corresponden a la selección aleatoria de 1 lomo por cada caja que contiene 4-5 lomos envasados en bolsas individuales y se introducen en agua fría. Se introducen en agua fría y se llevan a ebullición durante 8 minutos y se retiran para ser analizados
- 1.2 De cada lomo de merluza previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de este triturado para su análisis posterior

2. Medallones de filetes de merluza sin piel cocinados al microondas.

- 2.1 Se han tomado 10 medallones de merluza sin piel que corresponden a la selección aleatoria de 1 medallón por cada caja que contiene 4-5 medallones envasados en bolsas individuales y se introducen en agua fría. Se llevan a ebullición durante 10 minutos y se retiran para ser analizados.
- 2.2 De cada medallón hervido y previamente triturado se han tomado tres muestras que cada una contiene 1 gramo de muestra para su análisis posterior.

2. Métodos experimentales

Contenido en humedad: El contenido en humedad se determinó por gravimetría según el método oficial de la AOAC (2003).¹⁵⁸

Contenido lipídico mediante el método Soxhlet: se realizó de acuerdo al método oficial de la AOAC (2003).¹⁵⁸

Contenido lipídico mediante el procedimiento de Bligh & Dyer: Se extrajo la fracción lipídica del músculo de merluza

utilizando una mezcla de diclorometano, metanol y agua se acuerdo con el procedimiento descrito por Bligh & Dyer¹⁵⁹ (1959) y su concentración se cuantificó gravimétricamente (Herbes & Allen, 1983).¹⁶⁰

Análisis de ácidos grasos: El análisis de ac. grasos se realiza en dos fases, en primer lugar una extracción de los lípidos y a continuación una esterificación mediante la cual se obtienen los esteres metílicos de los ácidos grasos, que son analizados en el cromatógrafo. La extracción lipídica se realizo según el método de Blig DYer.

Análisis de ácidos grasos de muestras de tejido animal

1. Pesar 1 g. de muestra de tejido (en tubos de centrífuga grandes).
2. Añadir 30 ml. de cloroformo:metanol (2:1).
3. Pasar por el disruptor 2 min.
4. Centrifugar.
5. Recoger el sobrenadante a un tubo (capacidad mín. 90 ml).
6. Añadir al precipitado 30 ml. de cloroformo:metanol (2:1).
7. Pasar por el disruptor 2 min.
8. Centrifugar.
9. Recoger el sobrenadante al tubo con el sobrenadante anterior.

10. Añadir 30 ml de cloroformo:metanol (2:1).
11. Pasar por el disruptor 2 min.
12. Centrifugar.
13. Recoger de nuevo el sobrenadante.
14. Filtrar el sobrenadante final.
15. Medir en una probeta el volumen final que se obtiene.
16. Pasarlo a un tubo de vidrio.
17. Añadir $\frac{1}{4}$ de dicho volumen de una solución de cloruro de potasio al 0.88% (en agua) al filtrado.
18. Agitar vigorosamente.
19. Dejar reposar.
20. Retirar la fase superior y desechar.
21. Medir el volumen final que se obtiene.
22. Añadir $\frac{1}{4}$ de ese dicho volumen de una dilución agua:metanol (1:1).
23. Agitar.
24. Retirar la fase superior y añadir de nuevo el agua:metanol.
25. Retirar de nuevo la fase superior.
26. Recoger la fase inferior a un balón de rotavapor.
27. Añadir 50 μ l de estándar interno (17:0) y 3 gotas de metanol para retirar el agua que haya quedado.
28. Evaporar en el balón de rotavapor con el baño a 35-40° C.
29. Añadir 2ml de HCl (5%):CH₃OH (se puede añadir 1 ml, pasar a un tubo de rosca con teflón y añadir otro ml y recuperar todo a ese tubo de rosca).

30. Baño maría 85°C durante 2 horas y media.
31. Enfriar en hielo o nevera.
32. Añadir 1 ml de hexano y agitar para extraer los ácidos grasos. Quitar la fase superior (hexano) a un tubo; agregar de nuevo 1 ml de hexano, volver a agitar y retirar la fase superior al mismo tubo.
33. Secar al N₂.
34. Añadir 100 µl de hexano y colocarlo en los viales.
35. Guardar a -20° C.

Composición de ácidos grasos: La composición en ácidos grasos se determinó por cromatografía de gases (Christie, 1992).¹⁶¹ Previamente los lípidos se derivatizaron con una solución de ácido sulfúrico en metanol (Lepage & Roy, 1986).¹⁶²

Identificación de ácidos grasos: La identificación de ácidos grasos se realizó por comparación de los tiempos de retención con aquellos correspondientes a una mezcla comercial de ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME Mix, Supelco).

3. Tratamiento estadístico

Tratamiento estadístico: En una primera fase se analizaron 30 muestras de FSP. En una segunda fase, se

estudiaron diez muestras de cada una de las diferentes presentaciones de merluza (FSP, FCP, MSP y CCP). En una tercera fase, se procedió a analizar las mismas muestras, pero se sometieron a dos diferentes métodos de cocinado, en horno microondas y hervidas; en todas las fases, de cada muestra se realizaron tres replicaciones de cada parámetro.

El conjunto de resultados fue agrupado para cada parámetro, expresándose con la media y la desviación estándar si seguían distribución normal, y con la mediana y el rango intercuartílico si resultaban no gaussianas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versión 15.0 para Windows, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Para comparar los niveles lipídicos, de ácidos grasos y de su composición antes y después de ser cocinados tanto en microondas como hervidas, se emplearon los test de T-Student para datos relacionados cuando las dos muestras evaluadas seguían distribución normal, o de Wilcoxon en el caso de que alguna de ellas fuese no gaussiana.

RESULTADOS

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para el contenido en lípidos expresado en peso húmedo y el contenido en humedad de cada serie de muestras analizadas.

	FSP	FCP	CCP	MSP
%Humedad ¹	80,49 (77,91-78,74)	79,72 (0,37)	78,20 (0,65)	81,18 (0,48)
Desviación	0,25 (0,127)	0,17 (0,080)	0,16 (0,109)	0,066 (0,048-0,263)
%lípidos ¹	2,08 (0,47)	2,42 (0,397)	5,44 (0,739)	1,53 (0,234)
Desviación	0,06 (0,038)	0,07 (0,033)	0,01 (0,054)	0,057 (0,046)

¹ Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartílico en las no gaussianas.

Tabla 1 Contenido en Lípidos y Humedad.

En el Gráfico 1 se representa el % de lípidos contenido en las diferentes presentaciones de merluza. Destaca el contenido de lípidos de la presentación centros de merluza con piel.

El contenido en lípidos es superior en las presentaciones con piel.

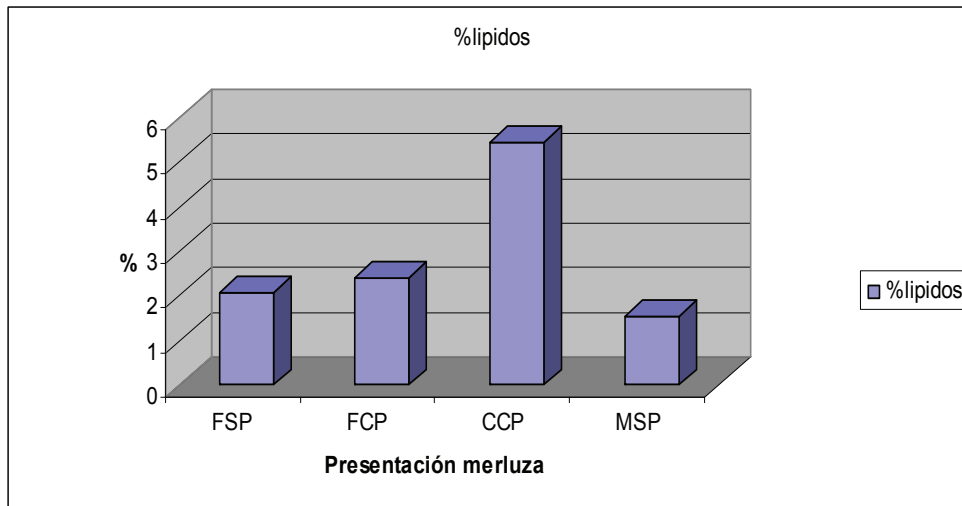


Gráfico 1. Contenido en lípidos en presentaciones merluza.

En las diferentes Tablas que a continuación se mencionan, se muestran la composición en ácidos grasos y el contenido total en ácidos grasos ω -3. Ambos datos están expresados en porcentaje con respecto a los ácidos grasos totales y en mg/100 gramos de músculo.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se representan los datos obtenidos del análisis descriptivo de las muestras de los diferentes lotes de merluza en sus diversas presentaciones comerciales que tienen relación con su anatomía: filetes con piel, filetes sin piel, centro de merluza con piel y medallones de merluza con piel.

- Los ácidos grasos saturados (AGS) identificados en la mayoría de las especies fueron: C14:0, C16:0 y C18:0
- Los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) identificados en la mayoría de las especies fueron: C17:1n7, C18:1n9, C18:1n7, C20:1n9, C22:1n9, C22:1n11 y C24:1n9.
- Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) identificados en todas las muestras analizadas fueron: C18:2n-6c, C18:3n-3, C18:3n-6, C20:2, C20:3n-3, C20:3n-6, C20:4n-6, C20:5n-3, C22:2, y C22:6n-3.

Los AGPI más abundantes fueron: el ácido araquidónico (C20:4 n-6) de la familia omega-6 y se identificaron y cuantificaron tres ácidos grasos de la familia n-3: ácido alfa-linolénico (C18:3 n-3) ALA; el ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3) EPA y el ácidodocosahexaenoico (C22:6 n-3) DHA, siendo este último el de valores más elevados en todas las presentaciones analizadas.

Ácidos grasos FCP	mg/100g	%
Ac grasos totales	1702,75 (281,130)	2,44 (0,394)
Ac grasos saturados (AGS) ^a	471,57 (86,117)	27,63 (0,530)
Ac grasos monoinsaturados (AGM) ^b	651,17 (112,417)	38,20 (0,687)
Ac grasos poliinsaturados (AGPI) ^c	580,05 (51,847)	34,17 (0,432)
Omega-3	545,57 (79,329)	32,14 (0,875)
Desviación omega-3	27,33 (17,468)	0,63 (0,323)
Omega-6	34,24 (4,735)	2,04 (0,899)
EPA	136,45 (23,540)	8,0 (7,74-8,14)
Desviación EPA	7,12 (4,537)	0,95 (0,475-0,17)
DHA	351,84 (48,011)	20,75 (0,796)
Desviación DHA	17,96 (11,727)	0,55 (0,299)
ALA	5,23 (0,891)	0,31 (0,288-0,313)
Desviación ALA	0,29 (0,148)	0,015 (,010-,023)

¹Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartilico en las no gaussianas.

^aAGS = \sum ácidos grasos saturados ^bAGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^cAGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 2. Estudio descriptivo de los ácidos grasos contenidos en Filetes de merluza sin Piel (N=10) ¹

Ácidos grasos FCP	mg/100g	%
Ac grasos totales	1893,45 (344,939)	2,42 (0,397)
Ac grasos saturados(AGS) ^a	509,38 (93,716)	26,22 (0,573)
Ac grasos monoinsaturados(AGM) ^b	709,72 (158,049)	36,76 (1,948)
Ac grasos poliinsaturados(AGPI) ^c	682,35 (95,884)	36,32 (1,924)
Omega-3	638,64 (93,374)	33,96 (1,575)
Desviación omega-3	42,84 (15,898)	0,31 (0,210)
Omega-6	43,71 (4,326)	2,19 (2,045-2,767)
EPA	158,0 (28,98)	8,35 (0,871)
Desviación EPA	10,73 (4,126)	0,71 (0,043)
DHA	408,42 (62,251)	21,74 (1,557)
Desviación DHA	27,18 (10,187)	0,29 (0,195)
ALA	6,07 (0,820)	0,32 (0,026)
Desviación ALA	0,48 (0,322)	0,011 (0,007-0,012)

¹Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartilico en las no gaussianas.

^aAGS = \sum ácidos grasos saturados ^bAGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^cAGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 3. Estudio descriptivo de los ácidos grasos contenidos en Filetes de merluza con Piel (N=10) ¹

Ácidos grasos CCP	mg/100g	%
Ac grasos totales	4565,90 (654,217)	5,44 (0,739)
Ac grasos saturados (AGS) ^a	1202,10 (167,716)	26,36 (26,07-26,68)
Ac grasos monoinsaturados (AGM) ^b	2102,72 (356,280)	45,36 (2,290)
Ac grasos poliinsaturados (AGPI) ^c	1260,19 (141,469)	27,75 (1,499)
Omega-3	1160,46 (128,128)	25,57 (1,440)
Desviación omega-3	46,06 (26,651)	0,29 (0,179)
Omega-6	99,72 (4,36)	0,29 (0,18-0,34)
EPA	248,56 (38,158)	5,45 (0,402)
Desviación EPA	9,64 (5,666)	0,037 (0,018)
DHA	772,56 (71,712)	17,06 (1,159)
Desviación DHA	32,39 (18,183)	0,22 (0,138)
ALA	15,10 (2,601)	0,33 (0,194)
Desviación ALA	0,71 (0,491)	0,012 (0,19)

¹ Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartílico en las no gaussianas.

^aAGS = \sum ácidos grasos saturados ^bAGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^cAGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 4. Estudio descriptivo de los ácidos grasos contenidos en centro merluza con piel (N=10)¹

Ácidos grasos MSP	mg/100g	%
Ac grasos totales	1067,51 (163,96)	1,53 (0,234)
Ac grasos saturados (AGS) ^a	270,71 (39,826)	26,22 (0,610)
Ac grasos monoinsaturados (AGM) ^b	361,55 (69,048)	32,99 (1,357)
Ac grasos poliinsaturados (AGPI) ^c	435,24 (67,287)	40,80 (1,778)
Omega-3	410,90 (63,640)	38,51 (1,672)
Desviación	27,08 (15,965)	0,52 (0,346)
Omega-6	24,34 (3,864)	2,29 (0,160)
EPA	71,68 (13,390)	6,69 (0,468)
Desviación	4,44 (2,057)	0,052 (0,060)
DHA	303,95 (271,48-321,00)	28,54 (1,958)
Desviación	20,80 (13,609)	0,52 (0,25-0,81)
ALA	2,79 (2,40-3,25)	0,26 (0,016)
Desviación	0,18(0,084)	0,01 (0,009)

¹Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartílico en las no gaussianas.

^aAGS = \sum ácidos grasos saturados ^bAGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^cAGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 5. Estudio descriptivo de los ácidos grasos contenidos en medallones de merluza sin piel (N=10)¹

% Ac. Grasos	FSP	FCP	CCP	MSP
Saturados ^a	27,63 (0,53)	26,9 (0,57)	25,7 (2,35)	26,2 (0,61)
Monoinsaturados ^b	38,2 (0,68)	36,7 (1,94)	45,3 (2,29)	33,0 (1,35)
Poliinsaturados ^c	34,2(0,91)	36,3 (1,92)	28,9 (1,49)	40,8 (0,77)

¹ Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartilico en las no gaussianas.

^a AGS = \sum ácidos grasos saturados ^b AGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^c AGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 6. Porcentaje de Ac. grasos en diferentes presentaciones merluza.

Seguidamente en los gráficos 2 y 3, que aparecen a continuación, se representan los datos obtenidos en relación al porcentaje de ácidos grasos y su contenido en mg/100g de las diferentes muestras de merluza analizadas en función de sus presentaciones comerciales.

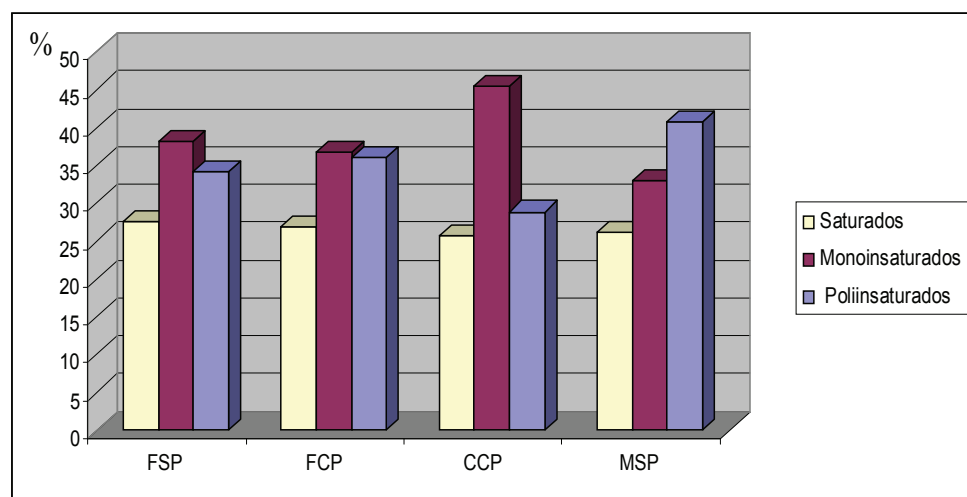


Gráfico 2. % Ácidos grasos en las diferentes presentaciones merluza.

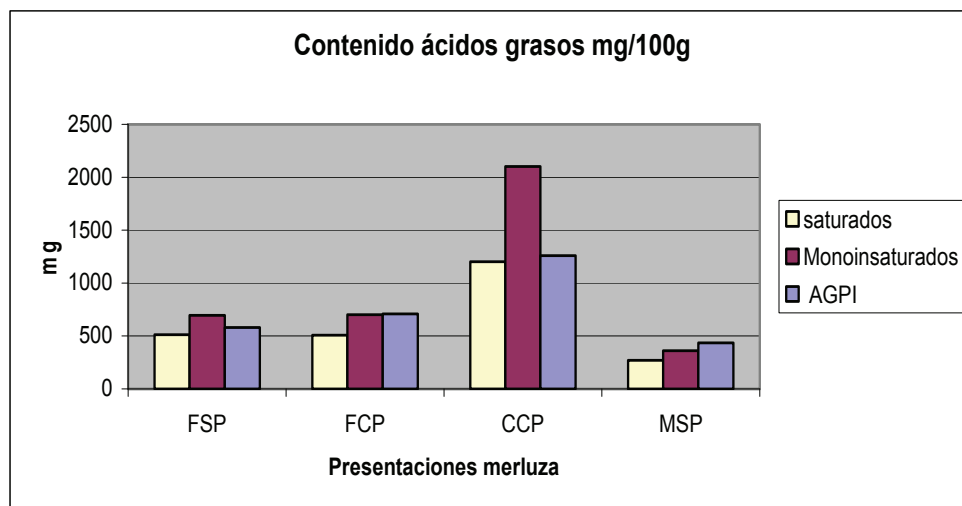


Gráfico 3. Contenido ácidos grasos en las diferentes presentaciones merluza.

Tal como queda puesto de manifiesto en los gráficos 2 y 3, los ácidos grasos saturados fueron los menos abundantes en todas las presentaciones analizadas, tanto en porcentaje como en mg/100 g.

Los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados representan los ácidos grasos más abundantes. En la presentación en filetes los porcentajes de ambos tipos de ácidos grasos son más parecidos que en las presentaciones en centros y medallones; este resultado se debe posiblemente a que en la presentación en filete existe una distribución más homogénea de los lípidos en la anatomía de la merluza.

Además, el porcentaje de AGPI fue mayor en los medallones sin piel (Gráfico 4).

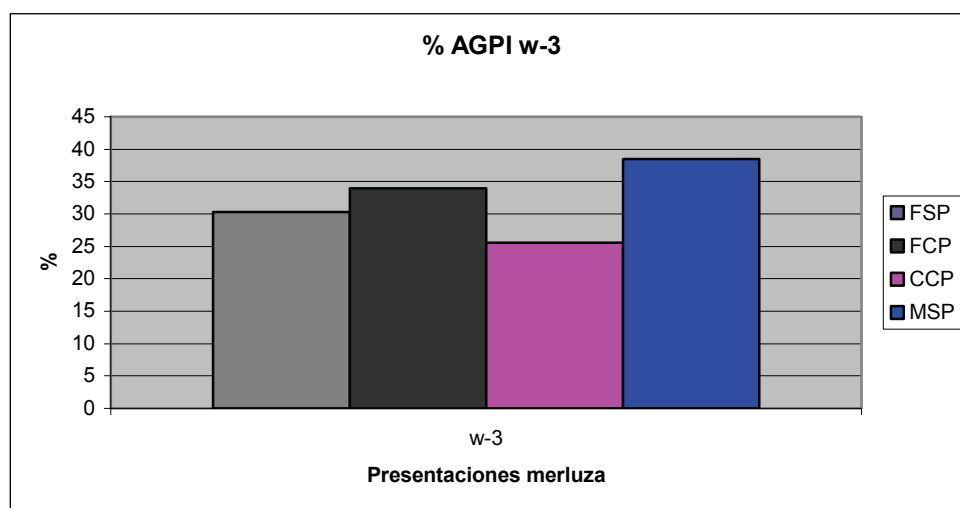


Gráfico 4. Contenido AGPI w-3 en las diferentes presentaciones merluza.

También, se observa en nuestros análisis que el contenido de AGPI w-3 fue mayor que el de AGPI w-6, independientemente del contenido de grasa en la carne, con una tendencia a elevar el contenido de ambos tipos de ácidos grasos conforme aumenta el porcentaje de grasa muscular (Gráficos 5 y 6).

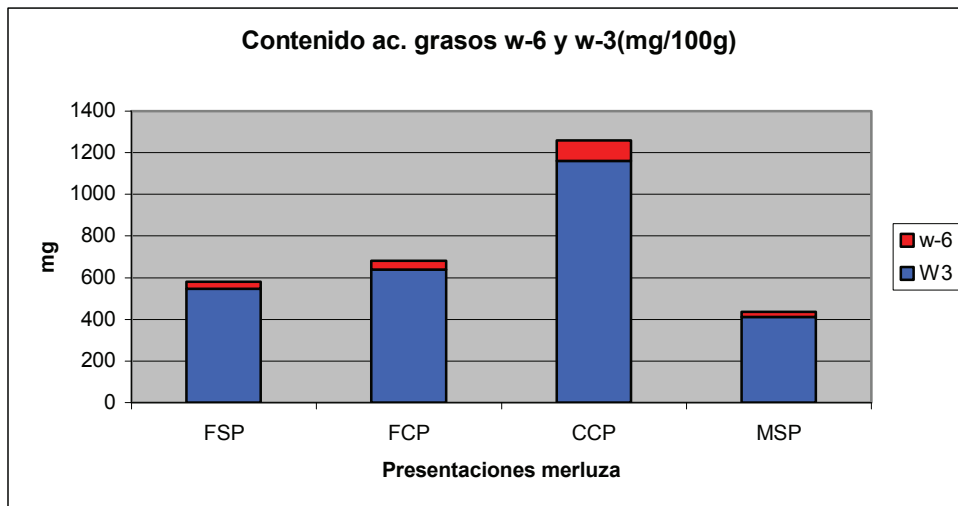


Gráfico 5. Contenido AGPI w-3 y AGPI w-6 en las diferentes presentaciones merluza.

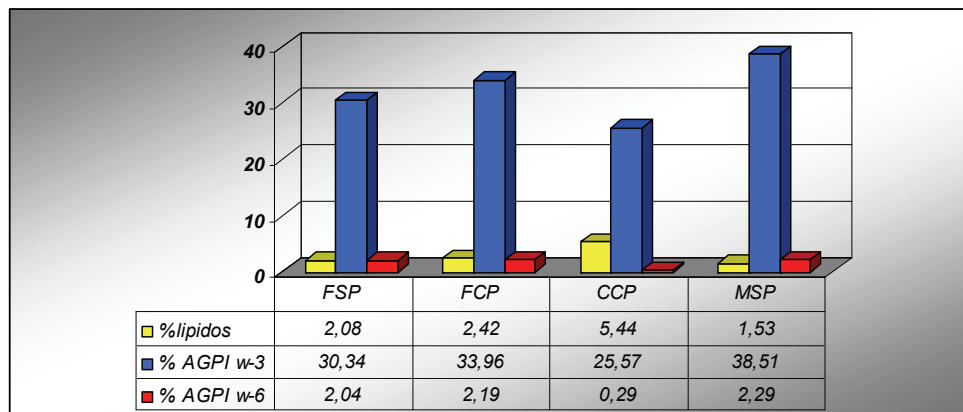


Gráfico 6. Contenido AGPI w-3 y % lípidos.

Los ácidos grasos omega-3 DHA y EPA fueron los más representativos de la familia omega-3, destacando el contenido de DHA en todas las muestras analizadas. Gráficos 7(a) y 7(b).

En los gráficos 8 y 9 se representa la suma de los % y la suma en mg/100g de EPA y DHA, ya que su valor total es utilizado en las recomendaciones internacionales para ser considerados compuestos nutracéuticos. Por otra parte la mayoría de de los estudios clínicos realizados con AGPI w-3, consideran casi siempre la suma de estos dos ácidos grasos.

Las presentaciones con piel contienen mayores cantidad de AGPI w-3 (EPA, DHA y ALA).

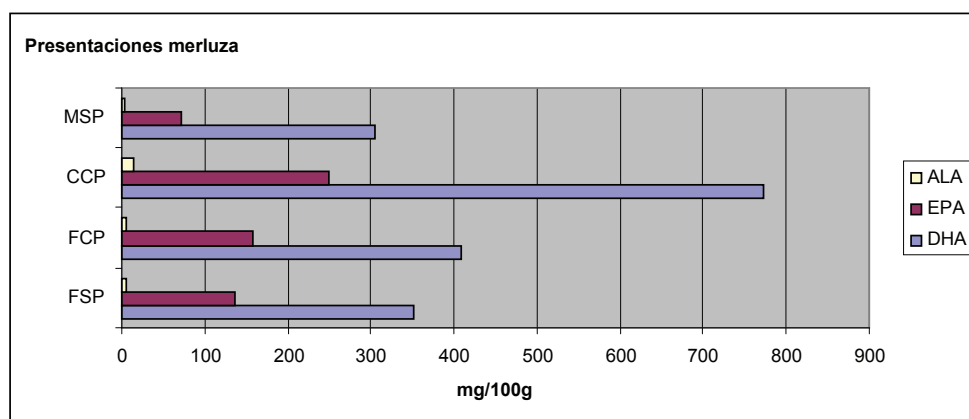


Gráfico 7(a). Relación de AGPI w-3 en las diferentes presentaciones merluza.

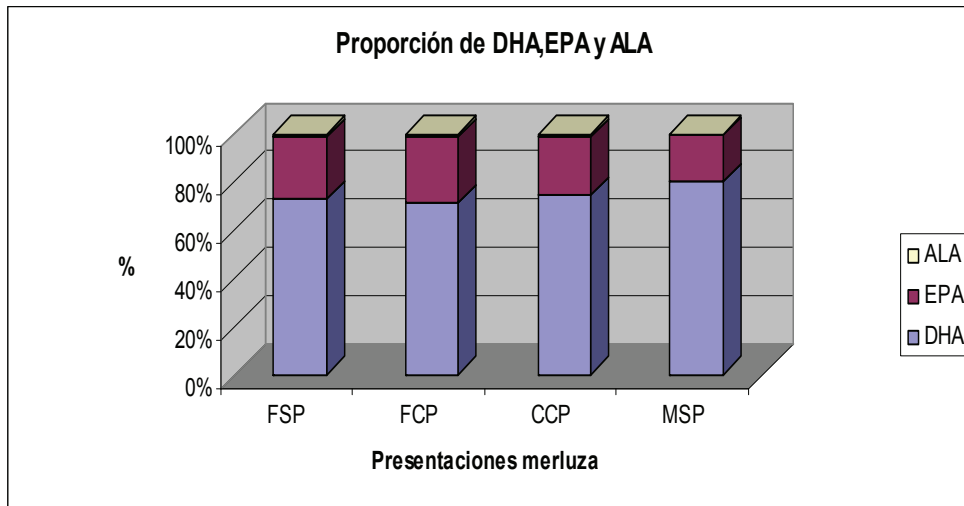


Gráfico 7(b). Relación de AGPI w-3 en las diferentes presentaciones merluza.

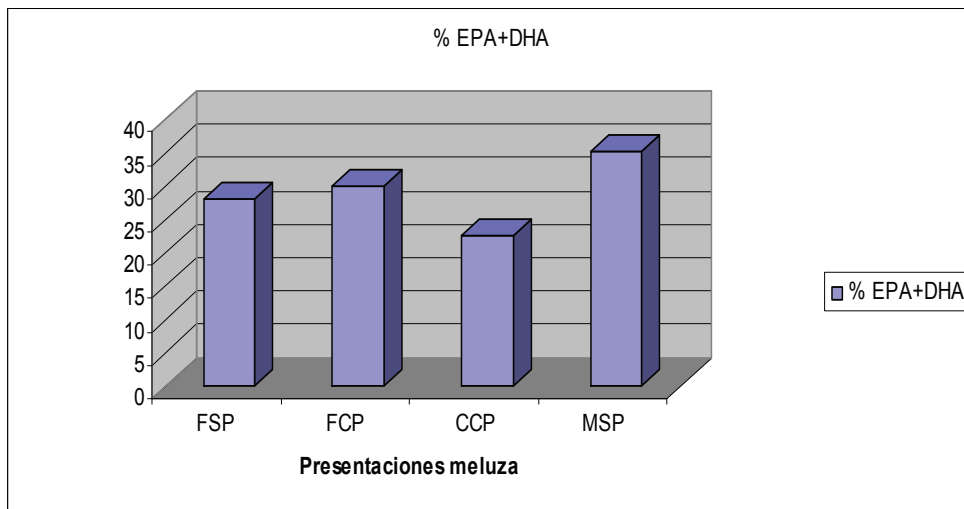


Gráfico 8. Contenido (%) de EPA+ DHA en las diferentes presentaciones merluza.

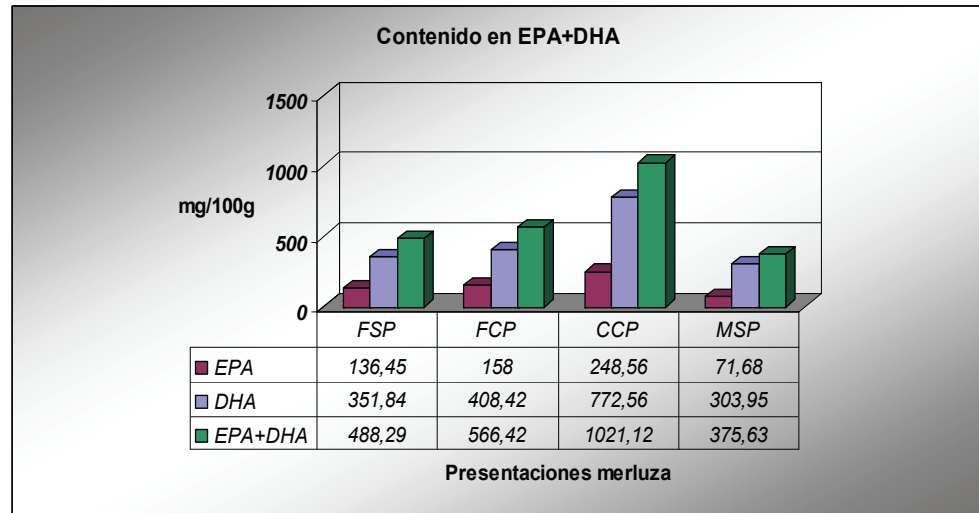


Gráfico 9. Contenido de EPA+ DHA en las diferentes presentaciones merluza.

En el Gráfico 10, se representa el cociente EPA/DHA que es utilizado para evaluar los diferentes aceites de pescado. En nuestro caso no observamos diferencias para las presentaciones filetes, siendo menores para MSP y CCP, posiblemente como consecuencia de la no uniformidad de estas presentaciones con respecto a la distribución de ácidos grasos.

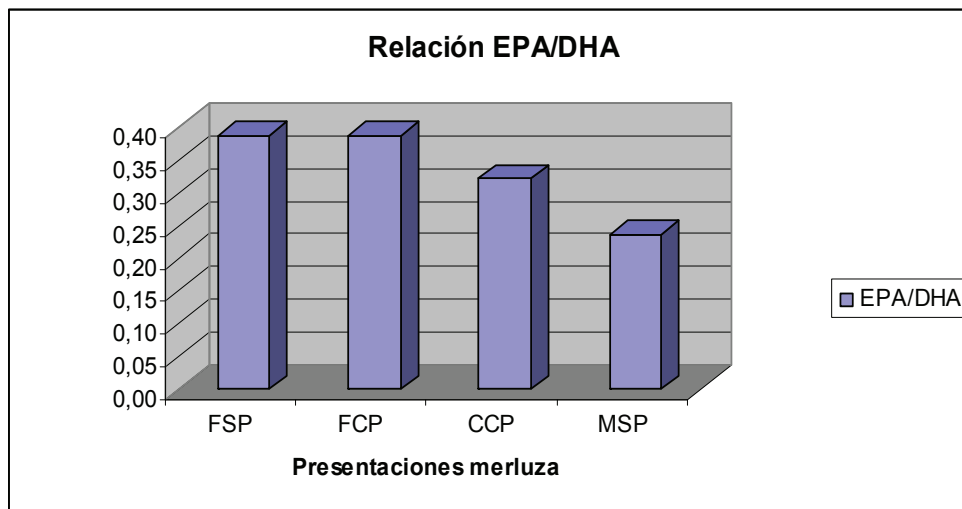


Gráfico 10. Relación EPA/DHA .

El ácido alfa-linolénico (ALA), aunque en pequeña cantidad, esta presente en todas las muestras analizadas en el presente estudio tal como puede apreciarse en el Gráfico 11.

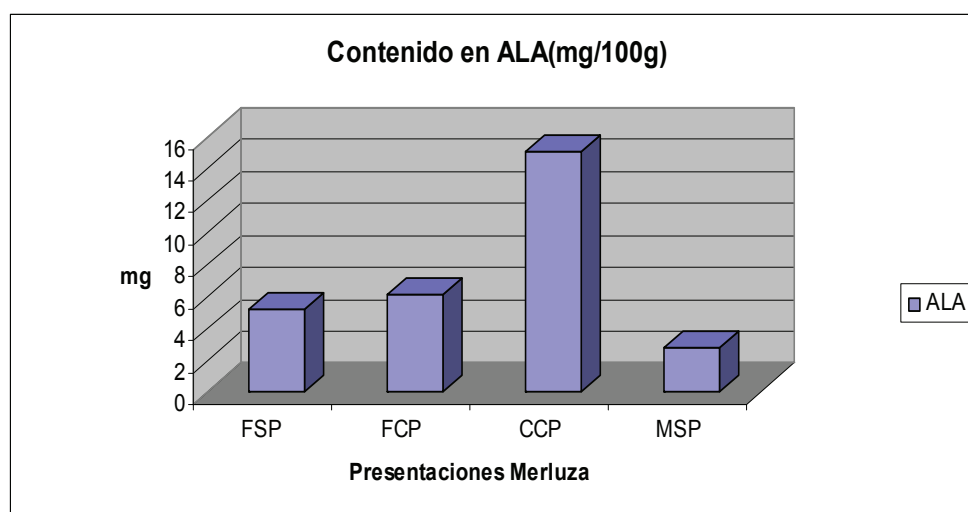


Gráfico 11. Contenido de ALA en las diferentes presentaciones merluza.

Es destacable la relación existente entre AGPI w-3 y w-6, w-3/w-6, cociente utilizado para evaluar la calidad de las grasas polinsaturadas. En nuestro estudio un relación más favorable para w-3 en las presentaciones MSP y FSP. Las presentaciones con piel tienen más cantidad de ácidos grasos w-6.

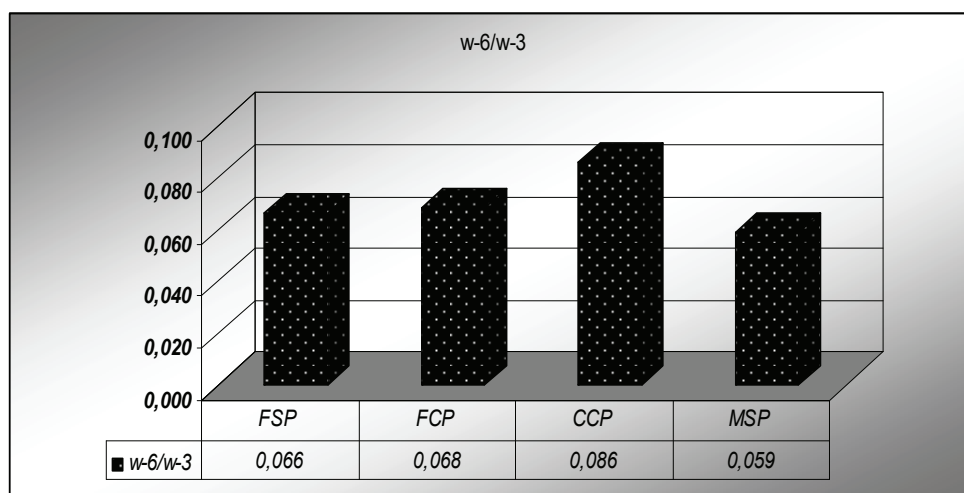


Gráfico 12. Relación entre AGPI w-6 y AGPI w-3.

Los resultados obtenidos sobre la composición de los lípidos de las diferentes muestras después de ser procesadas en el horno microondas se representan en las Tablas 7, 8, 9, 10 y 11.

En las Tablas 7 y 8 se representan los datos de la composición de ácidos grasos obtenidos del análisis descriptivo de las muestras de filetes sin piel y filetes con piel cocinadas al microondas. Los datos están expresados en porcentaje con

respecto a los ácidos grasos totales y en mg/100 gramos de músculo.

Ácidos grasos FCP	mg/100g	%
Ac grasos totales	1.784,94 (238,216)	2,30 (0,212)
Ac grasos saturados (AGS) ^a	511,69 (72,931)	28,63 (0,292)
Ac grasos monoinsaturados (AGM) ^b	696,82 (98,969)	39,0 (0,587)
Ac grasos poliinsaturados (AGPI) ^c	576,44 (59,239)	32,39 (0,723)
Omega-3	540,26 (63,570)	30,34 (0,723)
Desviación omega-3	18,68 (10,076)	0,5 (0,314)
Omega-6	36,18 (3,935)	2,05 (0,076)
EPA	137,49 (19,716)	7,72 (0,273)
Desviación EPA	5,32 (2,319)	0,07 (0,064)
DHA	340,82 (34,962)	19,17 (0,750)
Desviación DHA	12,03 (6,377)	0,45 (0,253)
ALA	6,21 (0,984)	0,35 (0,017)
Desviación ALA	0,34 (0,182)	0,008 (0,007)

¹Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartílico en la no gaussianas.

^aAGS = \sum ácidos grasos saturados ^bAGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^cAGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 7. Estudio descriptivo de los ácidos grasos contenidos en Filetes de merluza sin Piel procesados en microondas (N=10).

Ácidos grasos FCP	mg/100g	%
Ac grasos totales	1730,70 (163,620)	2,44 (0,221)
Ac grasos saturados (AGS) ^a	477,63 (48,644)	28,63 (0,292)
Ac grasos monoinsaturados (AGM) ^b	627,71 (67,034)	39,00 (0,587)
Ac grasos poliinsaturados (AGPI) ^c	625,67 (20.924)	35,43 (0,817)
Omega-3	585,68 (48,94)	33,11 (32,06-33,69)
Desviación omega-3	20,53 (10,232)	0,31 (0,130)
Omega-6	39,67 (3,056)	2,32 (0,717)
EPA	128,81 (23,699)	8,30 (0,276)
Desviación EPA	1,22 (0,650)	0,04 (0,022)
DHA	386,52 (28,502)	21,65 (1,299)
Desviación DHA	12,88 (7,277)	0,28 (0,130)
ALA	6,40 (0,726)	0,37 (0,014)
Desviación ALA	0,38 (0,216)	0,014 (0,006)

¹Valores expresados con la media y la desviación típica cuando siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartílico en la no gaussianas.

^aAGS = \sum ácidos grasos saturados ^bAGM = \sum ácidos grasos monoinsaturados ^cAGPI = \sum ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 8. Estudio descriptivo de los ácidos grasos contenidos en Filetes de merluza con Piel procesados en microondas (N=10).

En las Tablas 9 y 10 se muestran los datos obtenidos antes y después del cocinado durante 7 minutos y medio en microondas de los filetes de merluza sin piel expresados en mg/100g y en % de ácidos grasos totales.

mg/100g	FSP	FSP MICROONDAS	
Omega-3	545,57 (79,329)	540,26 (63,570)	p= 0,83
des w3	27,33 (17,468)	18,68 (10,076)	p=0,163
DHA	351,84 (48,011)	340,82 (34,962)	p=0,49
desDHA	17,96 (11,727)	12,03 (6,377)	p=0,15
EPA	136,45 (23,540)	137,24 (129.76-144.29)	p=0,88
desEPA	7,12 (4,537)	5,32 (2,319)	p=0,25
ALA	5,23 (0,891)	6,21 (0,984)	p=0,004
desALA	0,29 (0,148)	0,34 (0,182)	p=0,5
omega-6	34,45 (4,375)	36,18 (3,935)	p= 0,9
monoinsaturados	651,17 (112,417)	696,82 (98,969)	p=0,193
saturados	471,57 (86,117)	511,69 (72,931)	p=0,152

Tabla 9. Influencia del microondas en composición ácidos grasos filetes sin piel (FSP).

% Ac grasos	FSP	FSP MICROONDAS	
Humedad	80,49 (77,91-78,74)	78,19 (0,643)	p <0,001
% lípidos	2,08 (0,47)	2,30 (0,212)	p = 0,121
Omega-3	32,14 (0,875)	30,34 (0,723)	p = 0,082
DHA+ EPA	28.17 (0,72)	27.19 (1.023)	p =0,104
Omega-6	2,04 (0,899)	2,05 (0,076)	p =0,901
monoinsaturados	38,20 (0,687)	39,0 (0,587)	p =0,009
saturados	27,63 (0,530)	28,63 (0,292)	p<0,001

Tabla 10. Influencia del microondas en composición ácidos grasos filetes sin piel (FSP).

Las Tablas 11 y 12 muestran los datos obtenidos antes y después del cocinado, en microondas (7,5 minutos) de los filetes de merluza con piel expresados en mg/100g y como porcentaje de ácidos grasos totales.

mg/100g	FCP	FCP MICROONDAS	
W3	638,64 (93,374)	585,68 (48,94)	p =0,052
EPA+DHA	566,42 (62.251)	523.33 (28,502)	p =0,153
ALA	6.07 (0.820)	6,40 (0,726)	p =0,259
w-9	709,72 (158,049)	627,71 (67,034)	p =0,549
saturados	509,38 (93,716)	477,63 (48,644)	p =0,831

Tabla 11. Influencia del microondas en composición ácidos grasos filetes con piel (FCP).

% Ac grasos	FCP	FCP MICROONDAS	
% lípidos	2,42(0,397)	2,44 (0,221)	p=0,95
Omega-3	33,96(1,575)	33,11(32,06-33,69)	p=0,095
EPA + DHA	30,09(0,645)	29,95(0,375)	p=0,091
Omega-6	2,19(2,045-2,767)	2,32 (0,717)	p=0,746
monoinsaturados	36,76(1,948)	39,00 (0,587)	p=0,007
Saturados	26,22(0,573)	28,63 (0,292)	p<0,001

Tabla 12. Influencia del microondas en composición ácidos grasos filetes con piel (FCP).

En los Gráficos 13a y 13b y 14a y 14b se representa el efecto del cocinado en microondas en los filetes de merluza sin y con piel sobre la composición de ácidos grasos, tanto en % de ácidos grasos totales como en mg/100g.

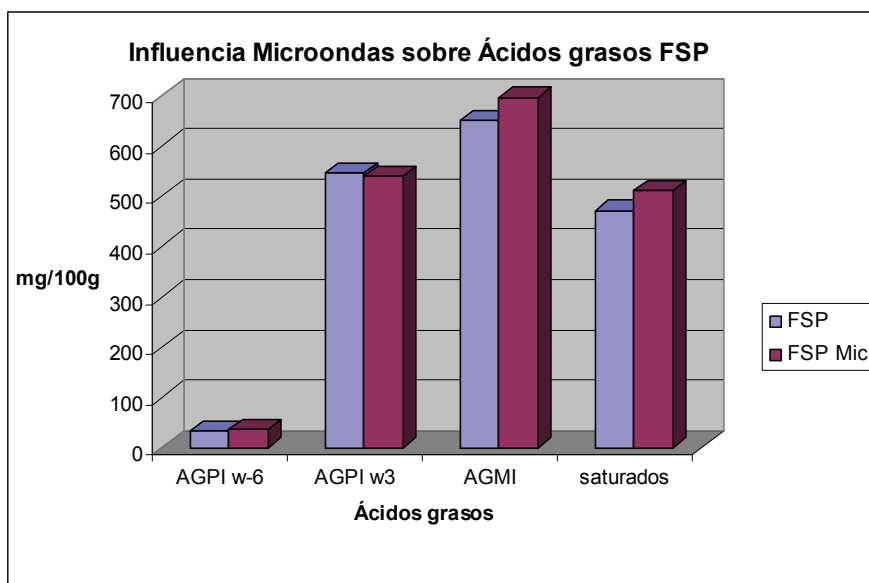


Gráfico 13 a. Efecto del microondas sobre ácidos grasos FSP.

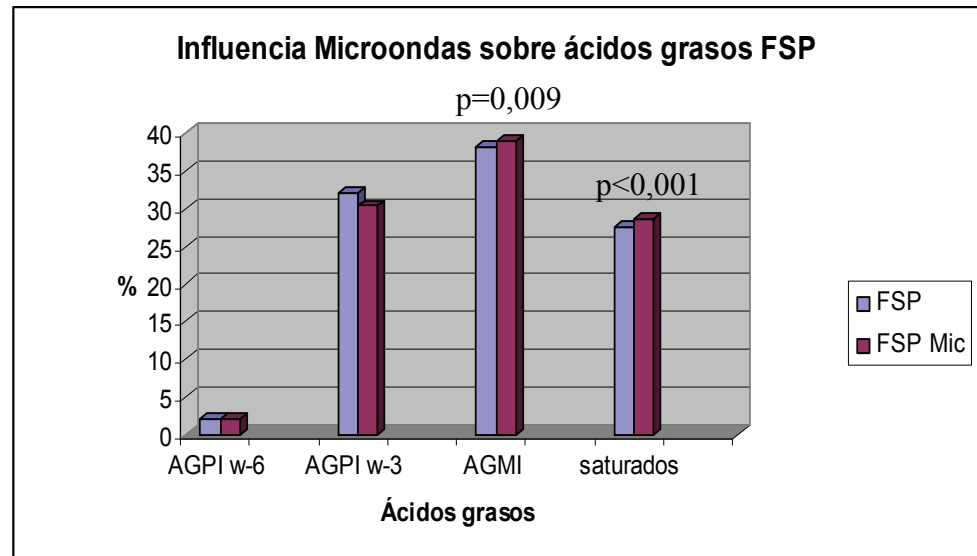


Gráfico 13 b. Efecto del microondas sobre ácidos grasos FSP.

Influencia Microondas sobre Ácidos grasos FCP.

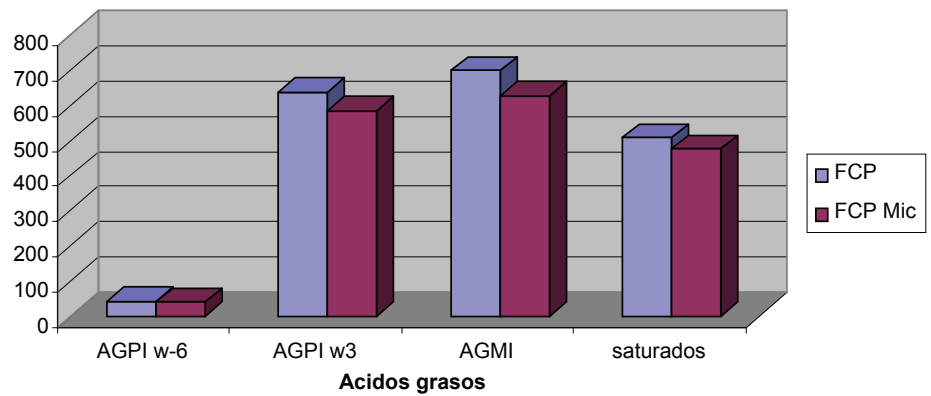


Gráfico 14a. Efecto del microondas sobre ácidos grasos FCP.

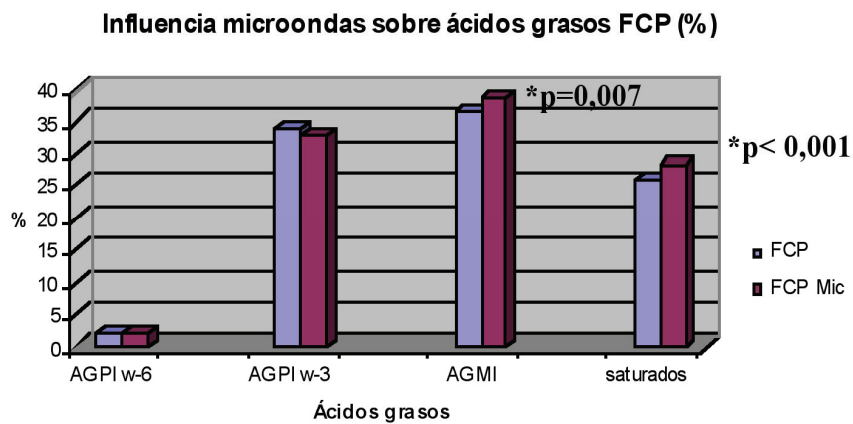


Gráfico 14b. Efecto del microondas sobre ácidos grasos FCP.

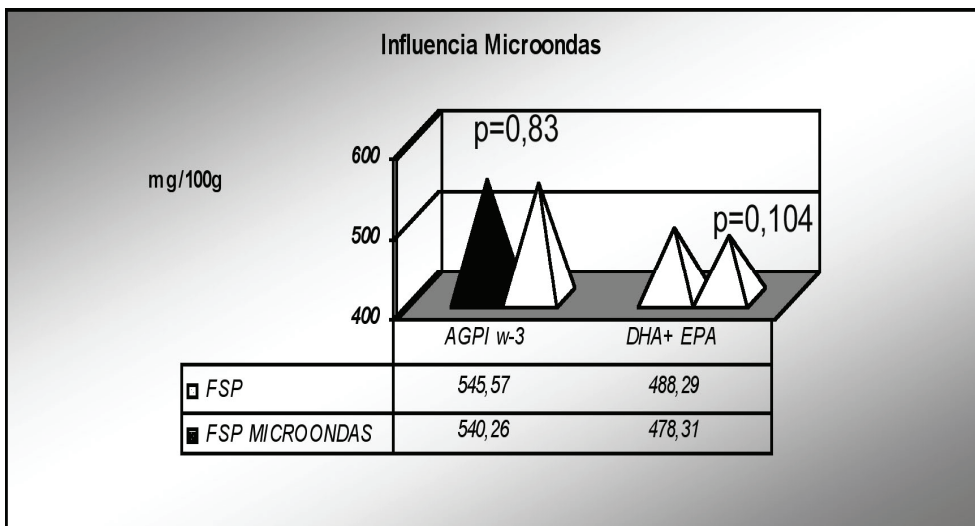


Gráfico 15. Influencia del cocinado en microondas en Filetes de merluza sin piel sobre AGPI w-3.

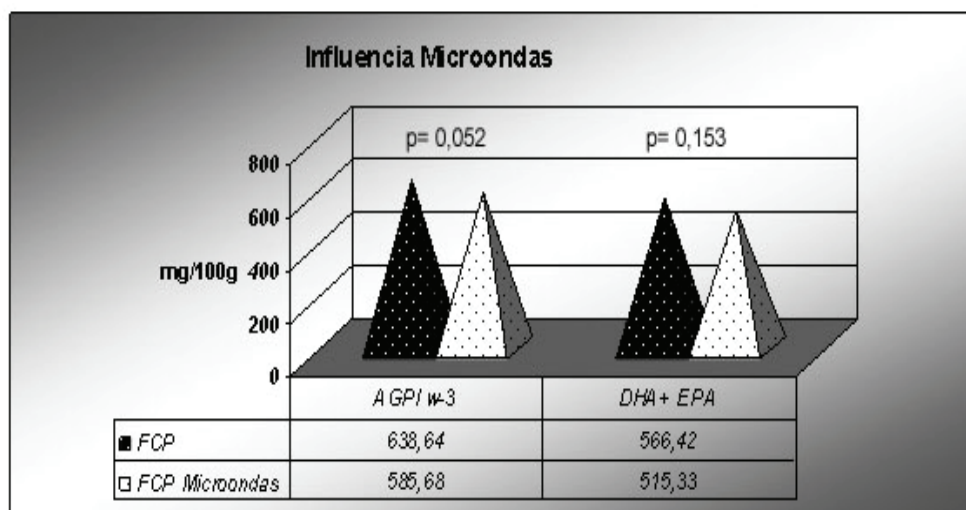


Gráfico 16. Influencia del cocinado en microondas en Filetes de merluza con piel sobre AGPI w-3.

En los **Filetes sin piel (FSP)** Gráficos 13a y 13b, se observa únicamente una significación estadística ($p < 0,009$) para los ácidos grasos monoinsaturados y para ácidos grasos saturados ($p < 0,001$), cuando se representan como % de ácidos grasos totales, con un incremento de los mismos después de su cocinado en microondas. Dicho aumento también se contempla cuando se expresa en mg/100g aunque no de forma significativa. El contenido en ALA cuando se expresó en mg/100g (Tabla 9) también resultó tener significación estadística ($p < 0,001$).

El resto de ácidos grasos no se ven afectados significativamente después de ser procesados en microondas.

En el gráfico 15, se puede apreciar la influencia del microondas sobre los ácidos grasos ω -3, donde se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas.

En los **Filetes con piel (FCP)**, al igual que para **FSP** se observa únicamente una significación estadística ($p < 0,007$) para los ácidos grasos monoinsaturados y para ácidos grasos saturados ($p < 0,001$), con un incremento de los mismos después de su cocinado en microondas.

Para evaluar los dos métodos de cocinado, microondas y cocción en agua hirviendo, se analizan las presentaciones medallones sin piel y lomos con piel, estudiando en ambas presentaciones el contenido de los ácidos grasos ω -3. En las tablas 13 y 14 podemos comprobar que en función del método de cocinado no existen diferencias estadísticamente significativas en la composición de los ácidos grasos ω -3.

MSP	MICROONDAS	HERVIDO	
% lípidos	2,33 (0,657))	2,24 (0,810)	0,897
w-3 mg/100g	521,26 (98,533)	439,94 (48,399)	0,261
% w-3	26,870 (2,888)	32,67 (5,226)	0,144
EPA+DHA mg/100g	462,33 (76,648)	445,84(107,501)	0,812
% EPA+DHA	25,60 (3,956)	28,66 (5,043)	0,418

Tabla 13. Composición de ácidos grasos w-3, EPA+DHA , crudo y cocinado.

LCP	MICROONDAS	HERVIDO	
% lípidos	1,78 (0,383)	1,65 (0,204)	0,633
w-3 mg/100g	381,31 (66,907)	386,99 (38,681)	0,905
% w-3	30,73 (2,206)	32,59 (1,142)	0,181
EPA+DHA mg/100g	348,88 (63,014)	353,187 (34,561)	0,923
% EPA+DHA	28,08 (1,802)	29,74 (1,039)	0,178

Tabla 14. Lomo con piel. Composición de ácidos grasos AGPI w-3, EPA+DHA, cocinado microondas y hervido.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Composición ácidos grasos

Los resultados obtenidos en cuanto al porcentaje de lípidos de las diferentes presentaciones de las merluzas analizadas en esta tesis son diferentes y superiores a los descritos en la bibliografía consultada.

El porcentaje de lípidos de las diferentes presentaciones de las dos especies de merluza analizadas oscila entre 1,53% para medallón de merluza sin piel y 5,44% para el centro de merluza con piel. En el estudio Calipso¹⁶³ realizado por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los alimentos en el que se evaluó la composición nutricional de pescados y mariscos consumidos y adquiridos por la población francesa, se obtiene un porcentaje de lípidos de 0,59% para la merluza. Por otro lado, los datos de las Tablas de composición de alimentos de SENBA¹⁶⁴ muestran un porcentaje de lípidos para la merluza que se sitúa entre 0,85 y 0,95%. Los datos obtenidos de las búsquedas en internet más utilizadas como calculo y composición de dietas en nuestro medio, como el programa DIAL¹⁶⁵ que diferencia para la merluza fresca 1,8% de lípidos y 0,46 mg de ácidos grasos

poliinsaturados(AGPI) y para la merluza congelada sin especificar especie ni procedencia, un 2% de lípidos y 1000 mg de AGPI, presumiblemente los datos que utiliza para la merluza congelada lo obtienen de alguna especie capturada fuera de España y perteneciente a alguna de las especies que se analizan en este estudio. Las referencias consultadas en internet y que se indican a continuación nos muestran la información obtenida del porcentaje de lípidos que se asocian a la merluza, y sólo en una referencia nos informa del contenido en AGPI: 1.28%,¹⁶⁶ 0.7%¹⁶⁷, 1,6%¹⁶⁸, 0,72% y 0,2 mg de AGPI.¹⁶⁹ Esta variabilidad en los datos de porcentaje en la composición lipídica de la merluza nos hace reflexionar sobre la información que los profesionales dedicados a la nutrición pueden obtener en función de las fuentes consultadas. Por ello es necesario que para realizar un estudio profundo sobre composición lipídica en pescado es imprescindible conocer de qué especie se trata, lugar y época de captura y analizar que factores influyen la composición lipídica de los mismos.

Si nos atenemos a la clasificación clásica los pescados, ya sean de agua dulce o salada pueden dividirse en blancos o magros, semigrasos y azules o grasos. En líneas generales los blancos son los que contienen menos de 2,5% de grasa los semigrasos entre

2,5 y 6% y los azules o grasos mayor de un 6% de grasa. Según esta clasificación y los datos obtenidos en nuestro estudio nos encontraríamos que la merluza por los datos obtenidos en nuestro análisis pertenecería a los semigrasos y no a pescado blanco como hasta ahora se encuentra recogida.

En la clasificación clásica, los denominados "blancos" incluyen:

De mar: Lenguado, **Merluza**, Abadejo, Corvina, Brótola, Mero, Pescadilla, Pez Espada, Bacalao, Raya.

De río: Carpa, Lucio, Róbalo, Trucha.

En dicha clasificación clásica entre los denominados "semigrasos" incluyen:

De mar: Besugo, Bonito, Palometa, Trilla, Salmonete

De río: Dorado

Mientras que dentro de los denominados "azules" se encuentran:

De mar: Arenque, Salmón, Atún, Sardina, Boquerón,
Caballa, Anchoa, Lisa, Pez ángel, Pez palo,
Gatuzo

De río: Surubí, Bagre, Sábalo, Perca.

En este sentido con este trabajo se defiende la teoría de que la diferencia principal entre los pescados desde el punto de vista de su composición, radica en la cantidad y calidad de sus grasas. Y que esta composición puede variar por diferentes factores que a continuación se detallan. En verano donde la alimentación es más accesible se incrementa el contenido graso mientras que disminuye en época de bajas temperaturas; ya que utilizan las grasas de reserva como fuente de energía o calorías.

La cantidad de grasa esta relacionada, además con factores genéticos y la edad del pez.

Las investigaciones previas realizadas en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela sobre la composición de dos especies de merluza analizadas y que se han presentado en los últimos Congresos de SEN 2007¹⁷⁰ y SENPE 2008¹⁷¹ nos muestran un porcentaje similar de lípidos (2,1%) a los obtenidos en esta tesis.

Según los datos de la tabla 1, en la que se representa el porcentaje de lípidos extraídos de la bibliografía de diferentes especies de merluza, a la vista de los datos de la tabla en nuestro análisis encontramos un porcentaje superior a los encontrados en la bibliografía y se sitúa entre $2,9 \pm 1,75$ %.

Por ello debemos tener en cuenta los factores que influyen en la composición nutricional de los diferentes pescados y mariscos a la hora de establecer recomendaciones de niveles de ingestas y no simplificarlo con la clasificación blanco, semigraso y graso ó azul. La fracción lipídica es el componente que muestra la mayor variación.¹⁷² A menudo, dentro de ciertas especies la variación presenta una curva estacional característica con un mínimo cuando se acerca la época de desove. La figura 1 muestra la variación característica del arenque del Mar del Norte (a) y de la caballa (b). Si la clasificación la realizamos en función del % de grasa, comprobaríamos que en función del mes de captura se clasificaría como blanco, semigraso o graso (azul).

En esta línea es de destacar el trabajo realizado por De Leonardis y Macciola¹⁷³ sobre la *Sardina Pilchardus*, pez gregario que se alimenta de plancton, que vive en mar abierto a diferentes profundidades¹⁷⁴ y es uno de las más importantes especies

comerciales del Mar Mediterráneo y en particular del Mar Adriático. En dicho estudio se estima la relación entre su contenido lipídico y su composición en ácidos grasos. En función de su contenido lipídico la clasifican como magra cuando el contenido en lípidos es $< 4\%$ y grasa cuando este supere el 4% . Esta variación en lípidos ocurre por las incrementos estacionales cíclicos de los lípidos neutros y en especial de los triglicéridos. Esta especie es importante por su elevado contenido en AGPI w-3, en especial DHA y EPA. La composición de ácidos grasos fue similar en ambos tipos de sardina, saturados ($38,3\%$), monoinsaturados ($31,3\%$), poliinsaturados ($30,4\%$). Representando los AGPI w-3 el $20,9\pm 6,9\%$ y AGPI w-6 el $7,6\pm 3,8\%$. El contenido en EPA Y DHA es mayor en la sardina grasa (Sg) que en la magra (Sm), expresados en g/100g, Sg: EPA $1,0\pm 0,3$ DHA $1,6\pm 0,3$; Sm EPA $0,1\pm 0,1$ DHA $0,3\pm 0,1$. Estos autores recomiendan consumir sardinias con al menos 4% de lípidos, para obtener niveles superiores de EPA y DHA.

Es de gran interés el trabajo realizado por Soriguer⁴⁶ entre los años 1994-1995 ya que es el primer estudio realizado en España que evalúa la composición de los aceites de pescado de 35 especies de pescado consumidos en Andalucía y sus variaciones estacionales, puesto que los trabajos realizados hasta esa fecha

no evaluaban la composición lipídica a lo largo de todo un año.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Es también el primer autor crítico con la clasificación de los pescados en blancos y azules. Ya que en los trabajos mencionados refiere que la especie *Merluccius merluccius* que está catalogado como blanco, en otoño tiene una concentración de lípidos mayor que Jack Maquerel (Jurel) considerado azul.

La composición química de los peces varía considerablemente entre las diferentes especies¹⁷⁸ y también entre individuos de una misma especie, dependiendo de la edad, sexo, medio ambiente y estación del año. En la tabla 2 también podemos comprobar las diferencias en porcentaje de grasa en función del mes de captura para la merluza argentina. A la vista de los resultados de su porcentaje en lípidos, en función de la clasificación clásica también según el mes de captura podríamos clasificarla como pescado semigraso si se capturó en febrero o como blanco el resto de los meses. Las variaciones en la composición química del pez están estrechamente relacionadas con la alimentación, migraciones y cambios sexuales relacionados con el desove. El pez tiene períodos de inanición por razones naturales o fisiológicas (como desove o migración) o bien por factores externos como la escasez de alimento. Usualmente el desove, independientemente de que ocurra luego de largas

migraciones o no, requiere mayores niveles de energía. Los peces que tienen energía almacenada en la forma de lípidos recurrirán a ella. Las especies que llevan a cabo largas migraciones antes de alcanzar las zonas específicas de desove o ríos, degradarán - además de los lípidos- las proteínas almacenadas para obtener energía, agotando las reservas tanto de lípidos como de proteínas, originando una reducción de la condición biológica del pez.

Nombre	Nombre científico	Lípidos
Merluza austral	<i>Merluccius australis</i>	1,60 %
Merluza de Boston	<i>Merluccius bilinearis</i>	2,60 %
Merluza del Cabo	<i>Merluccius capensis</i>	1,60 %
Merluza argentina	<i>Merluccius hubbsi</i>	1,76 %
Merluza europea	<i>Merluccius merluccius</i>	1,59 %
Merluza del Pacífico	<i>Merluccius productus</i>	1,61 %
Merluza del Senegal	<i>Merluccius senegalensis</i>	1,08 %

Tabla 1. Composición media en lípidos de 7 especies de merluza ¹⁷⁸

Mes	% lípidos
Febrero	3,40
Marzo	1,10
Abril	1,70
Julio	1,30
Diciembre	1,40

Tabla 2. Composición en grasa de la merluza argentina¹⁷⁹

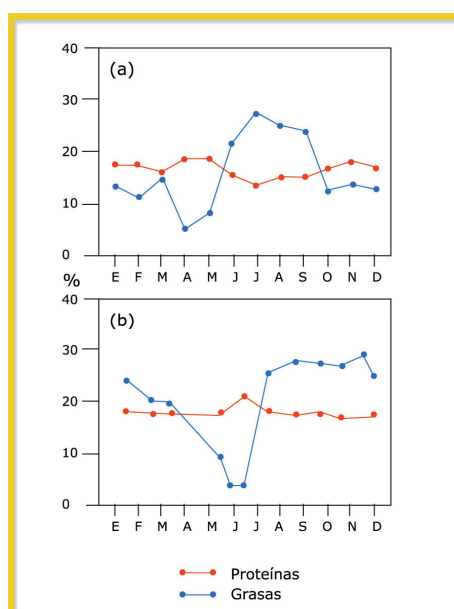


Figura 1. Variación mensual del contenido en proteínas y grasas del arenque (a) y caballa (b).

Al igual que el porcentaje de lípidos, la composición en ácidos grasos de las distintas presentaciones de merluza analizadas también es diferente y superior a la descrita en la escasa bibliografía¹⁸⁰⁻¹⁸³ existente referente a la composición

nutricional de la merluza y en concreto sobre los ácidos grasos poliinsaturados, ya que los estudios realizados sobre estos últimos se centran en especies de pescado denominados "grasos", como la sardina, arenque, salmón, atún..., en los que se relaciona consumo y enfermedades cardiovasculares.

Las especies donde se han encontrados datos específicos sobre esta materia han sido la merluza europea (*Merluccius merluccius*), la merluza del Pacífico (*Merluccius productus*), la merluza de Boston (*Merluccius bilinearis*), la merluza del Senegal (*Merluccius senegalensis*), la merluza del Cabo (*Merluccius capensis*), la merluza argentina (*Merluccius hubbsi*), la merluza austral (*Merluccius australis*), la merluza de Sudáfrica (*Merluccius paradoxus*) y merluza peruana (*Merluccius gayi peruanus*).

En el Gráfico 1 se recopilan los datos extraídos de la bibliografía referentes a la composición en porcentaje del contenido de los ácidos grasos de las diferentes especies de merluza.

El porcentaje de ácidos grasos monoinsaturados en nuestra muestra ($38.5 \pm 5.93\%$) es superior al descrito en la bibliografía (32%) a excepción de la merluza austral que presenta una

composición muy diferente en su composición de ácidos grasos al resto de las especies de merluza.

El porcentaje de ácidos grasos saturados de las muestras analizadas ($26.6 \pm 0,8\%$) es inferior al descrito en la bibliografía (29,5%). Encontrándonos que en el caso de los ácidos grasos saturados son los que presentan menores variaciones en las presentaciones analizadas.

Sobre el porcentaje de AGPI en el Gráfico 2 se representan los datos de los AGPI extraídos de la bibliografía consultada sobre las diferentes especies de merluza donde se han encontrados datos específicos para: la merluza europea (*Merluccius merluccius*), la merluza del Pacífico (*Merluccius productus*), la merluza de Boston (*Merluccius bilinearis*), la merluza del Senegal (*Merluccius senegalensis*), la merluza del Cabo (*Merluccius capensis*), la merluza argentina (*Merluccius hubbsi*), la merluza austral (*Merluccius australis*), la merluza de Sudáfrica (*Merluccius paradoxus*) y merluza peruana (*Merluccius gayi peruanus*). A la vista de los datos podemos observar que varían entre 13,2% para la merluza austral y 49,9 % para la merluza del pacífico. En nuestro caso los valores de AGPI para

las diferentes presentaciones analizadas se encuentran entre 29 % y 40,8%.

Los valores medios en mg de EPA y DHA varían mucho de unas especies de merluza a otras, siendo para *Merluccius hubbsi* de 90 y 350mg por 100g de tejido muscular, respectivamente. Para *Merluccius australis* es 32 y 112mg; para *Merluccius productus* 304 y 620mg; *Merluccius bilinearis* 273 y 624mg; para *Merluccius capensis* 106 y 490mg y para *Merluccius Merluccius* 119 y 512mg.

Los datos obtenidos de SENBA,¹⁶⁴ recogen para la merluza unos valores de EPA de 50-61mg y para DHA de 80-110mg. Sin embargo los datos obtenidos en el estudio CALIPSO¹⁶³ refieren para la merluza unos valores de Evade 28mg y de DHA de 123mg.

En nuestro estudio (Gráfico 7), los valores son muy superiores para EPA Y DHA. Así varían para EPA entre 72 mg (presentación MSP) y 248 (presentación CCP). Mientras que en el caso de DHA oscilan entre 304 mg (presentación MSP) y 772mg (presentación CCP).

Por ello sería deseable al igual que el estudio CALIPSO¹⁶³ realizado en Francia, evaluar el contenido nutricional de la

mayoría de los pescados consumidos en España para determinar la ingesta de AGPI w-3 por parte de la población española en orden a revisar las recomendaciones nutricionales actuales. Estos resultados también servirían para evaluar el riesgo/beneficio del consumo de pescado y establecer recomendaciones para subgrupo de poblaciones tal como embarazadas y niños.

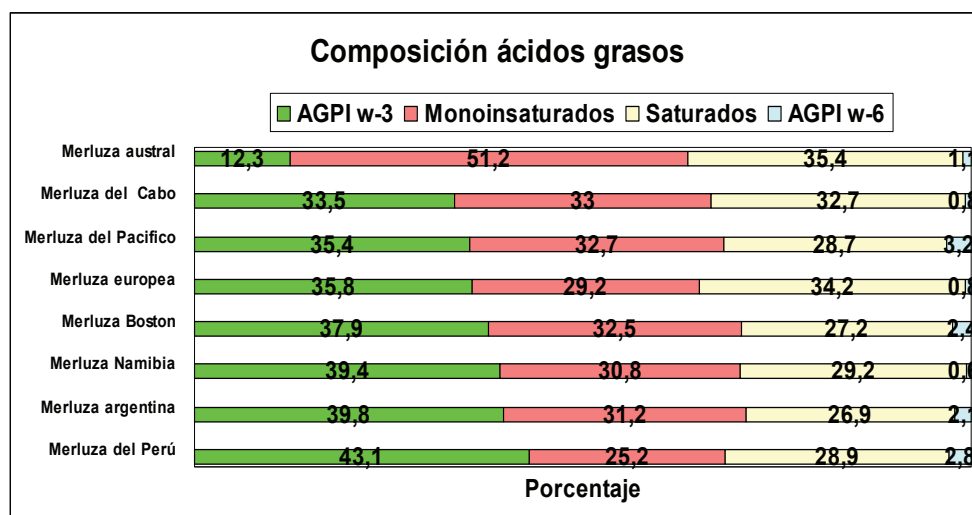


Gráfico 1. Composición en % de los diferentes ácidos grasos contenidos en diferentes especies de merluza.

% AGPI en diferentes especies de Merluza

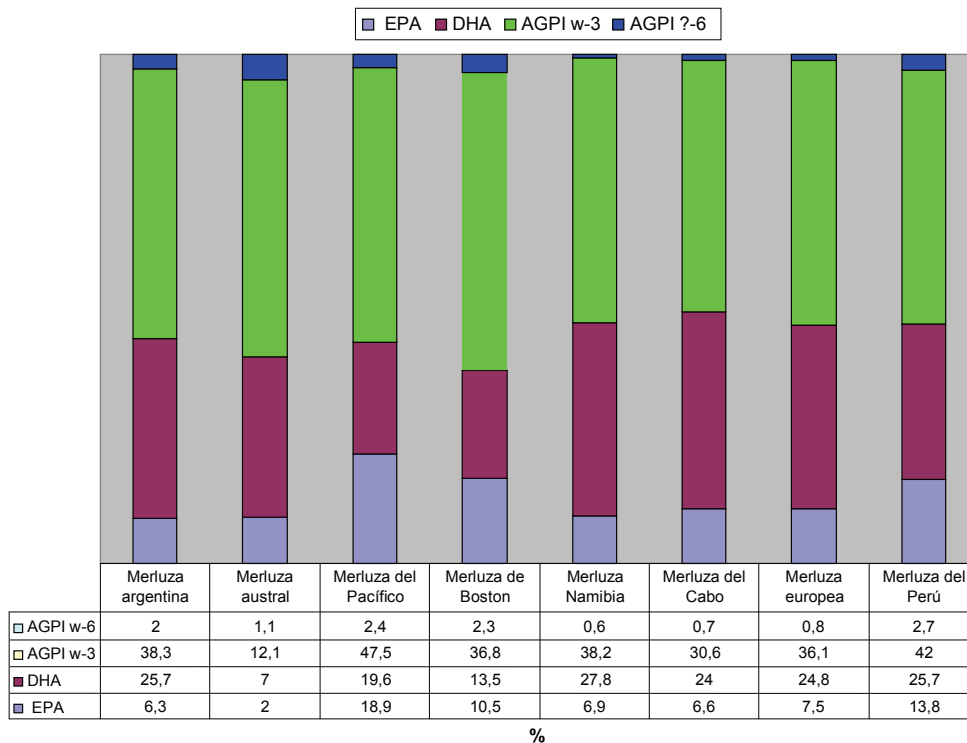


Gráfico 2: % de AGPI de diferentes especies de Merluza.

En esta línea, es de destacar los trabajos realizados por Domingo^{184, 185} que aunque su objetivo era evaluar el balance beneficio/riesgo derivado del consumo de pescado y presencia de contaminantes versus contenido AGPI w-3, nos sirven de referencia para evaluar 14 especies de pescado y marisco consumidos en Cataluña en cuanto a su contenido en EPA y DHA (sardina, atún, anchoa, caballa, pez espada, salmón, merluza, salmonete, lenguado, sepia, calamar, almeja, mejillón y camarón).

En este trabajo, Publicado en la revista *Toxicology*¹⁸⁴, se muestran las cantidades de EPA y DHA de las 14 especies de pescado y marisco así como los contaminantes más habituales, entre los que se encuentran el metil mercurio, cadmio, plomo, dioxinas y furanos policlorados (PCDD/PCDFs), bifenilos policlorados (PCBs), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), éteres difenílicos policlorados (PCDEs), éteres difenílicos polibromados (PBDEs), y nafatalenos policlorados (PCNs). También en este trabajo se establece el tamaño de ración de pescado de 180g para un hombre de 70 Kg. de peso como, superior a las establecidas en los diferentes trabajos estudiados que establecen la ración en 3 onzas (~ 85 g). Es de destacar que el contenido de EPA expresado en g/100g en este trabajo es superior al obtenido para DHA igualmente expresado en g/100g para el salmón (1,540/1,100), caballa (0,450/0,390) y salmonete (0,440/0,270). Es el único trabajo que se observa este nivel superior de EPA sobre DHA, ya que la totalidad de los trabajos revisados obtienen niveles superiores de DHA frente a EPA para las diferentes especies analizadas. A excepción de las especies citadas (salmón, caballa, salmonete) en el resto de las especies analizadas por Domingo se obtienen niveles superiores de DHA versus EPA.

Destacando la relación EPA/DHA en la merluza (0,160/0,320), sardina (0,180/0,250), anchoa (0,190/0,250), atún (0,050/0,140), lenguado (0,160/0,210), calamar (0,210/0,260). En la Tabla 4 se especifican las relaciones obtenidas entre EPA y DHA para las diferentes especies de pescados comprados y consumidos en Cataluña. Destaca el contenido en EPA para las especies mencionadas (relación EPA/DHA>1). La relación obtenida para la merluza (0,50) es superior a la obtenida en nuestros análisis (0,34 ± 0,071) en la que predomina la cantidad de DHA, aunque la cantidad de EPA+DHA es similar a la obtenida en este trabajo.

Por último, es interesante señalar que Domingo considera en su artículo a la sardina, anchoa y atún como pescados "azules" aunque contienen menos cantidad de AGPI w-3 que la merluza.

Tipo de Pescado	EPA+DHA g/100g	Relación EPA/DHA
Salmón	2,64	1,40
Caballa	0,84	1,15
Salmonete	0,71	1,63
Merluza	0,48	0,50
Sardina	0,43	0,72
Anchoa	0,44	0,76
Atún	0,19	0,36
Lenguado	0,37	0,76
Calamar	0,47	0,81

Tabla 4. Relación EPA/DHA, de diferentes peces capturados en Cataluña¹⁸⁴.

Tipo de Pescado	EPA+DHA g/100g	Relación EPA/DHA
Atún rojo	1,50	0,32
Bonito en lata	0,27	0,21
Atún blanco lata	0,86	0,37
Salmón atlántico piscifactoría	2,15	0,47
Salmón atlántico	1,84	0,29
Salmón pacífico rojo	1,23	0,76
Caballa	1,20	0,72
Arenque	2,01	0,82
Trucha piscifactoría	1,15	0,41
Trucha salvaje	0,99	0,90
Fletán	0,47	0,24
Bacalao	0,16	0,03
Abadejo	0,24	0,47
Pez espada	0,77	0,13
Mero	0,25	0,16
Camarón	0,32	1,19
Bagre piscifactoría	0,18	0,38
Bagre salvaje	0,24	0,73

Tabla 5. Contenido en EPA y DHA y Relación EPA/DHA, de diferentes especies.¹⁸⁶

Pescado	EPA+DHA g/100g	Relación EPA/DHA
Atún blanco	1,30	0,35
Bagre	0,37	0,08
Besugo	0,23	0,11
Jurel	0,12	0,03
Mero	0,07	0,16
Robalo	0,14	0,20
Trucha	0,61	0,21

Tabla 6. Contenido en EPA+DHA de diferentes especies mejicanas.¹⁸

Marca (Laboratorio)	DHA/EPA (mg/capsula)	Pescado del que se extrae el aceite
Finest Natural (Walgreen) salmon	240/360	Sardinias, anchoa, sardineta,
GNC (General Nutrition Corporation)	240/600	Pescado graso
Nature Made (Nature Made Nutritional Products)	288/432	Anchoa, sardina
Natrol (Natrol)	120/180	Anchoa, sardina
Nature's Bounty (Nature's Bounty) sardina, salmon	120/180	Arenque, anchoa, caballa,
Omega Works (Windmill Health Products) arenque	200/300	Sardina, anchoa, salmon,
Omega Works (Windmill Health Products)	408/544	Anchoa, caballa, sardina
PharmAssure (PharmAssure)	120/180	Pescado graso
PharmAssure (PharmAssure)	200/240	No especifica
Rite Aid (Rite Aid Corporation)	120/180	Pescado graso
Safeway Select (Premium Quality)	120/180	Anchoa, sardina, caballa
Springvalley (Leiner Heath Products)	300 total	Sardina
Sundown Naturals (Sundown) sardine, salmon	120/180	Arenque, anchoa, caballa,
Sundown Naturals (Sundown) sardine, salmon,	300 total	Arenque, anchoa, caballa,
arena, menhaden.		eperlano, atun, anguila de
Sunmark (McKesson)	200/240	Anchoa, bonito, caballa, sardina
Sunmark (McKesson) fletan, caballa, abadejo	120/180	Anchoa, bacalao, arenque,
tiburón, sardineta		salmon, sardina,
Lovaza (GSK)	375/465	No especifica
Omacor (Ferrer, Astrazeneca, Pzicer, Pronova, Solvay, Piere Fabre)	375/465	No especifica
Zodin (Pronova, Ferrer, Galenica)	380/460	No especifica

Tabla 7. Composición de diferentes productos de aceite de pescado comercializados en USA y Europa.¹⁸⁸

En las Tablas 4, 5 y 6 se representan los contenidos de EPA y DHA y la relación obtenida de EPA/DHA de diferentes especies de pescado y marisco consumidas en Cataluña, USA y Méjico. Es de destacar que los únicos datos que se encuentran de la merluza, corresponde a la consumida en Cataluña y que los datos de EPA y DHA para especies semejantes son muy diferentes entre si, debido probablemente al tipo de alimento que existe en lo diferentes lugares de procedencia lugares, así como la época de captura. Por ejemplo podemos comprobar en la Tabla 5 que el salmón de piscifactoría tiene mayor contenido en EPA y DHA que el salvaje, ya que es alimentado con harina de pescado. Por el contrario el bagre de piscifactoría tiene menor contenido de EPA y DHA ya que es generalmente alimentado con harina de cereales.

A la vista de estos datos podemos comprobar que EPA y DHA están presentes en todas las especies pero en diferentes proporciones. En líneas generales la cantidad de DHA¹⁸⁹ es superior a EPA (relación EPA/DHA<1). Para la merluza analizada en esta tesis es de 0,34, es decir que aproximadamente es tres veces superior la cantidad de DHA que EPA. Esto tiene gran interés ya que el DHA puede ser retroconvertido a EPA;¹⁹⁰ sin embargo cuando se administran suplementos de EPA no se

obtienen incrementos de niveles de DHA ni en sangre ni en tejidos.¹⁹¹ Por otra parte aunque el contenido de DHA en el miocardio es muy superior al contenido de EPA,¹⁹² la suplementación con DHA y EPA aumenta los niveles de ambos. En este sentido es de resaltar las discordancias entre el estudio GISSI-Prevencione,¹⁹³ en el que DHA y EPA reducen la muerte súbita y el estudio JELIS,¹⁹⁴ en el cual solo la administración de EPA no redujo la muerte súbita. Todo ello podría indicar que el DHA es el más importante AGPI w-3, por su capacidad para estabilizar las membranas de las células del miocardio y prevenir anomalías peligrosas del ritmo cardíaco. Sin embargo las explicaciones a estas discrepancias podrían encontrarse en que los participantes del ensayo JELIS tienen la más alta ingesta de pescado (El japonés medio consume 8 veces más DHA y EPA que el americana medio)¹⁹⁵ lo que también explicaría la bajísima incidencia de muerte súbita en este ensayo.

En la Tabla 7, se muestran los contenidos de EPA y DHA de los suplementos de diferentes laboratorios comerciales en forma de cápsulas de aceite de pescado, y nos llama la atención de que el contenido de EPA es superior al de DHA en todas sus presentaciones.

Aunque por las referencias revisadas parece más importante el contenido de DHA por su efecto antiarrítmico¹⁹⁶ versus EPA en la prevención de eventos cardiovasculares, actualmente no se disponen de evidencias basadas en juicios críticos con respecto a que relación específica de los dos es más beneficiosa.

En este sentido es de destacar la evaluación de estudios realizada por Harris¹⁹⁷ el cual analizó 25 ensayos en los que se estudiaba el riesgo de padecer eventos relacionados con ECV en función de los niveles de AGPI w-3. De la citada revisión se desprende que la cantidad de DHA en plasma está estrechamente relacionada con la cantidad de DHA en el miocardio e inversamente relacionada con el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Esta reducción del riesgo parece estar más ligada a los niveles en tejidos de DHA que EPA (Tabla 8); sin embargo, es imposible diferenciar completamente los efectos de estos dos AGPI w-3, ya que siempre se consumen juntos.

Basándonos en esta incertidumbre, deberán consumirse ambos ácidos grasos en la relación ~1:2 a 2:1 para maximizar la salud cardiovasculares.

En este sentido destaca la excelente relación EPA/DHA que tienen todas las presentaciones de merluza analizadas.

Ácido graso	g ^b	p	95% IC	Nº estudios
EPA+DHA	-0,19	<0,01	-0,06 a -0,33	19
DHA	-0,34	<0,01	-0,12 a -0,59	19
EPA	-0,10	0,08	0,01 a -0,21	15
ALA	-0,21	0,03	-0,02 a -0,39	16

bg: g de Hedges (tamaño del efecto), la diferencia con el caso-control es expresado como una fracción de "pooled SD"

Tabla 8. Asociación entre contenido de ácidos grasos en tejidos y riesgo de eventos cardiovasculares, estimado por el tamaño del efecto en 25 estudios.

2. Biodisponibilidad de AGPI w-3: EPA y DHA

Para comprobar si los AGPI w-3 ingeridos se incorporan al plasma y a los eritrocitos y por tanto ejercer sus propiedades cardiosaludables es de gran importancia estudiar la biodisponibilidad de EPA y DHA, tanto desde su formulación en cápsulas de aceite de pescado como en el propio pescado.

Para evaluar la biodisponibilidad de EPA y DHA considerando como vehículo de los mismos el pescado o las cápsulas de aceite de pescado, Harris¹⁹⁸ realiza un estudio cuyo objetivo es comparar la velocidad y límite de enriquecimiento de las membranas de los eritrocitos y los fosfolípidos en plasma en función de las dos fuentes de AGPI w-3. Para ello compara la administración diaria de cápsulas de aceite de pescado (omega-3 CardioTabs, suplemento a diferencia de la mayoría contiene mayor proporción de DHA que EPA) con la recomendación de consumir al menos dos veces a la semana pescado con elevado contenido en AGPI w-3 en este caso 171 g de salmón noruego y 171 g de atún en lata. Como conclusión se establece que después de 16 semanas existe un incremento significativo tanto en los

eritrocitos como en los fosfolípidos plasmáticos de EPA y DHA ($p < 0,0001$).

El contenido en EPA aumenta más rápidamente en el grupo que consumió pescado ($p < 0,01$) durante las primeras 4 semanas, estabilizándose a las 16 semanas. La variación de ácidos grasos fue menor en eritrocitos que en los fosfolípidos del plasma, encontrándose que el contenido de EPA y DHA en los eritrocitos es más estable que en el plasma.

También se estudio el efecto del pescado sobre las lipoproteínas y lípidos del suero (figura 2) encontrándose únicamente diferencias significativas en los triglicéridos, cuando se consumió pescado disminuyen los triglicéridos y por el contrario se incrementan con los suplementos en cápsulas a las 16 semanas.

Además, este trabajo también podemos extraer que a corto plazo el EPA es más biodisponible en el pescado. En un artículo Publicado por Visioli¹⁹⁹ se describe un incremento tres veces superior en la concentración de DHA cuando provenía del salmón que de las cápsulas de aceite. En esta misma línea, el trabajo realizado por Elvevoll²⁰⁰ encuentra que el pescado fue un vehículo más eficiente en términos de biodisponibilidad.

Finalmente una conclusión importante de este trabajo realizado por Harris es que el 81% de los pacientes que tomaron suplementos, se quejaron del sabor a pescado que permanecía después de su ingesta y que para el 55% fue muy desagradable.

Además el consumo de pescado provee proteínas de elevado valor biológico y oligoelementos como iodo y selenio.

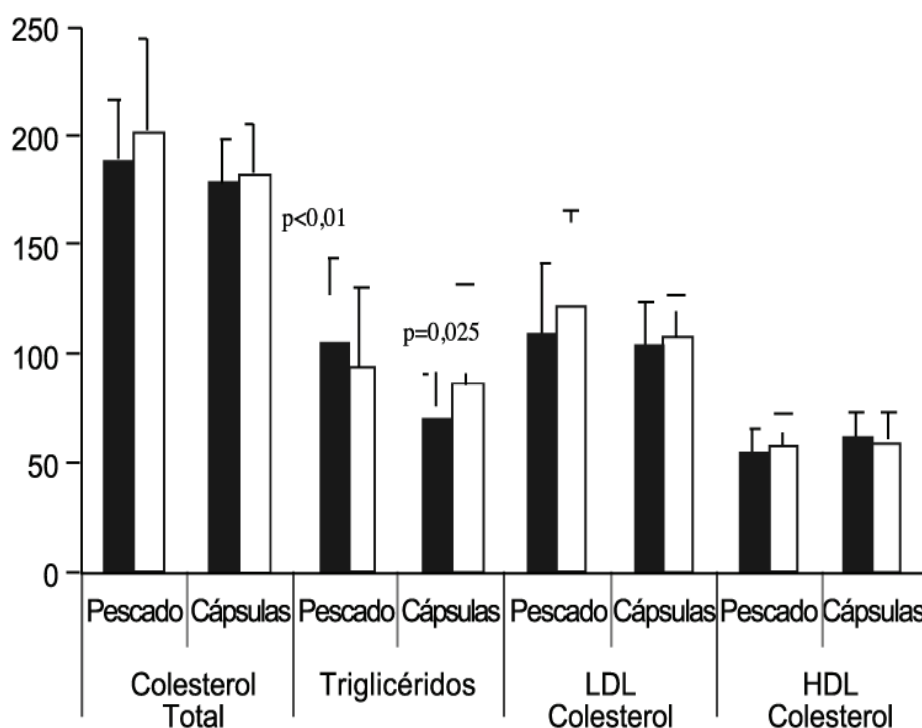


Figura 2. Media (\pm DE) de los efectos del consumo de una cápsula de aceite de pescado diario ó ingesta de pescado 2 veces a la semana sobre las lipoproteínas y lípidos en suero (en el inicio ■ y a las 16 semanas .)

La etapa siguiente después de comprobar la biodisponibilidad de AGPI w-3, será estudiar la incorporación de EPA y DHA en los fosfolípidos de la membrana de los cardiomiocitos, ya que los beneficios asociados a reducir la mortalidad cardíaca y en concreto la muerte súbita supuestamente están relacionados con esta acción. Para ello Metcalf²⁰¹ diseña un estudio para investigar la cinética de incorporación de AGPI w-3 en los fosfolípidos de la membrana del miocardio. Este es el primer estudio en humanos que muestra la incorporación de AGPI w-3 en las membranas del miocardio desde una dieta rica en aceite de pescado. Se lleva a cabo en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca para realizarse un bypass cardiopulmonar y se les asigna aleatoriamente en 1 a 6 grupos en función de la suplementación y de la duración de la misma. Siendo los grupos: No suplemento (grupo control), suplemento con aceite de pescado rico en EPA+DHA a los 7, 14 o 21 días antes de la cirugía, aceite de linaza rico en ALA y aceite de oliva 21 días antes de la cirugía. Posteriormente se analizó el tejido del apéndice auricular derecho que se había eliminado durante la cirugía y la sangre recogida antes de la misma, para estudiar su contenido en fosfolípidos.

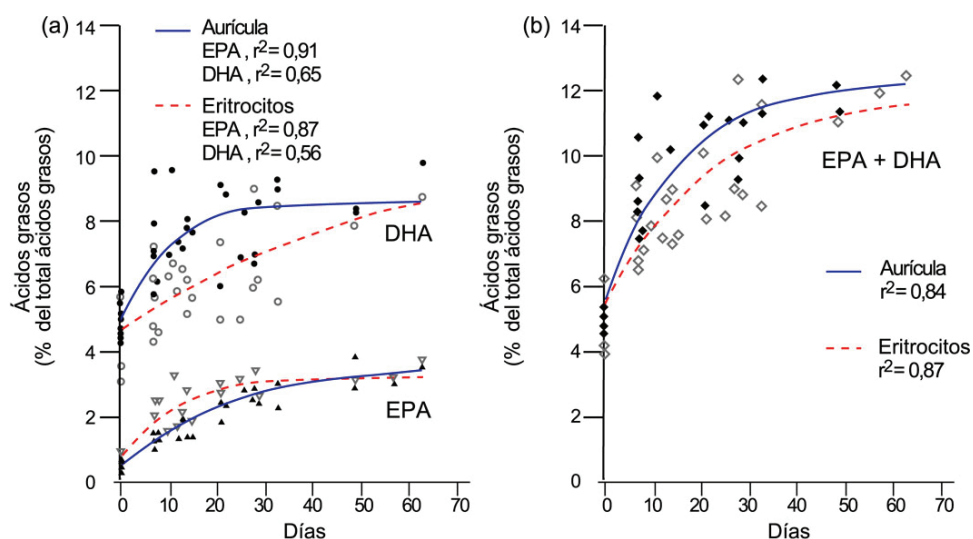


Figura 3. Incremento en ácido eicosapentaenoico (EPA $\nabla\blacktriangle$), ácido docosahexanoico (DHA $\bullet\circ$), y EPA + DHA (EPA $\diamond\blacklozenge$), $\circ\blacktriangledown$ Eritrocito $\bullet\blacktriangledown\blacklozenge$ Aurícula

En la figura 3a se muestra el incremento de EPA y DHA, tanto en aurícula como eritrocitos. Durante los 10 primeros días de tratamiento, en los eritrocitos no hubo diferencias entre EPA y DHA. Sin embargo en la aurícula el incremento de DHA fue más del doble que para EPA (2% versus 0,9%), lo que indica que en los estados iniciales de la suplementación, el DHA se acumula significativamente más rápidamente en los fosfolípidos de la aurícula que el EPA ($p < 0,001$).

También es de destacar que el progresivo incremento de AGPI w-3 en fosfolípidos de la aurícula se asociaron con una disminución del ácido araquidónico (Figura 4).

Este desplazamiento de ARA por EPA y DHA puede proporcionar un beneficio adicional al producido por AGPI w-3 solos. En un estudio donde se investigó el perfil de ácidos grasos en el miocardio obtenido por autopsias en caso de muerte súbita la relación ARA/DHA fue significativamente mayor que en casos de accidente donde no existía evidencia de enfermedad coronaria.²⁰²

El ARA ejerce un efecto proarritmico, que es atribuible a su metabolito oxigenado ya que la adición de inhibidores de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa suprime este efecto.²⁰³

El interés del trabajo de Metcalf consistió en demostrar que se puede incrementar el EPA y DHA en el miocardio con una semana de suplementación de aceite de pescado o su contenido equivalente de EPA+DHA del pescado, y que la incorporación de DHA en aurícula es superior a EPA.

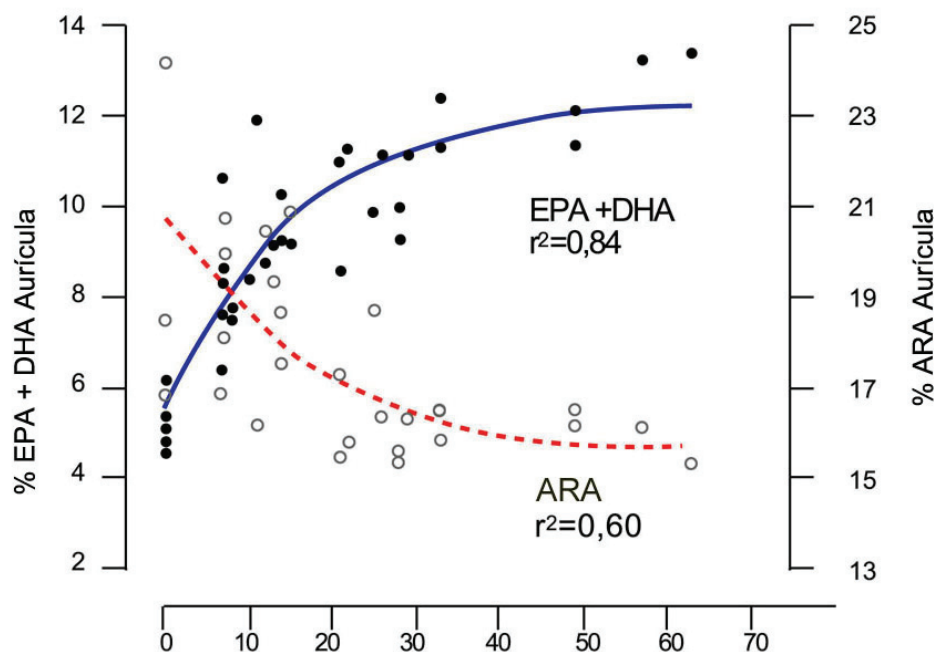


Figura 4. Intercambio de EPA + DHA en los fosfolípidos de la aurícula (● —) con ácido araquidónico (ARA ○ - - -).

Un índice relacionado con la biodisponibilidad de EPA y DHA y que puede ser utilizado como un indicador de ingesta de AGPI w-3, es el establecido por Harris. Su importancia no solo reside en ser un indicador de ingesta de AGPI w-3 sino también que es un biomarcador utilizado para evaluar el riesgo de muerte por ECV, dicho índice consiste en la relación existente entre el porcentaje de EPA+DHA expresado como % del total de ácidos grasos en eritrocitos y riesgo de muerte por ECV. La utilidad de

dicho marcador ha sido también recientemente confirmada en un estudio con 306 mujeres americanas²⁰⁴ para analizar la ingesta de AGPI w-3.

El índice de Harris está basado en el hecho de que la membrana de los eritrocitos refleja el contenido de AGPI w-3 de la membrana cardiaca.²⁰⁵ El objetivo de sus trabajos²⁰⁶ fue encontrar un índice que permitiese asociarlo como factor de riesgo en mortalidad por ECV, y poder estratificarlo en diferentes grados de riesgo: riesgo bajo, medio y elevado.

En una primera etapa para validar el índice omega-3 como un marcador de ingesta de EPA+DHA, se realizó un estudio dosis-respuesta prospectivo, aleatorizado, doble ciego con suplementación moderada de EPA + DHA. Los sujetos fueron divididos en grupos que recibían 0 (placebo), 0,5, 1,0 y 2,0g de EPA+DHA diariamente durante 5 meses para permitir la estabilización de la composición de ácidos grasos en los eritrocitos (Figura 5). Encontrándose que en cada grupo los niveles pre y post son diferentes y estadísticamente significativos, y que la comparación entre grupos en función de la cantidad de EPA+DHA fue significativamente diferente ($p < 0,05$) para todos con la excepción de los grupos que ingirieron 1 y 2g.

Los coeficientes de correlación entre el índice w-3 y el conjunto de ácidos grasos w-3 en sangre y fosfolípidos en plasma (EPA+DHA) fueron superiores a 0,9 y se muestran en las figuras 6 y 7.

Estas ecuaciones para obtener el índice w-3 fueron aplicadas a los datos de Albert²⁴ y Lemaitre,²⁰⁷ con objeto de relacionar dicho índice w-3 con el riesgo de muerte súbita cardiaca. (Figura 8)

Estudio Dosis-Respuesta

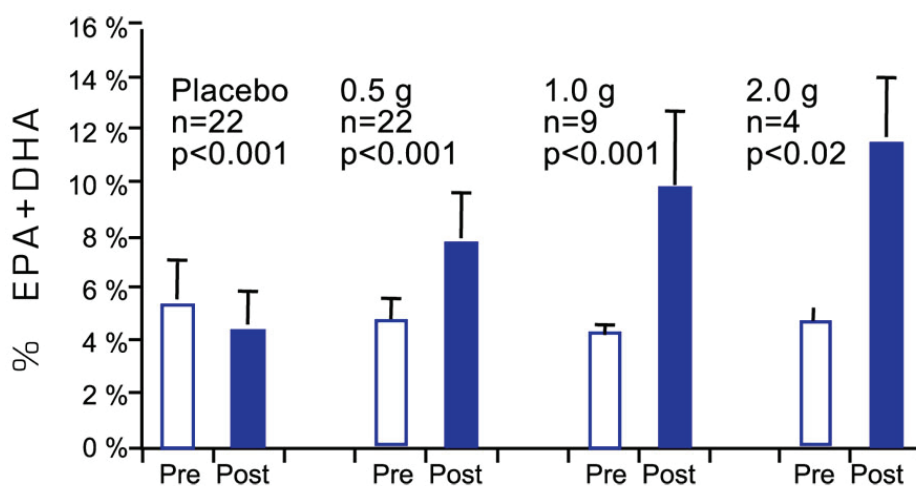


Fig. 5. Índice omega-3 (Media ±DE) calculado en 57 voluntarios sanos a los que se les administró: placebo, 0.5, 1, ó 2 g de EPA + DHA al día durante 20 semanas.

Índice Omega-3 versus AGPI en sangre.

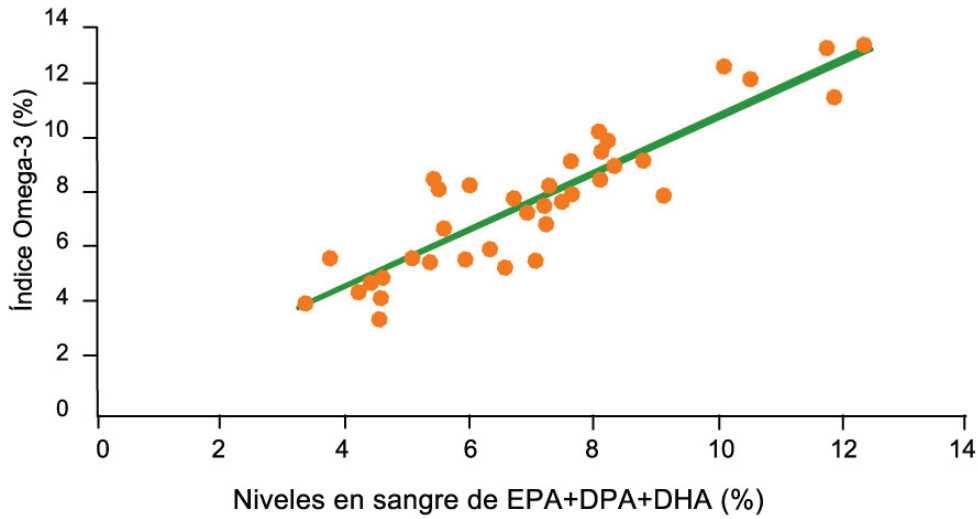


Figura 6. Índice omega-3 versus AGPI en sangre. Índice omega-3 = % en sangre de EPA+DPA+DHA * 0.95+0,35(r=0,91,p<0,0001).

Niveles en plasma EPA+DHA versus Índice Omega-3

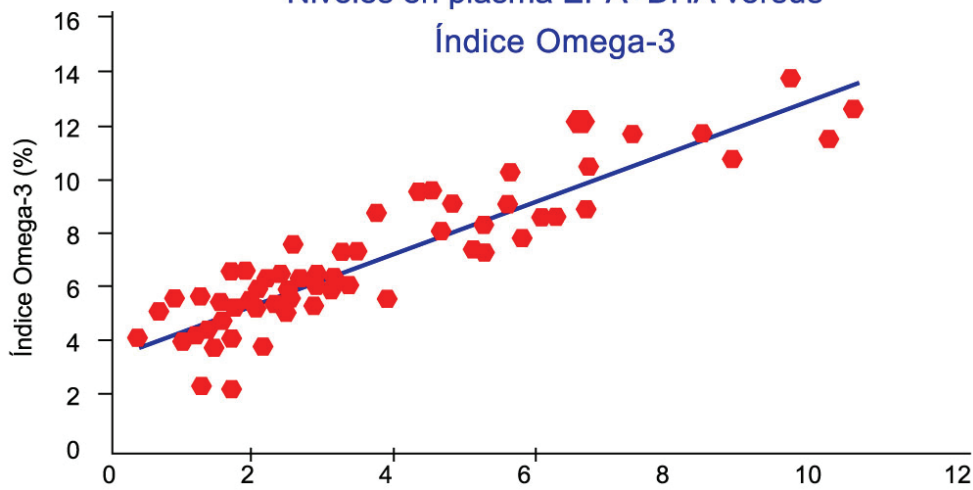


Figura 7. Niveles en plasma de EPA+DHA versus Índice omega 3. Índice omega-3 (%) = % Plasma (EPA+DHA) * 0.97+3,43(r=0,91,p<0,001).

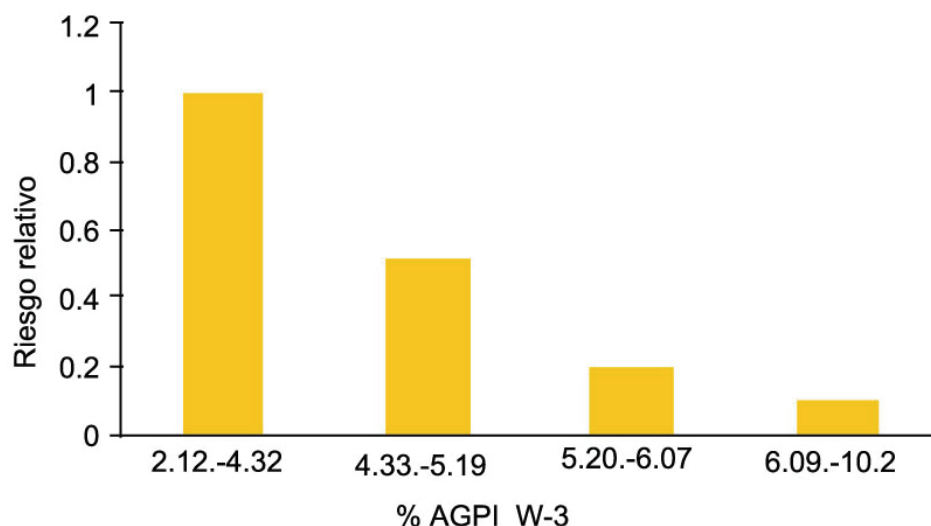


Figura 8. Riesgo relativo de muerte súbita cardiaca en función del rango de valores de los niveles en sangre de AGPI w-3 (Expresado como % del total de ácidos grasos)

Harris aplicando el índice omega-3 , a los diferentes estudios realizados en los que se relacionaba el contenido en plasma de AGPI w-3 con el riesgo de muerte por ECV, ^{24, 207-213} epidemiológicos²¹⁴⁻²¹⁷ ensayos clínicos controlados aleatorizados²¹⁸⁻²²¹ y estudios de prevención secundaria^{222, 223} y tomando como base estos estudios y el Publicado previamente en 2004,²⁰⁶ establece un valor diana de índice omega 3 mayor de 8% asociado con el mas bajo riesgo de muerte por ECV y de menor del 4% con el de mayor riesgo ²²⁴ (Figura 9).

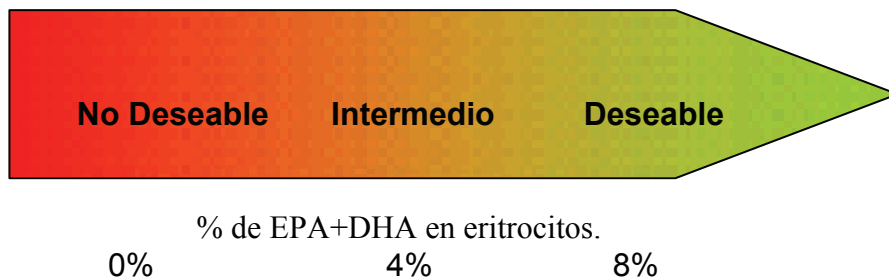


Figura 9. Propuesta punto de corte de zonas de riesgo en función del índice w-3

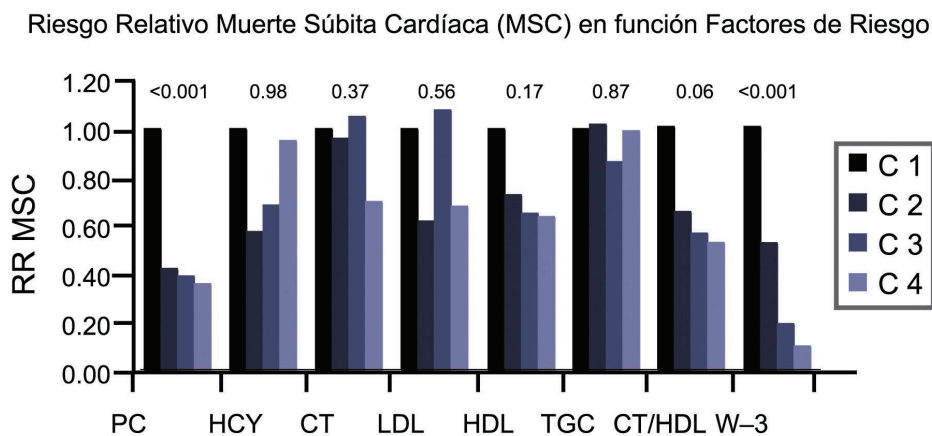


Figura 10. Riesgo relativo multivariante para muerte súbita cardiaca (RR MSC) por cuartiles de niveles de AGPI w-3 en sangre, comparados con otros factores de riesgo tradicionales.

En un trabajo reciente de Wilhelm²²⁵ realizado en 102 pacientes portadores de un desfibrilador cardioversor implantable (ICD), se ha calculado el índice w-3 para EPA y DHA en eritrocitos, encontrándose una probabilidad de presentar arritmias ventriculares según Kaplan-Meier en función de los

diferentes cuartiles en los que se clasificaron los pacientes según su índice w-3 ($p < 0,001$). En un análisis multivariante el índice w-3 fue el único índice predictor independiente de arritmias ventriculares en un seguimiento de 3, 6 y 9 meses (odds ratio 1.80, 95% CI 1.16-2.81, $p = .009$). A los 12 meses un índice predictor de factor de riesgo adicional fue una fracción de eyección reducida.

La importancia de este trabajo radica en que el índice w-3 podría ser un buen predictor de arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad cardíaca estructural y con insuficiencia cardíaca. Los resultados encontrados en este estudio enfatizan la importancia de que los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un metabolismo cardíaco alterado.

Diferentes Publicaciones²²⁶⁻²²⁸ han establecido la existencia de una relación entre ingesta de AGPI w-3 de origen marino y ácidos grasos plasmáticos, aunque indicando diferencias en los coeficientes de correlación; dichas diferencias podrían ser debidas, principalmente a los métodos analíticos utilizados así como a los diferentes métodos de evaluación de ingesta. Sin embargo, también deben estudiarse aquellos factores que pueden

modificar la farmacocinética de AGPI w-3 de origen marino y como estos AGPI w-3 se incorporan al plasma y a los fosfolípidos de las membranas de las células. Además, entre los factores que afectan a la farmacocinética, aparece no solo la composición de la dieta sino también el estilo de vida. Corpeleijn²²⁹ et al han descrito que el ejercicio modifica la expresión de desaturasas, y Montanaro²³⁰ et al indican que los receptores alfa activados por proliferadores de peroxisomas y el receptor X hepático incrementan la expresión y la actividad de Δ^5 y Δ^6 desaturasas.

Este índice w-3 también ha servido a Cohen²³¹ et al. para establecer una asociación entre el estatus socioeconómico y niveles de AGPI w-3 en eritrocitos en pacientes con enfermedad coronaria. En el estudio transversal llevado a cabo en 987 pacientes con enfermedad coronaria encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles más bajos de EPA y DHA en eritrocitos y pacientes con los menores niveles de ingresos, educación, trabajo y vivienda. ($p < 0,001$ para las cuatro medidas), por lo que consideran estos autores que los niveles de AGPI w-3 pueden ser un factor mediático importante entre bajo estatus socioeconómico y enfermedad cardiovascular.

Muy novedoso es el trabajo de O'Brien²³² en el que se investiga si el $\Delta^{15}\text{N}$ es un biomarcador válido de ingesta de EPA y DHA. Dicho marcador está basado en que la relación del isótopo de nitrógeno estable $^{15}\text{N}/\text{N}^{14}$ expresado como $\Delta^{15}\text{N}$ se encuentra en proporciones elevadas en los peces, habiendo sido ya utilizado por los antropólogos^{233, 234} para evaluar el consumo de alimentos marinos en grupos poblacionales. Para analizar su utilidad, se estudió la relación entre EPA-DHA y $\Delta^{15}\text{N}$ en eritrocitos de una comunidad de 496 esquimales en la que se ha variado la ingesta de pescado en función del grado de adherencia a la dieta tradicional basada en alimentos marinos.^{235, 236} Los resultados obtenidos muestran una estrecha correlación de $\Delta^{15}\text{N}$ en eritrocitos con EPA y DHA en eritrocitos ($r=0,83$ y $0,75$ respectivamente). En este trabajo se propone que el $\Delta^{15}\text{N}$ en eritrocitos proporciona un preciso y barato biomarcador de ingesta en la dieta de EPA y DHA. Ofrece las ventajas de ser un método rápido y barato que podría aplicarse a evaluaciones de ingesta de EPA y DHA a gran escala en estudios clínicos y epidemiológicos.

Todas estas propiedades del índice w-3 nos ayudan a predecir las ventajas de la ingesta que se obtienen con 500mg de EPA +DHA, que dada su biodisponibilidad se obtendría en

eritrocitos un 8% de EPA+DHA y por tanto un índice w-3 aproximado del 8% que se sitúa en una zona de mayor protección frente a riesgo cardiovascular. Elegimos la cantidad de 500mg ya que en el ensayo Dosis Respuesta de Harris, no encontró diferencias significativas en los grupos a los que se les adjudicaba 1 y 2 gramos de EPA+ DHA y que se corresponde con la cantidad de EPA+DHA encontradas en las presentaciones de la merluza analizada en esta tesis.

3. Efectos cardiosaludables de AGPI w-3

Para evaluar los efectos cardiosaludables de AGPI w-3, se han realizado estudios observacionales, epidemiológicos, casos-control cohortes y ensayos clínicos aleatorizados, en los que se relaciona el consumo de pescado "graso" y/o suplementos de aceite de pescado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo son puntuales aquellos estudios que distinguen entre:

- El tipo de pescado consumido y modo de cocción utilizado, así como los métodos utilizados para evaluar su consumo.
- Nivel de ingesta de AGPI w-3, DHA y EPA.

- Niveles en plasma, eritrocitos y tejido adiposo de AGPI w-3,
- DHA y EPA.
- Niveles de contaminantes como el mercurio que pueden enmascarar el nivel cardioprotector de AGPI w-3. El mercurio presente en el pescado puede ser un factor que explique las discrepancias en los resultados entre diferentes estudios.^{136, 137, 142, 143}
- Relación con el desarrollo de diferentes enfermedades
- cardiovasculares.

Mozaffarian en una Públificación reciente²³⁷ muestra una recopilación de los estudios observacionales, casos-control, de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados más importantes que relacionan el consumo de AGPI w3 procedente del pescado con muerte por ECV. En la Figura 11 se muestra la relación entre ingesta de pescado o aceite de pescado y Riesgo Relativo de muerte por enfermedad coronaria. La representación fue realizada por análisis combinado de los estudios prospectivos y ensayos clínicos evaluados,^{24, 27, 29, 193, 195, 222, 238-252} utilizando pruebas no paramétricas y splines cúbicos^{253, 254} restringidos y ajustados para cada estudios dentro de la relación.

Dado que en muchos estudios el grupo de referencia tiene elevada ingesta de AGPIw-3, el riesgo relativo fue de referencia a escala 0,7 para estudios con ingestas de referencia entre 150-500mg/día de EPA+DHA y de 0,6 para grupos con ingestas superiores a 500mg/día. El tratamiento estadístico de los datos muestra un efecto umbral con ingestas de 250 mg/d($p<0,001$). Se observa un treinta y seis por ciento de bajo riesgo de muerte por ECV que es evidente entre 0 y 250 mg/d de consumo de EPA+DHA.(RR=0,64; 95%IC; $p<0,001$) y pequeños beneficios que se obtienen con mayores ingestas (0,0% por cada adicional 100mg/día; RR=1; 95% CI=0,99-1,01; $p=0,94$)

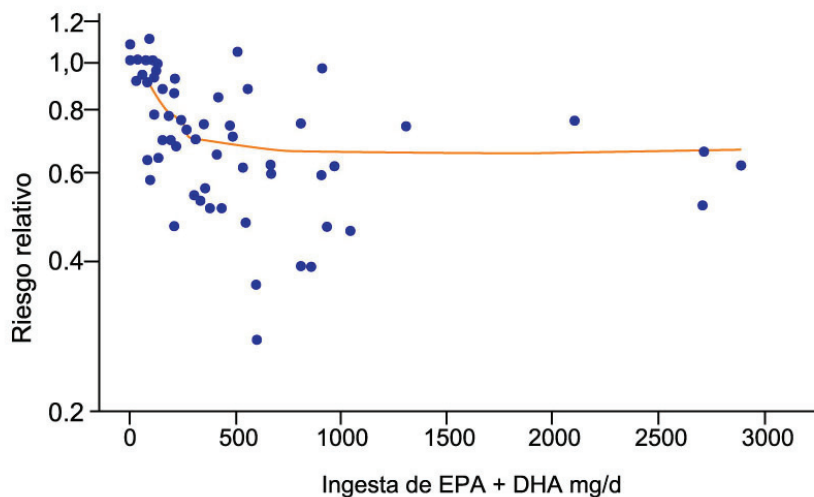


Figura 11. Relación entre ingesta de EPA+DHA y riesgo de muerte por ECV.(adaptado de Mozaffarian).²⁵⁵

A la vista de los datos extraídos de los diferentes estudios ya citados se desprende que con 100g de las diferentes presentaciones de merluza, las cuales contienen niveles de EPA+ DHA superiores a 250mg alcanzaríamos este valor umbral de riesgo de muerte por ECV.

Este fenómeno umbral también fue observado en un estudio reciente²⁵⁶ realizado en un Hospital General de Noruega en 254 pacientes ancianos frágiles (según los criterios de Winograd et al.)²⁵⁷ con una media de edad 82,1 años (72,5-97,7), que fueron seguidos durante tres años, y cuyo objetivo era investigar la relación entre ingesta de AGPI w-3 de origen marino, la morbilidad y mortalidad global en esta población a estudio. Dicho trabajo está basado en estudios de prevención primarios y secundarios en los que se ha evidenciado que AGPI w-3 protegen frente a infarto de miocardio, muerte súbita e ictus^{194, 222, 264} principales causas de muerte en la población anciana.

Esta evidencia también está basada en revisiones sistemáticas y metanálisis.²⁵⁸⁻²⁶⁰ Sin embargo, las revisiones sistemáticas y metanálisis en este campo tienen gran dificultad debido a la heterogeneidad en los estudios con respecto a los métodos utilizados para evaluar ingesta de pescado o AGPI w-3,

composición de dietas, antecedentes de riesgo de ECV y métodos utilizados en la resolución de resultados.

Para ello determinaron el nivel plasmático de ácidos grasos al ingreso y después de tres y seis meses. Los datos se dividieron en 4 cuartiles, correspondiendo 1 según análisis estadístico al de más bajo valor de EPA (63 pacientes), que difería de los demás y los restantes (191 pacientes) a los otros tres cuartiles. De los ácidos grasos analizados encuentran a diferencia de otros estudios que predomina DHA, existiendo una asociación entre niveles en plasma de EPA con todas las causas de mortalidad, mientras que niveles elevados de EPA se asocian con una disminución de riesgo de muerte. Sin embargo esta relación fue no lineal, se encontró un efecto "plateau o meseta" a partir de la concentración del segundo cuartil. En los pacientes incluidos en los tres cuartiles superiores, en los cuales no existían diferencias significativas entre ellos, se demostró un menor riesgo para todas las causas de mortalidad (-48%) que el cuartil 1.

Estos resultados nos indican que una baja ingesta de AGPI w-3 es un factor de riesgo en este grupo de pacientes, y que solo el 25% de la población a estudio puede beneficiarse de un suplemento de AGPI w-3 de origen marino.

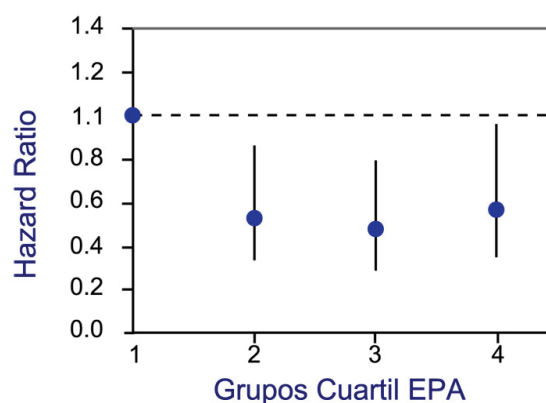


Figura 12: Relación riesgo relativo (ó Hazard Ratio:HR) para todas las causas de muerte en función de la concentración de EPA.

A diferencia de otros trabajos es de destacar que la población a estudio es tradicionalmente consumidora de grandes cantidades de pescado. Por ello la mayoría de los ancianos ingieren suficiente cantidad de AGPI ω -3 para alcanzar la protección y que el cuartil más bajo de esta población se corresponde con la media de de las obtenidas en otros estudios. La relación de concentración plasmática de DHA+EPA encontrada en este estudio fue de 7,0, mientras que para Harris et al²⁶¹, Crowe et al²⁶² y Welch et al²⁶³ fue de 5,5, 2,6 y 4,1 respectivamente, lo que nos sugiere que pueden existir diferencias poblacionales en la ingesta y metabolismo de EPA y DHA así como diferencias en los métodos analíticos utilizados.

Por otra parte, cuatro ensayos clínicos aleatorizados han evaluado los efectos del consumo de pescado o con aceite de pescado sobre el riesgo de muerte por ECV o por muerte súbita, realizándose en Inglaterra, Italia, Japón y Gales.

En el estudio realizado en Inglaterra (DART)²⁶⁴ en el que participaron 2.033 pacientes con un IAM previo, se demuestra que el consumo dos veces por semana de pescado graso reduce la mortalidad total en 29% en dos años (95% IC=0,54-0,92), con una reducción del 33% de muerte por ECV ($p<0,01$).

En el estudio GISSI-Prevenzione trial¹⁵ en el que participaron 11.323 pacientes italianos con IAM reciente, la suplementación con aceite de pescado 1 g/día demostró la reducción de la mortalidad total en un 14% (95% CI=0,76-0,97) en un periodo de 3,5 años, resultando en total una disminución del 26% del riesgo de muerte súbita (95% CI=0,58-0,93). Los efectos beneficiosos de AGPI w-3 han sido demostrados ya tras los tres primeros meses¹⁹³ de administración, sobre el riesgo de muerte súbita y los efectos no fueron significativamente diferentes en aquellos pacientes que recibían fármacos IECA, Betabloqueantes, anticoagulantes y estatinas.²⁶⁵

Son destacables los beneficios sobre la mortalidad en estos dos ensayos con buena potencia. Pocas intervenciones médicas reducen la mortalidad total de una manera tan prolongada.

En un tercer estudio aleatorizado 18.645 hombres y mujeres japonesas con hipercolesterolemia (3664 con ECV establecida) y tratados con estatina, la suplementación con EPA (1,8g/d) redujo eventos coronarios en en 19%(p=0,01) sobre 4,6%.²⁶⁶ Los beneficios fueron atribuibles por reducir eventos coronarios no mortales mas que reducir la muerte por ECV, esto es consecuente con la baja tasa de muerte por ECV que existe en Japón ya que tienen una larga tradición en el consumo de pescado.²⁶⁷

En contraste el cuarto estudio realizado en 3.114 hombres galeses con angina estable crónica, en los que se analizó el efecto de la ingestión de 2 raciones de pescado graso a la semana o de aceite de pescado (3g/día), no se encontró modificación significativo sobre la mortalidad total durante nueve años de seguimiento.²⁶⁸ A los que se les asignó pescado o aceite de pescado tuvieron un 54% de mayor riesgo de padecer muerte súbita (95%CI=1,06-2,23), con mayor riesgo entre los que se les

aconsejo aceite de pescado que dieta con pescado. Estos hallazgos deberán ser interpretados cuidadosamente ya que existen diversas e importantes limitaciones metodológicas en el estudio, incluyendo falta de ciego, interrupción de reclutamiento de pacientes por falta de recursos y periodos de refuerzo de consejo de la dieta durante el seguimiento.

En tres de estos cuatro ensayos clínicos aleatorizados los resultados encontrados son concordantes con los referenciados desde los estudios observacionales. Al comparar pequeña ingesta o no ingesta de AGPI w-3 con modesta ingesta, se observa una reducción en el riesgo arritmias cardiacas mortales (muerte por ECV y muerte súbita); mientras que mayores dosis y con largas duraciones de ingesta, se encuentran ciertos beneficios sobre eventos ECV no mortales. Esta fuerte concordancia demostrada con el consumo de pescado y aceite de pescado en diversas poblaciones provee fuerte evidencia de los efectos de AGPI w-3 derivados de productos marinos sobre el riesgo de ECV. Estos resultados acumulados con los de estudios prospectivos de cohortes indican la probable relación dosis-respuesta (Figura 13) para muerte por ECV:

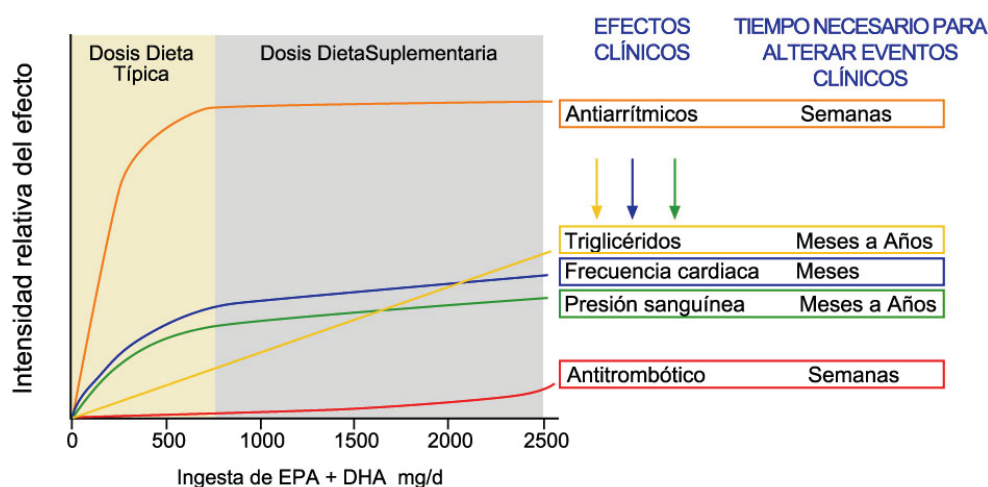


Figura 13. Dosis-Respuestas potenciales y tiempo necesario para alterar los eventos clínicos de los efectos fisiológicos de ingesta de pescado o aceite de pescado.²³⁷

Estos resultados también nos confirman que el contenido de EPA+DHA obtenidos en el análisis de nuestras presentaciones de merluza contienen la dosis necesarias de EPA + DHA para ejercer los efectos fisiológicos de estos AGPI w-3. Existe una dosis umbral de aproximadamente 750 mg de EPA+DHA, para la mayoría de los eventos cardiovasculares. El consumo de 150 g de merluza en cualquiera de sus presentaciones alcanza ese nivel de ingesta de EPA + DHA.

En la figura 14 se resumen los resultados de un metanálisis reciente realizado por He et al²⁵⁹ con los datos de 11 estudios que analizaron el efecto del consumo de pescado en número de veces por semana sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica, en el

metanálisis se incluyeron a 222.364 pacientes (89.102 varones y 125.873 mujeres) con 3.032 episodios clínicos. El promedio de seguimiento de los 11 estudios fue de 11,8 años y en 5 de ellos fue superior a 12 años. La principal conclusión es que el consumo de pescado se relaciona inversamente con la mortalidad por cardiopatía isquémica y que por cada 20g/día de consumo de pescado se reduce el riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica un 7%. No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres.

En España un estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra por el departamento de Cardiología y la Unidad de Epidemiología y Salud Pública²⁶⁹ encuentra un efecto protector de la ingestión de ácidos grasos w3 y pescado frente al riesgo de padecer un primer infarto agudo de miocardio (IAM). Sus resultados indican que existe un valor umbral a partir del cual ya no aumenta más la protección que puede derivarse del consumo de pescado. Se observó un efecto protector acentuado y estadísticamente significativo para los dos terciles superiores de ingestión de AGPI w3 (medianas de ingesta: 0,87 y 1,8g/día, respectivamente) frente al primer tercil (0,54g/d), con una reducción relativa del riesgo de aproximadamente el 55% en los

dos terciles superiores. No se objetivó linealidad en la asociación, sino más bien un posible efecto umbral (a partir de 0,73g/día).

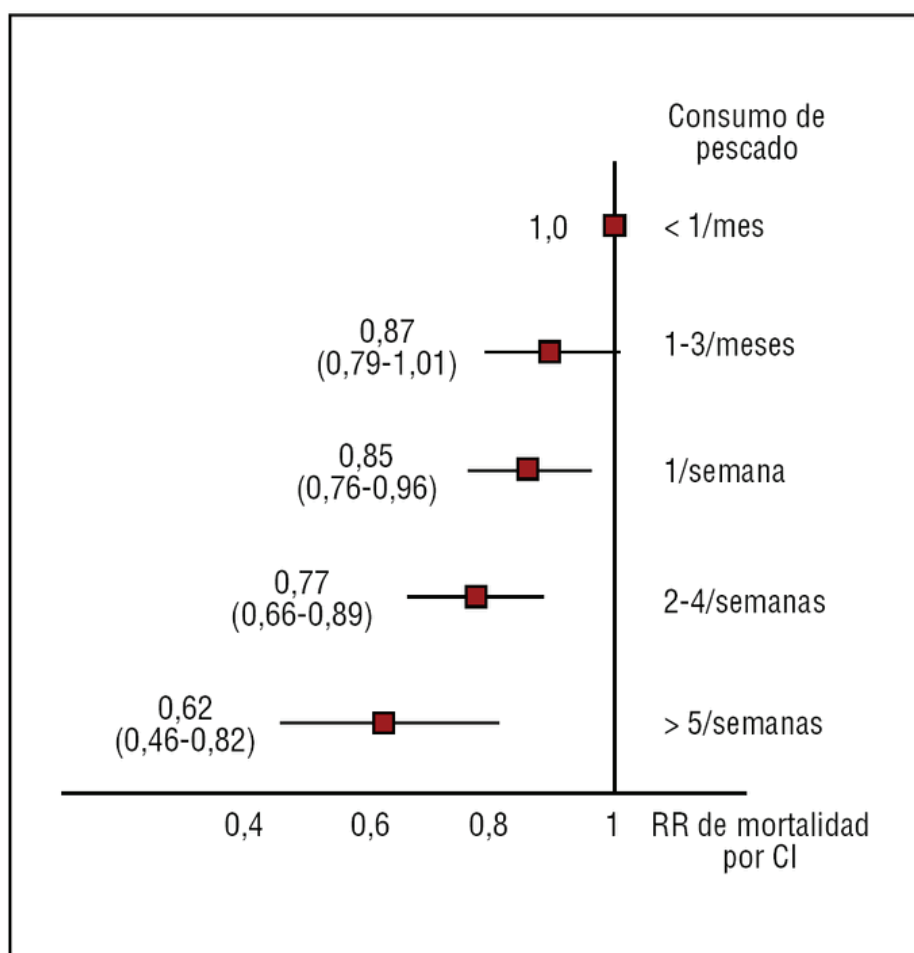


Figura 14. Reducción del riesgo relativo (RR) de cardiopatía isquémica (CI) de acuerdo con el consumo de pescado.

El mayor estudio realizado hasta la fecha es el realizado por Welch²⁷⁰ et al en Inglaterra, en el cual participaron 8.000 hombres y mujeres y que forma parte del European Prospective

Investigation into Cancer (EPIC). En dicho estudio se comparan diferentes métodos para evaluar la ingesta de pescado durante 7 días²⁷¹ en una población general, distinguiendo entre mujeres y hombres y la determinación en plasma de AGPI w-3, relacionándose el consumo de "pescado blanco" y niveles de EPA y DHA en plasma. Los 4 métodos de evaluación de la ingesta consistían en: ingesta realizada durante 7 días (A), cuestionario de frecuencia de alimentos (B), cuestionario de salud y calidad de vida (C), recordatorio de 1 día del método de los 7 días (D) (Figura 15a y 15b).

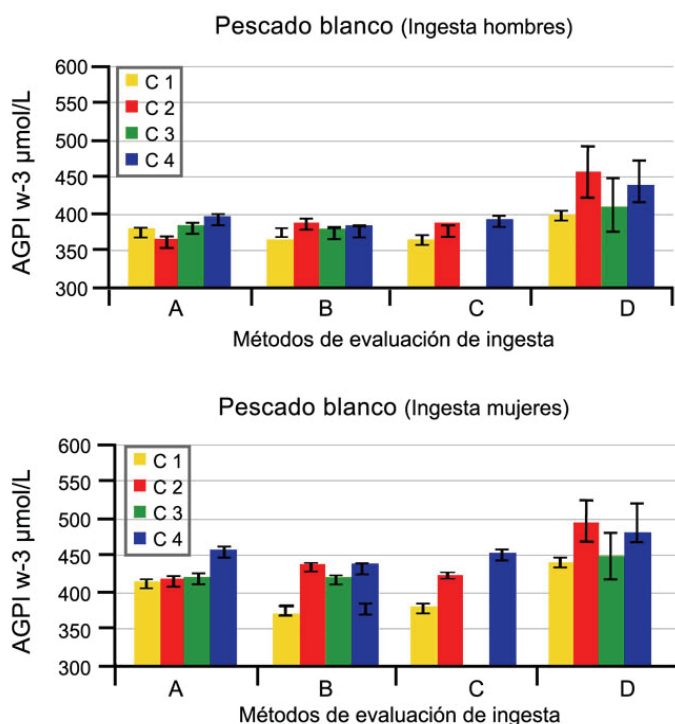


Figura 15a. Media \pm DE de APGI w-3 en plasma en función de la ingesta estimada de pescado blanco por los cuatro métodos (A,B,C,D) en hombres y mujeres (ajustado por edad, peso, altura, status fumador, y consumo de aceite de pescado con postestimación después de ANOVA).

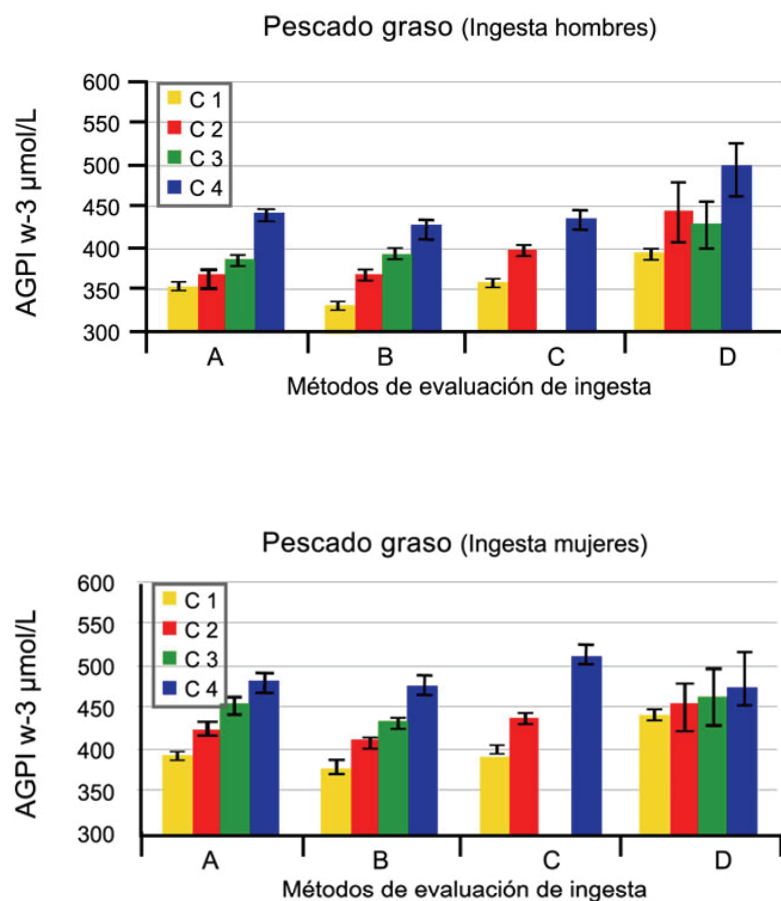


Figura 15b. Media \pm DE de APCI w-3 en plasma en función de la ingesta estimada de pescado graso por los cuatro métodos (A,B,C,D) en hombres y mujeres (ajustado por edad, peso, altura, status fumador, y consumo de aceite de pescado con postestimación después de ANOVA).

El consumo de pescado para esta población inglesa es moderado, tienen una ingesta media de 2 porciones de pescado (1 porción = 120g) y $\frac{3}{4}$ partes de pescado graso por semana, incluso las personas que más consumían tomaban 4 porciones de pescado a la semana. Es interesante destacar que dicha población consume

más pescado blanco que graso, siendo la cifra para el pescado blanco entre el 55% y el 68% del total de ingesta de pescado. La ingesta de pescado fue similar a otros estudios de Inglaterra pero menor que el consumo de ingesta de España, Grecia, Francia, Escandinavia pero mayor que en Alemania, Holanda e Italia.^{272, 273}

Esta población a estudio tiene un amplio rango de ingesta de pescado, la cual para su análisis fue dividida en cuatro categorías: C1 a C4. C1= no consumidor de pescado y el resto se dividió en tres terciles C2, 3 y 4. De ahí que este estudio es capaz de estimar las concentraciones en plasma de AGPI w3 en consumidores y no consumidores, en contraste con los estudios previos realizados en poblaciones con consumo elevado de pescado.^{274, 275}

Se demostró que existía una correlación positiva entre ingesta de pescado total y AGPI w3 en plasma, con los cuatro métodos utilizados para calcular la ingesta de dieta.

La relación entre AGPI w3 en plasma y pescado graso fue mayor que pescado blanco (Figura 15). Sin embargo los niveles obtenidos de AGPI w3 en plasma de los consumidores de pescado blanco son relevantes sobre todo en el caso de las mujeres, en los que las diferencias entre pescado blanco y graso son menores.

Los resultados de este estudio nos indican que existen diferencias significativas entre los niveles de AGPI w-3 y sexo, siendo mayor para las mujeres. Desde una regresión multivariante, esta diferencia entre sexo fue equivalente al consumo de media ración extra de pescado en la mujer. Los hombres necesitan comer más pescado que la mujer para obtener el mismo nivel de AGPI w3.

De especial interés es el trabajo de Smith²⁷⁶ ya que es el primer trabajo que establece una relación entre ingesta de AGPI w-3 y ectopia ventricular en pacientes post infarto de miocardio, a pesar de la vulnerabilidad para sufrir arritmias durante este periodo post infarto. En el citado trabajo evalúan a 260 pacientes a las 72 horas después de sufrir el infarto de miocardio y encuentran existe una relación significativa entre mayor ingesta de AGPI w-3 que se asocia con la mas baja presencia de ectopia ventricular $p=0,011$.

En el trabajo de He²⁷⁷ en los que se estudió la relación entre consumo de pescado y riesgo de accidente cerebrovascular en hombres se observó también el efecto umbral, entre riesgo relativo de sufrir ictus y frecuencia de consumo de pescado en la semana tal y como se representa en la Figura 1.

Este trabajo está basado en el seguimiento de 608 ictus durante 12 años incluyendo 377 isquémicos, 106 hemorrágicos, y 125 accidentes cerebro vasculares sin clasificar. Los resultados obtenidos en el mismo, indican que comer pescado una vez al mes o más puede reducir el riesgo de ictus isquémico en los hombres.

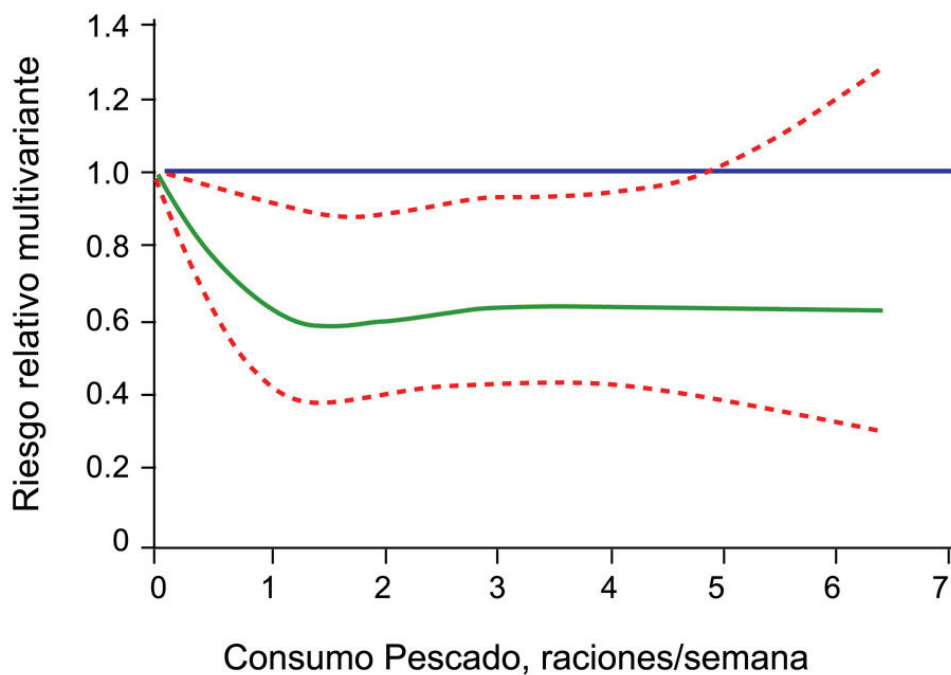


Figura 16. Riesgo relativo de ictus isquémico en función del consumo pescado. (IC 95% en líneas discontinuas).

En el estudio transversal realizado por Sekikawa²⁷⁸ en población Japonesa se demuestra la evidente relación existente

entre su elevada ingesta de pescado y su baja mortalidad por ECV.

El estudio fue realizado entre los años 2002 a 2006 en 281 hombres Japoneses (nacidos y viviendo en Japón), 306 hombres Americanos (nacidos y viviendo en America.), y 281 hombres Japoneses-Americanos (nacidos en Japón y viviendo en USA) de edades comprendidas entre 40 y 49 años, a los que se les evaluó el riesgo de presentar aterosclerosis por medio de medidas de la intima-media de la carótida (IMT), calcificación de la arteria coronaria (CAC) y niveles de ácidos grasos en suero. Los resultados mostraron que los hombres Japoneses tuvieron el mas bajo nivel de aterosclerosis, mientras que los Japoneses Americanos y los Americanos tuvieron un nivel similar de aterosclerosis. El porcentaje de los niveles en suero de EPA y DHA de los Japoneses ($9,2 \pm 2,9$) fue significativamente superior ($p < 0,01$) que el de los Americanos ($3,9 \pm 1,7$) y Japoneses Americanos ($4,8 \pm 2,2$). Se evidencio también una asociación significativa entre niveles de AGPI w-3 e IMT y prevalencia de calcificación de arteria coronaria, incluso la relación inversamente significativa de IMT se encontró después de ajustarse en función de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. (IMT diferencia media $39 \mu\text{m}$, IC 95%: $21-57 \mu\text{m}$, $p <$

0,001) y prevalencia de CAC (10,7%, IC 95%:2,9%-18,4%, $p=0,007$). No se encontró ninguna asociación significativa con la población Japonesa-Americana ni con los Americanos. Lo que nos indica que los niveles elevados de AGPI w-3 en suero tienen propiedades antiaterogénicas y que son independientes de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y que esta baja tasa es independiente del resultado de factores genéticos. En este trabajo se demuestra una clara relación entre ingesta de pescado y riesgo de aterosclerosis.

Los resultados de este trabajo en relación con su impacto sobre el desarrollo de ECV fueron concluyentes para recomendar y promover una intervención dietética para incrementar la ingesta de AGPI w-3 procedentes de pescado y marisco en USA y otros países donde la ingesta de pescado no es tan alta como en Japón.

Considerando las propiedades beneficiosas de los AGPI w-3 en las enfermedades cardiovasculares, los alimentos están siendo modificados para incrementar los AGPI w-3 de origen marino en la dieta²⁷⁹ de modo que otras fuentes diferentes al pescado puedan ser utilizadas para incrementar los AGPI w- de origen marino y prevenir ECV.

3.1 Contribución del ácido alfa-linolénico a las propiedades cardiosaludables de AGPI w-3

Aunque el ácido alfa-linolénico (ALA) se encuentra en elevadas concentraciones en aceites de linaza, soja, colza y otros aceites y en alimentos de origen vegetal; también aunque en menor cuantía se encuentra en los pescados. Después de su ingestión, el ALA se convierte en parte (4% a 8%) en AGPI w-3 principalmente en EPA²⁸⁰ y se ha demostrado que posee propiedades antiarrítmicas en modelos animales independientemente de su elongación a EPA⁵⁶ al igual que se han realizado hipótesis sobre el hecho de que puede tener propiedades antiarrítmicas en los seres humanos.

Por ello es interesante señalar que todas las presentaciones de merluza analizadas contienen ácido alfa-linolénico (ALA) aunque en pequeña cantidad.

mg/100g	FSP	FCP	CCP	MSP
ALA	5,23±0,29	6,07±0,48	15,1±0,71	2,79±0,18

Este dato es de gran importancia ya que este ácido graso ω -3, además de los ácidos grasos ω -3, EPA y DHA esta relacionado con beneficios cardio-vasculares.

La evidencia de los beneficios cardiovasculares de ALA esta menos establecido que para EPA+DHA.²⁸¹⁻²⁸⁴ Sólo dos estudios han examinado específicamente la relación entre ingesta de ALA y muerte súbita. En un informe actualizado del estudio de profesionales de la salud y tras un seguimiento de 45.722 hombres, encontraron que no existía una relación significativa entre ingesta de ALA y riesgo de muerte súbita pero si existe una tendencia a que sea mucho más bajo con ingestas muy pequeñas de ALA.²⁸⁵ Por el contrario en el Nurses' Health Study²⁸³ se encontró una relación inversa significativa entre ingesta de ALA y riesgo de muerte súbita. (p=0,02).

A partir de estudios epidemiológicos disponemos de la evidencia de que el ácido alfa-linolénico (ALA), reduce el riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad isquémica cardiaca (EIC)

fatal en las mujeres.^{286, 287} Un total de 76.283 mujeres sin diagnóstico previo de cáncer o de enfermedad CV rellenaron un cuestionario de periodicidad alimentaria. Al final de este estudio de cohortes prospectivo y tras 10 años de seguimiento, se notificaron 232 casos de EIC mortal y 597 casos de infarto de miocardio no mortal. Tras los ajustes para la edad, los factores de riesgo coronarios, la ingesta alimenticia de ácido alfa linolénico y de otros nutrientes, la mayor ingesta de ácido alfa linolénico se asoció con un menor riesgo relativo (RR) de EIC. En los infartos de miocardio no fatales, sólo se apreció una tendencia ligera y no significativa hacia una reducción del riesgo cuando se comparaban los quintiles extremos.

En el estudio, Lyon se implica claramente a ALA en la reducción de riesgo cardiovascular y muerte . En el estudio experimental de Billman⁵⁶ se demuestra el efecto antiarrítmico de ALA y en el de Freese²⁸⁸ realizado en voluntarios sanos se muestra el efecto antiarrítmico de ALA, este efecto antiarrítmico pueden contribuir significativamente a la reducción de mortalidad por patologías cardiovasculares.

El ácido alfa linolénico ha demostrado igualmente acortar los intervalos QT y JT, tanto en varones como en mujeres, y

disminuir el riesgo de una repolarización anormalmente prolongada.^{289, 290}

3.2 AGPI w-3 y Frecuencia Cardiaca

En un metaanálisis reciente de ensayos clínicos Aleatorizados²⁹¹ se ha estudiado el efecto del aceite de pescado sobre la frecuencia cardiaca (FC). La FC es uno de los principales factores independientes de riesgo de muerte CV, sobre todo de muerte súbita.

Las evidencias experimentales realizadas, en los miocitos aislados de ratas, en los perros con el entrenamiento y en los primates no humanos, nos indican que el aceite de pescado tiene efectos directos sobre la electrofisiología cardiaca, incluida la reducción de la FC. El efecto de estas moléculas en la FC de los humanos confirmaría la influencia de los ácidos grasos omega-3 en la electrofisiología cardiaca e indicaría otro mecanismo potencial explicatorio de la correlación observada entre la ingesta de pescado y los eventos arrítmicos.

Mozaffarian²⁹¹ en un metanálisis de 30 ensayos clínicos aleatorizados encuentra que, en la población general, el aceite de pescado puede reducir la FC en 1,6 lat/min (intervalo de

confianza [IC] del 95%, 0,6-2,5; $p = 0,002$) en comparación con el placebo. Se evaluaron las siguientes características preespecificadas en el estudio: la reducción de la FC con el consumo de aceite de pescado fue mayor en sujetos con una FC media basal ≥ 69 lat/min (p para la interacción = 0,03) en los cuales el aceite de pescado redujo la FC en 2,5 lat/min (IC del 95%, 1,4-3,5; $p < 0,001$) y en los que recibieron tratamiento con aceite de pescado ≥ 12 semanas ($p = 0,07$) en los cuales la reducción de la FC fue 2,5 lat/min (IC del 95%, 1,1-4,0; $p = 0,001$). Esto podría deberse al tiempo que necesitan los EPA/DHA para incorporarse a las membranas celulares, donde ejercen sus efectos, y señala que el consumo regular de pescado puede tener mayores efectos a largo plazo que a corto plazo. No se observó ningún efecto dosis-respuesta. Con una dosis mediana de 3,5 mg/día no hubo diferencias significativas en la reducción de la FC entre las dosis altas y las dosis bajas, comparándose cada una de ellas con placebo (p para la interacción = 0,72). Además, la dosis de aceite de pescado no fue predictora del efecto. Curiosamente, con el EPA/DHA < 1 g/día, la FC se redujo en 5 lat/min (IC del 95%, 2,3-7,7; $p < 0,001$), mientras que la reducción de la FC en los estudios con dosis de EPA/DHA > 1 g/día fue sólo 1,4 lat/min (IC del 95%, 0,4-2,3; $p < 0,001$). Estos resultados proporcionan

pruebas sólidas de que el consumo de aceite de pescado, directa o indirectamente, influye en la electrofisiología cardíaca en humanos.

Este efecto puede formar parte directamente de los beneficios observados de la ingesta de pescado sobre el riesgo cardiovascular, en particular el riesgo de eventos arrítmicos, y pueden indicar un efecto beneficioso sobre los sistemas fisiológicos tales como en el tono autonómico, la resistencia vascular, o la eficiencia ventricular que mejoran la salud cardiovascular.

Según una observación de Jouven²⁹² et al, la reducción de la FC en 1,6 lat/min correspondería a un riesgo de aproximadamente un 5% menor de muerte súbita.

Actualmente están en curso muchos estudios para obtener datos importantes relativos al efecto beneficioso de estos ácidos grasos w-3 en diversos trastornos clínicos. Como se muestra en los informes de la "Italian Ministerial Database on Pharmacological Studies"²⁹³ en Italia hay 11 ensayos clínicos en marcha que investigan las propiedades de los AGPI w-3 en arritmia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hipertensión y metabolismo lipídico: los resultados de estos estudios nos

permitirán saber más acerca del perfil de riesgo/beneficio en los próximos años.

4. Influencia de los diferentes métodos de cocción del pescado sobre la integridad y estabilidad de AGPI w-3

Para evaluar la influencia de los métodos de cocción sobre la estabilidad e integridad de los AGPI w-3 se estudió el comportamiento de las presentaciones de merluza filetes con piel y sin piel antes y después de su cocinado en el microondas, para filetes sin piel $p= 0,83$ y para filetes con piel $p= 0,052$. Para evaluar el método de cocción con agua (pescado hervido) se cocinaron las presentaciones medallón sin piel (MSP) y lomo de merluza (LCP) con piel y se sometieron al microondas y bajo cocción, comprobándose que no existen diferencias significativas antes y después de la cocción, para MSP $p= 0,261$ y para LCP $p= 0,905$, demostrándose la seguridad de los métodos de cocción "microondas" y "hervido" como método de cocción que asegura la integridad de los AGPI w-3.

Método empleado	Rufo antártico (<i>Hyperoglyphe antarctica</i>)	Cazón antártico (<i>Mustelus antarcticus</i>)
Contenido original (sobre total grasas)	41,0%	50,5%
En fritura (sartén)	32,8	28,9
Al grill	37,5	44,0
Al microondas	51,2	51,4
Al vapor	51,8	51,0

Tabla 9. Efectos de diferentes métodos de cocción sobre AGPI w-3.

Nuestros resultados son concordantes con los resultados obtenidos en la Pùblicaçión australiana titulada *Seafood: The Good Food*. En la Tabla 9 se representan los datos relacionados con el contenido de AGPI w-3 en dos especies del Pacífico Sur, Rufo antártico (*Hyperoglyphe antarctica*) y Cazón antártico (*Mustelus antarcticus*), preparadas en la cocina de cinco maneras. Como puede comprobarse, el método de cocción empleado influye en el contenido de AGPI w-3 en el pescado cocinado, ya que se observa una disminución de AGPI w-3, cuando el pescado se somete a fritura en sartén y al grill.²⁹⁴

A continuación se analizan otros estudios en los que se demuestra que el pescado frito, no es buen método de cocción para asegurar la integridad de los AGPI w-3

En el estudio multiétnico MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) realizado por Chung²⁹⁵ se analizó la relación entre la ingesta de diferentes pescados y mariscos y los biomarcadores EPA y DHA en diferentes poblaciones que viven en Estados Unidos, Blancos, Chinos-Americanos, Negros e Hispanos. Las concentraciones de EPA y DHA en los fosfolípidos del plasma se correlacionaron positivamente con el consumo de pescado no frito en los 4 grupos étnicos ($r=0,24-0,46$); $p<0,01$) pero no con marisco frito, pescado frito o mezcla de platos con pescado. Este estudio viene a corroborar los datos de estudios anteriores en cuanto a la existencia de un efecto umbral que se establece en el consumo de pescado dos veces a la semana. (Figura 17).

Los resultados encontrados en el trabajo de Chung son similares a los de estudios previos²⁹⁶⁻²⁹⁸ lo que nos indica que el pescado frito no es una buena fuente de AGPI w-3.

Adicionalmente también se ha comprobado que el método de cocinado "freír" altera la composición de ácidos grasos del pescado por absorber AGPI w-6 de los aceites de cocinado y se añade también ácidos grasos trans²⁹⁹

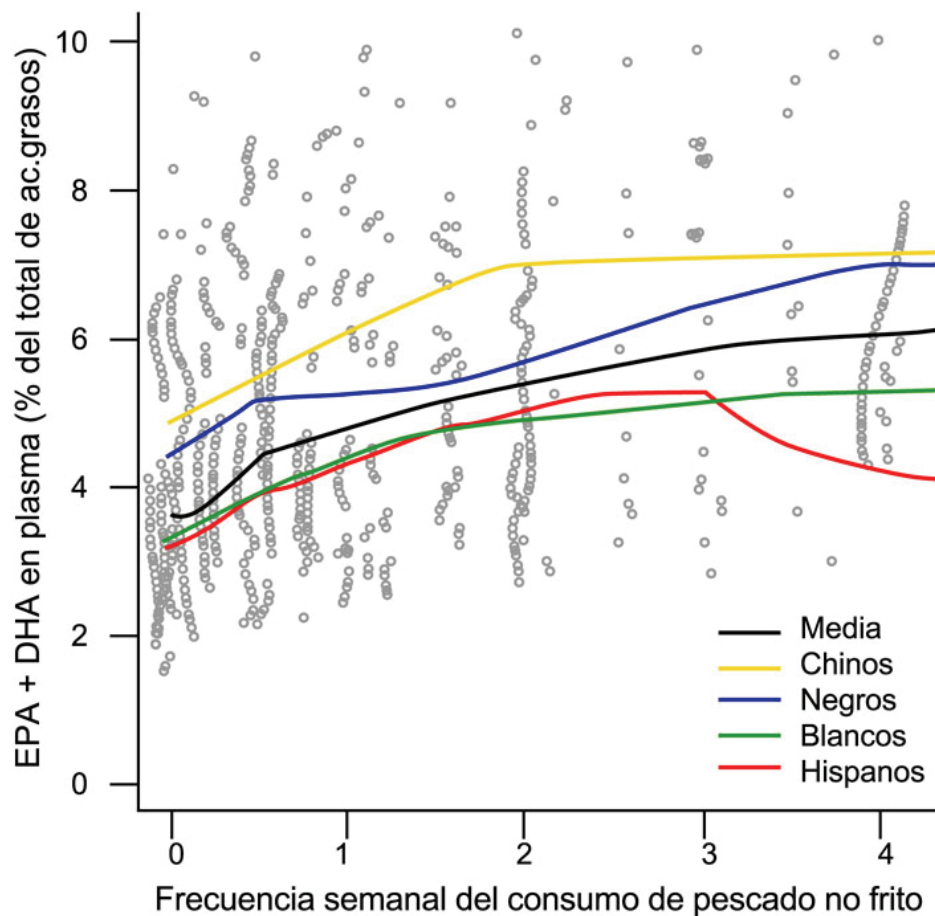


Figura 17. Relación entre ingesta de pescado no frito y contenido de EPA +DHA en plasma.

En el estudio transversal realizado por He³⁰⁰ en un grupo multiétnico de 5.488 personas adultas con edades comprendidas entre 45 y 84 años, libres de enfermedad cardiovascular en el que se investigaba la relación entre la ingesta de pescado y su contenido en AGPI w-3 y medidas clínicas de aterosclerosis subclínica determinada por medidas de la intima-media de la

carótida (cCIMT, >percentil 80), interna cCIMT (iCIMT, percentil >80) coeficiente de calcio en la arteria coronaria (CAC >0), o índice tobillo braquial (ABI, <0,90), también se comprueba la influencia de los métodos de cocción sobre la integridad de los AGPI w-3, ya que se concluye que la ingesta de pescado no frito (crudo, hervido o al horno) se asocia con una menor prevalencia de aterosclerosis subclínica.

5. Efectos del mercurio sobre enfermedad cardiovascular

En este apartado, señalar la importancia de los riesgos para la salud derivados directamente de la exposición del mercurio y de otros contaminantes químicos.

De gran importancia en España son los trabajos realizados por Domingo y col,^{184, 185, 301} en los que se determina el contenido en mercurio y otros contaminantes así como su cantidad de AGPI w-3 en 14 especies de pescado y marisco consumidos en Cataluña.

Estos autores han diseñado un programa informático denominado "RIBEPEIX"³⁰² que puede utilizarse para la evaluación de la ingesta de mercurio y otros contaminantes químicos y a la vez nos informa del contenido en AGPI w-3,

RIBEPEIX es un programa interactivo (Microsoft Access) el cual nos permite evaluar los riesgos (contaminantes) y beneficios (ácidos grasos omega-3) a través de nuestra ingesta de pescado y marisco.

Una limitación del programa es que en sus bases de datos han introducido las concentraciones del mercurio y otros contaminantes químicos así como las cantidades de EPA y DHA, de las especies analizadas en Cataluña, que como hemos estado demostrando en este trabajo son muy diferentes a los descritos en la bibliografía y los encontrados en las especies analizadas por nosotros. Sin embargo se puede utilizar RIBEPEIX como un método orientativo para mejorar el equilibrio entre los beneficios (omega-3) y riesgos (contaminantes) del consumo de pescado.

En las figuras 18, 19 y 20 se muestran las principales características del programa, que simplemente con la introducción de la especie que vamos a consumir, la frecuencia de consumo y el tamaño de las raciones nos informa de la cantidad de contaminantes químicos que vamos a ingerir, así como la cantidad de AGPI w-3. Con estos datos podemos reevaluar nuestro consumo de pescado y escoger aquellas especies con

menos contaminantes y mayor contenido en AGPI w-3 para conseguir unas ingestas adecuadas de estos AGPI w-3.

Por tanto, considerando que la merluza analizada contiene una proporción adecuada de AGPI w-3, que su contenido en metil mercurio es bajo según la bibliografía consultada (0,02 ppm, similar a los informados por FDA), e inferior al introducido en el programa RIBEPEIX; la merluza analizada puede utilizarse como pescado de referencia de consumo habitual, no solo por su contenido en AGPI w-3, sino también por sus beneficios nutricionales.

Which is your usual fish consumption?

Species	Meals per week One meal = 227 g	Meals per week One meal = 113,5 g	Meals per week One meal = 56,75 g
<input type="checkbox"/> Anchovy	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Clam	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input checked="" type="checkbox"/> Cuttlefish	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Hake	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Mackerel	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Mussel	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Red Mullet	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input checked="" type="checkbox"/> Salmon	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Sardine	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input type="checkbox"/> Shrimp	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
<input checked="" type="checkbox"/> Sole	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4

Figura 18. Ingesta semanal de pescado según la especie consumida.

Pollutants	Units	Weekly intake	Tolerable intake	More Info
Cadmium (Cd)	µg/kg	0.525	7	✓ ?
Lead (Pb)	µg/kg	0.856	25	✓ ?
Mercury (Hg)	µg/kg	5.249	5	✗ ?
Dioxins (PCDD/PCDF)	pg WHO-TEQ/kg	3.637	14	✓ ?
Dioxin-like compounds (PCDD/PCDF+DL-PCB)	pg WHO-TEQ/kg	20.047	14	✗ ?
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	µg/kg	0.092	Not established	? ?
Acenaphthene	µg/kg	0.011	60	✓ ?
Anthracene	µg/kg	0.002	300	✓ ?
Fluoranthene	µg/kg	0.003	40	✓ ?
Fluorene	µg/kg	0.007	40	✓ ?
Pyrene	µg/kg	0.006	30	✓ ?
Hexachlorobenzene (HCB)	µg/kg	0.035	11	✓ ?

Figura 19. Ingesta de diferentes contaminantes químicos en función del pescado ingerido. Se representa la ingesta máxima tolerable cuando se tienen datos disponibles.

Making changes in your usual fish consumption? >>>

Check in this table which are the species with the highest levels of chemical pollutants and omega-3 fatty acids (EPA+DHA). According to this, you can decide modifying your habits on fish consumption.

	Cd	Pb	Hg	HCB	PCDD/F	Dioxin-like comp.	PAH	PCN	PBDE	PCDE	Omega-3
Anchovy	8	12	8	6	5	2	5	7	6	3	6
Clam	1	3	14	10	12	13	2	10	12	13	14
Cuttlefish	3	14	12	14	14	14	13	14	14	12	9
Hake	10	4	4	9	13	10	10	12	10	7	4
Mackerel	13	11	6	2	3	5	4	2	2	5	2
Mussel	2	1	13	13	7	9	1	9	8	11	11
Red mullet	11	8	3	3	1	1	11	3	4	1	3
Salmon	7	2	11	1	2	6	7	1	1	8	1
Sardine	14	6	7	5	4	3	8	6	5	2	7
Shrimp	6	13	5	12	11	12	3	13	13	14	12
Sole	12	7	9	4	8	11	14	5	9	10	8
Squid	4	5	10	11	9	7	12	11	11	8	5
Swordfish	5	9	1	7	10	6	6	4	3	9	10
Tuna	9	10	2	6	8	4	9	8	7	4	13

Ranking levels (from the lowest to the highest): 1 (red), 2 (orange), 3 (yellow), 14 (green), 13 (light green), 12 (lightest green)

Restart Exit

Figura 20. Cantidades de los diferentes contaminantes químicos y ácidos grasos w-3 en especies de pescado y marisco.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El porcentaje medio de ácidos grasos ($2,9 \pm 1,75$) obtenido en las muestras de merluza analizadas nos indica que la clasificación clásica de los pescados en función de su contenido en grasa como "azules," "semigrasos" y "blancos" no se ajusta a la realidad, y deberían diferenciarse por la cantidad y calidad de su grasa que varía en función de una curva estacional.
- Las muestras de merluza analizadas, presentan un óptimo perfil lipídico con un pequeño porcentaje de ácidos grasos saturados ($26,6 \pm 0,8$), representando los ácidos grasos poliinsaturados el $35,1 \pm 4,94\%$.
- En las muestras de merluza analizadas destaca el porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados w-3 ($32,1 \pm 5,15$) frente al porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados w-6 ($1,7 \pm 0,95$).
- Los ácidos grasos DHA y EPA fueron los más representativos de la familia w-3 -siendo su contenido medio de $612,9 \pm 283,21$ mg/100g-, destacando el contenido de DHA en todas las muestras analizadas. Las presentaciones con piel contienen mayor cantidad de AGPI w-3.

- A diferencia de los suplementos de aceite de pescado en los que el nivel de EPA es superior a DHA, el contenido de DHA en la merluza es aproximadamente tres veces superior a EPA en todas las muestras analizadas. Ello es de gran trascendencia ya que la incorporación del DHA en la aurícula es superior a la del EPA.
- Los estudios realizados sobre la biodisponibilidad de los AGPI w-3 del pescado demuestran que la ingesta de 500 mg de EPA+DHA alcanzan niveles en sangre y eritrocitos que se corresponden con un índice omega-3 de 8%, lo que se correlaciona con una mayor protección frente a riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Con una ración de 100 g de merluza -en sus diferentes presentaciones- se alcanzan las recomendaciones del Technical Committee on Dietary Lipids of the International Life Sciences Institute (ILSI) North America. Estas recomendaciones indican que existen evidencias que demuestran una clara relación inversa entre la ingesta de EPA+DHA y el riesgo de enfermedades cardiovasculares mortales y posiblemente no mortales, proporcionando

evidencias que apoyan las DRI para EPA+DHA entre 250 y 500 mg/día.

- Una porción de 150 g de merluza contienen los AGPI w-3 necesarios para alcanzar el valor umbral establecido en los diferentes estudios clínicos observacionales, casos y controles, cohortes y ensayos clínicos en los que se demuestra la relación entre ingesta de pescado y riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria.
- Los métodos de cocción mediante horno microondas o agua hirviendo no alteran la integridad de las AGPI w-3 contenidos en la merluza.
- La merluza analizada aparte de constituir un excelente alimento por ser una excelente fuente de proteínas y minerales así como por su perfil lipídico, conteniendo cantidades adecuadas de AGPI w-3, puede utilizarse como pescado de referencia de consumo habitual por su bajo contenido en mercurio e incluirla en dietas cardiosaludables.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1 3^{er} Report monográfico. Envejecimiento y dependencia en España: el creciente papel de la población de 85 y más años. Consumo y Economía Familiar. N. 53 Gener 2009
Disponible en URL:
<http://www.caixacatalunya.es/caixacat/es/ccpublic/particulars/default.htm>
[acceso 06/06/2009]
- 2 World Health Organization.. The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva: World Health Organization; 2003
- 3 Marrugat J, Elosúa R, Martí H. . Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. Rev Esp Cardiol. 2002;55:337-46
- 4 Instituto Nacional de Estadística.. Defunciones según la causa de muerte 2002. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2005
- 5 Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. Gac Sanit. 2004;18 Supl 3:58
- 6 Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR.. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. En: Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F, editores. Informe SEA 2003. Madrid: Ergon; 2003
- 7 Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. Int J Epidemiol. 1996;25:1196-201
- 8 Guallar-Castillón P, Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, De Andrés Manzano B, Rey Calero J.. Factores ambientales en la vida temprana y nivel socioeconómico en la actualidad: ¿cuál es más importante para la mortalidad cardiovascular en España? Med Clin (Barc). 1999;113:444-6
- 9 Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2002. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2005

- 10 Anguita Sánchez MP, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
- 11 Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez-Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Spain (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 2001;87:1417-9
- 12 Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*. 1995;274:1363-7
- 13 Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002;287:1815-21
- 14 Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain n-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation*. 2003;107:1852-7.176
- 15 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55
- 16 Harrison N, Abhyankar B. The mechanism of action of omega-3 fatty acids in secondary prevention post-myocardial infarction. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:95-100
- 17 Ahrens EH, Blankenhorn DH, Tastas TT: Effect on human serum lipids of substituting plant for animal fat in the diet. *Proc. Soc Exp Biol Med* 1954;86:872-878
- 18 Dyeberg J, Bang HO, Stoffersen E. Eicosapentanoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 1978; 2:117-119
- 19 Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2657-61
- 20 Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, Miyatake T, Hamamoto T, Goto K, et al.

- Eicosapolyenoic acids in serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol* 1982; 28:441-53
- 21 Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, Sauvé L, Gingras S, Ayotte P, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am J Clin Nutr* 2001;74:464-73
- 22 Rodríguez Artalejo F, Banegas J, García Colmenero C, Del Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol* 1996;25:1196-201
- 23 Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular diseases. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1635-1641
- 24 Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N Engl J Med*. 2002;346:1113-8
- 25 Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;200: 177-82
- 26 Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1046-53
- 27 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279:23-8
- 28 Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutr Hosp*. 2005; 20:63-69
- 29 Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CL. The inverse relationship between fish consumption and 20 year mortality from heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-1209
- 30 De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart

- Study. *Circulation*. 1999;99:779-177
- 31 Wang C, Harris WS, Chung et al. n-3 Fatty acid from fish or fish oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):5-17
- 32 Lee JH, O'Keefe JH, Lavie Cj et al. *Mayo Clin Proc* 2008;83(3):324-332
- 33 Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008; 197:12-24
- 34 FDA Announces Qualified Health Claims for Omega-3 Fatty Acids. Comunicado FDA, de fecha 8/9/2004.
Disponible en URL: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/lab-qhc.html> [acceso 06/06/2009]
- 35 Del Prado M. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low fat diet. *Am J Clin Nutr* 2001;74:247-7
- 36 Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: A molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001; 131:1129-32
- 37 Wahle KWJ, Rotondo D, Heys SD. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and gene expression in mammalian systems. *Pro Nutr Soc* 2003;62: 349-360
- 38 Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: A molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001; 131:1129-32
- 39 Nakamura MT, Nara TY. Gene regulation of mammalian desaturase. *Bioch Soc Trans* 2002; 30:1076-9
- 40 Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001, 103:45-55
- 41 Mataix J. Tablas de composición de alimentos españoles. 3ª Ed. Universidad de Granada. 1998

- 42 Moreiras O. Tablas de composición de alimentos. Madrid. Pirámide,SA,2001.
- 43 Rupp H, Turcani M, Ohkubo T, Maisch B, Brilla CG. Dietary linolenic acid-mediated increase in vascular prostacyclin formation. *Mol Cell Biochem.* 1996;162:59-64.
- 44 Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr.* 2003;78 Suppl:S640-6.
- 45 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:2747-57.
- 46 Soriguer F, Serna S, Valverde E, Hernando J et al. Lipid, protein, and calorie content of different Atlantic and Mediterranean fish, shellfish, and molluscs commonly eaten in the south of Spain. *European Journal of Epidemiology* 1997; 13: 451-463.
- 47 Williams LK. Balancing the risks and benefits of fish consumption. *Ann Intern Med.* 2005;142:946-9.
- 48 Disponible en URL:
<http://www.cmar.csiro.au/cmarlibrary/whatsnew/aaarchive/aa0640.html>
[acceso 06/02/2009]
- 49 Crawford, M. A. The early development and evolution of the human brain. *Ups J Med Sci Suppl.* 1990; 48:43-78.
- 50 Simopoulos AP. The Mediterranean Diets: What Is So Special about the Diet of Greece? The Scientific Evidence. *J.Nutr* 2001; 131:3065-3073
- 51 McGrath-Hanna NK, Greene DM, Tavernier RJ, Bult-Ito A. Diet and mental health in the Arctic: is diet an important risk factor for mental health in circumpolar peoples?--a review. *Int J Circumpolar Health.* 2003; 62(3):228-41
- 52 Simopoulos AP: The importante of the ratio omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharm* 2002;56::365-379
- 53 Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated PUFAs in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:S179-88

- 54 Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and longchain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:9-14
- 55 Connor WE. n-3 fatty acids from fish and fish oil: panacea or nostrum? *Am J Clin Nutr* 2001;74:415-6
- 56 Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999;99:2452-7
- 57 Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9886-90
- 58 Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:279-86
- 59 Bayon Y, Croset M, Daveloose D, Guerbette F, Chirouze V, Viret J, et al. Effect of specific phospholipid molecular species incorporated in human platelet membranes on thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors. *J Lipid Res.* 1995;36:47-56
- 60 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97
- 61 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66
- 62 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9
- 63 Breivik H, Thorstad O. Removal of organic environmental pollutants from fish oil by shortpath distillation. *Lipid Technology.* 2005;17:55-8

- 64 Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori CR, James RW, Bernini F, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*. 2004;53:153-8.
- 65 Willumsen N, Skorve J, Hexeberg S, Rustan AC, Berge RK. The hypotriglyceridemic effect of eicosapentaenoic acid in rats is reflected in increased mitochondrial fatty acid oxidation followed by diminished lipogenesis. *Lipids*. 1993;28:683-90.
- 66 Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A, Muller DP. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J*. 2002;23:216-22.
- 67 De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):213-23.
- 68 Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:265-70.
- 69 Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1139-42.
- 70 . Howe PR. Dietary fats and hypertension: focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;827:339-5.
- 71 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension*. 1998;32:710-7.
- 72 Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders ART, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-9.
- 73 Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999;34:253-60.

- 74 Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*. 2001;36:1007-24.
- 75 Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:461-7.
- 76 Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF α expression by preventing NF- κ B activation. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:71-8.
- 77 Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R, Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood*. 1993;81:1871-9.
- 78 Babcock TA, Kurland A, Helton WS, Rahman A, Anwar KN, Espat NJ. Inhibition of activator protein-1 transcription factor activation by omega-3 fatty acid modulation of mitogen-activated protein kinase signaling kinases. *J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27:176-80.
- 79 Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids and human growth factor and cytokine gene expression. *Eur Heart J*. 2001;3 SupplID:D50-2.
- 80 Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2002;277:8755-8.
- 81 Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR- α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*. 1999;99:3125-31.
- 82 Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF α expression by preventing NF- κ B activation. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:71-8.
- 83 Ou J, Tu H, Shan B, Luk A, DeBose-Boyd RA, Bashmakov Y, et al. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6027-32.
- 84 Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF- κ B activation via a PPAR α -dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1621-7.

- 85 López-García E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134:1806-11.
- 86 Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjerkmann I, Sandvik L, et al. Influence of longterm intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:583-9.
- 87 Helland IB, Smith L, Saarem K et al. Maternal supplementation with very long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatr* 2003;111:39-44.
- 88 Muskiet FAJ, van Goor SA, Kuipers RS, Velzing-Aarts FV, Smit EN, Bouwstra H, et al. Longchain polyunsaturated fatty acids in maternal and infant nutrition. *Prostaglandins, Leukot, Essent Fatty Acids* 2006;75:135-144
- 89 Walker CD, Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 1246-63.
- 90 Arterburn LM, Hall EB, Oken L. Distribution interconversion, and dose response of n-3 fatty acid in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 86(supl): 1467-76.
- 91 McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:329-49.
- 92 Armanguivar E, Herrera E. Influence of changes in dietary fatty acids during pregnancy on placental and fetal fatty acid profile in the rat. *Biol Neonate* 2003; 83: 136-65.
- 93 Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992; 120: 129-138.
- 94 Carver JD, Benford D, Han B, Cantor AB. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain Res Bull* 2001; 56:79-85.
- 95 Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries N et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861-3.

- 96 Rodriguez A, Sarda P, Nessmann C et al. D6 and D5 –desaturase activities in the human fetal liver: Kinetic. *Lipid Res* 1998; 39:1825-32.
- 97 Hamosh M, Salem JN. Long-chain polyunsaturated fatty acids. *Biol Neonate* 1998; 74:106-120.
- 98 Innis SM. Polyunsaturated fatty acid nutrition term gestation infants. In: *Developing brain and behaviour; the role of lipids in infant formula*. Dobbing J (ed). London: Academic Press; 1997, p. 103-67.
- 99 Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6. 100 Winnicki M, Somers VK, Accurso V, Phillips BG, Puato M, Palatini P, et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass. *Circulation* 2002;106:289-91.
- 101 Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. Washington, DC: National Academy Press; 2002/2005.
- 102 Report of the dietary guidelines advisory committee on the dietary guidelines for Americans. Washington, DC: US Department of Agriculture and Department of Health and Human Services; 2005.
- 103 Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risk and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885-99.
- 104 Breslow J L. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease . *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;83(6): S1477-1482S.
- 105 Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:176S-180S.
- 106 Hulshof KF, Van Erp-Baart MA, Anttolainen M y cols.: Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the Transfair Study. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53:143-157.
- 107 Hepburn FN, Exler J, Weihrauch JL: Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. *J Am Diet Assoc* 1986, 86:788-93.
- 108 Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M et al. Towards Establishing Dietary

- Reference Intakes for Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids. *J. Nutr.* 2009;139: 804S–819S.
- 109 Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114:82–96.
- 110 US Food and Drug Administration. US Environmental Protection Agency. What You Need to Know About Mercury in Fish and Shellfish: 2004 EPA and FDA Advice for Women Who Might Become Pregnant, Women Who Are Pregnant, Nursing Mothers, Young Children. March 2004. EPA 823-F-04-009.
- 111 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: AHA Nutrition Committee. American Heart Association: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:151-2.
- 112 US Food and Drug Administration. Letter responding to health claim petition dated June 23, 2003 (Wellness petition): omega-3 fatty acids and reduced risk of coronary heart disease.
Disponible en URL:
http://frwebgate.access.gpo.gov/cqibin/getdoc.cgi?dbname=1997_register&docid=1997-06-23-001 [acceso 20/12/2008]
- 113 Report of a Joint Expert Consultation: Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. FAO/WHO, Ginebra, 2003. 182.
- 114 NETTLETON, J.A. (2000). Communicating Health Messages about N-3FA.
Disponible en URL:
www.oregonstate.edu/Dept/IIFET/2000/papers/nettleton.pdf [acceso 05/05/2007]
- 115 Disponible en URL: www.csiro.au [acceso 04/03/2007]
- 116 SIMOPOULOS, A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and growth and development. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991;54: 438-463.
- 117 Report of the British Nutrition Foundation's Task Force: n-3 fatty acids and health. The British Nutrition Foundation. Chapman & Hall. New York &

London, 1999.

- 118 Mataix J, Aranceta J. Aceites y grasas. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Madrid: 2001; p. 121-32.
- 119 Sanchez –Muniz FJ, Bastida S. Biodisponibilidad de ácidos grasos . Rev Nutr Pract 2000;4:48-64.
- 120 Ros E. Guía para una alimentación saludable. Aporte de grasa. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable. IM&C; 413-421. Madrid, 2001.
- 121 Eurodiet. 2000. Eurodiet Core Report. Disponible en URL:
<http://eurodiet.med.uoc.gr/eurodietcorereport.pdf> [acceso: 02/06/2008]
- 122 Martin A. editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population Française. 3rd ed. Tech. & Doc Lavoisier: France, 2001.
- 123 United Kingdom Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), Committee on Toxicity. Advice on fish consumption: benefits and risks. Norwich, UK: The Stationery Office, 2004.
Disponible en URL:
<http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2004/jun/fishreport2004> [acceso 03/06/2008]
- 124 International Society for the Study of Fats and Lipids (ISSFAL). ISSFAL Policy Statement 3: Recommendations for intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults. 2004.
Disponible en URL:
<http://www.issfal.org.uk/lipid-matters/issfal-policy-statements/issfal-policy-statement-3-2.html>. [acceso 03/06/2008]
- 125 Australian Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. 2005.
Disponible en URL:
http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/n35.pdf [acceso 06/07/2008]
- 126 Superior Health Council of Belgium. Advisory report: Recommendations

and claims made on omega-3 fatty acids (SCH 7945). 2004.

Disponibile en URL:

https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/page/internet_pg/homepage_menu/aboutus1_menu/institutionsapparenteesmenu/hogegezondheidsraad1_menu/adviezenenaanbevelngen1_menu/adviezenenaabevelingen1_docs/omega-3%20english.pdf [acceso 06/07/2008]

127 Kris-Etherton PM, Innis S, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1599–611. 183

128 Health Council of the Netherlands. Guidelines for a healthy diet 2006. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/21E. Disponible en URL: <http://www.gr.nl/samenvatting.php?ID=1481>. [acceso 06/07/2008]

129 Koletzko B, Cetin I, Brenna T, for the Perinatal Lipid Intake Working Group. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98:873-877.

130 Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36:5-14.

131 Haggarty P. Effects of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1559-70

132 Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:473-8.

133 US Department of Health and Human Services; US Environmental Protection Agency. Mercury levels in commercial fish and shellfish.

Disponibile en URL:

<http://www.cfsan.fda.gov/~frf/sea-mehq.html> [Acceso 06/04/2009]

134 Ahlqvist M, Bengtsson C, Lapidus L, Gergdahl IA, Schutz A. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand.* 1999;57:168-174.

135 Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, et al. Markers of high fish intake are

- associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *Br J Nutr.* 2001;86:397-404.
- 136 Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:1747-1754.
- 137 Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2002;347:1755-1760.
- 138 US Environmental Protection Agency. Mercury Study report to Congress. Disponible en URL: <http://www.epa.gov/mercury/report.htm> [Acceso 06/04/2009]
- 139 US Geological Survey. Mercury in the environment. Disponible en URL: <http://www.usgs.gov/themes/factsheet/146-00/> [Acceso 02/03/2009]
- 140 Risk Assessment Information System. Toxicity summary for mercury. Disponible en URL: http://risk.lsd.ornl.gov/tox/profiles/mercury_f_V1.shtml [Acceso 06/04/2009]
- 141 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 Vasc Biol.* 2005;25:228-233.
- 142 Salonen JT, Seppänen K, Nyysönen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in Eastern Finnish men. *Circulation* 1995;91:645-55.
- 143 Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-87.
- 144 Storelli MM, Giacomini-Stuffler R, Storelli A, D'Addabbo R, Palermo C, Marcotrigian GO. Survey of total mercury and methylmercury levels in edible fish from the Adriatic Sea. *Food Addit Contam.* 2003;20:1114-9.
- 145 Suzuki KT, Sasakura C, Yoneda S. Binding sites for the (Hg-Se) complex on selenoprotein P. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1429:102-112.

- 146 Watanabe C. Modification of mercury toxicity by selenium: practical importance? *Tohoku J Exp Med.* 2002;196:71-77.
- 147 Raymond LJ, Ralston NV. Mercury: selenium interactions and health implications. *Seychelles Med Dent J.* 2004;7:72-77.
- 148 Chen C, Yu H, Zhao J, et al. The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure. *Environ Health Perspect* 2006;114:297-30.
- 149 Paulsson K, Lundbergh K. The selenium method for treatment of lakes for elevated levels of mercury in fish. *Sci Total Environ.* 1989;87-88:495-507.
- 150 Seppanen K, Kantola M, Laatikainen R, et al. Effect of supplementation with organic selenium on mercury status as measured by mercury in pubic hair. *J Trace Elem Med Biol.* 2000;14:84-87.
- 151 Buettner C. Mercury and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:2151- 2154.
- 152 US Environmental Protection Agency. Federal Register Environmental Documents. Reference dose for Methyl mercury.
Disponibile en URL: <http://www.epa.gov/EPAMEETINGS/2000/October/Day-30/m27781.htm> [Acceso 15/04/2009]
- 153 Kjellstrom T, Kennedy S, Wallis S, Mantell C. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage I: Preliminary tests at age 4. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board. Report No. 3080; 1986.
- 154 Myers GJ, Marsh DO, Cox C, et al. A pilot neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Neurotoxicology.* 1995;16:629-638.
- 155 Myers GJ, Davidson PW, Shamlaye CF, et al. Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology.* 1997;18:819-829.
- 156 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-First Meeting, Rome, 10-19 June 2003: Summary and Conclusion.
Disponibile em URL:

http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_61_final.pdf
[Acceso 06/04/2009]

157 U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Environmental Protection Agency. FAD and EPA Announce the revised Consumer Advisory on Methylmercury in FISH.

Disponible en URL:

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01038.html> [Acceso 20/09/2008]

158 AOAC Official Methods of Analysis 2003. 17th Ed. Vol. 1-2. Association of Official Analytical Chemist. Arlington.

159 Blig E, Dyer. W, Can. J. Biochem. Physiol 1959; 37:911-917.185

160 Herbes. S, Allen. C, Can. J. Fish Aquat. Sci, 1983; 14:1315-1317.

161 Christie. W. Lipid Analysis 1992; Pergamon Press: Oxford. UK.

162 Lepage. G, Roy. C. J. Lipid Res 1986; 27:114-120.

163 Sirot V, Oseredczuk M, Bemrah-Aouachria N, Volatier JL and Leblanc JC. Lipid and fatty acid

composition of fish and seafood consumed in France: CALIPSO study. Journal of food

composition and analysis 2007, doi:10.1016/j.jfca.2007.05.006.

164 http://www.senba.es/recursos/pdf/tablas_comp_alim [Acceso 06/10/2008]

165 <http://www.seh-lelha.org/busalimento.aspx> [Acceso 06/10/2008]

166 http://www.abcdietas.com/tabla_alimentos.html [Acceso 07/10/2008]

167 <http://www.zonadiet.com/tablas/pescados.htm>

168 http://www.diabetesjuvenil.com/documentos_html/dj_alimentacion_recetas_2_0.asp?grupo=2 [Acceso 06/10/2008]

169 http://www.tabladealimentos.net/tca/index.php/producto/detalleProducto/803_0 [Acceso 08/10/2008]

- 170 Piñeiro G, Culebras J, Olivera R. Valoración de la composición en ácidos grasos poliinsaturados de dos especies de merluza. *Nutr. Hosp.* 2008; 1(2):156
- 171 Piñeiro G, Culebras J, Olivera R. Valoración de la composición en ácidos grasos omega-3, en diferentes zonas anatómicas de dos especies de merluza. *Nutr. Hosp.* 2008; 23(S1):51
- 172 Küçükgülmez A, Çelik M, Ersoy B, Yanar Y and Sangün L. Seasonal variations in proximate and fatty acid compositions of two commercially important fish, hake (*Merluccius merluccius*) and lizardfish (*Saurida undosquamis*), from the northeastern Mediterranean sea. *Journal of Muscle Foods* 2008; 19(4):352-361
- 173 De Leonardis A and Macciola V. A study on the lipid fraction of Adriatic sardine filets (*Sardina pilchardus*) *Nahrung/Food* 2004; 3: 209-212.
- 174 Whitehead P.J.P. *FAO Species Catalogue* 1985; Vol 7, Pt1, p.303.
- 175 Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willet WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: A prospective study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 166-175.
- 176 Fogarty AC, Evans AJ, Ford GL, Kennedy BH. Distribution of n-3 and n-6 fatty acids in lipid classes in Australian fish. *Nutr Reports Int* 1986; 33(5): 777-786.
- 177 Gibson RA. Australian fish: An excellent source of both arachidonic acid and n-3 PUFAs. *Lipids* 1989; 18(11): 743-752.
- 178 Mendez, E. Seasonal Changes in the Lipid Classes and Fatty Acid Compositions of Hake (*Merluccius hubbsi*) Liver Oil. *The Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1997; 74:9.
- 179 MÉNDEZ, E.; GONZÁLEZ, R.M. (1997). Seasonal changes in chemical and lipid composition of fillets of the Southwest Atlantic hake (*Merluccius hubbsi*). *Food Chemistry*, 1997; 59(2): 213-217. 186.
- 180 Ackman, R.G. Nutritional composition of fats in seafood. *Progress in Food and Nutrition Science* 1989; 13: 161-241.
- 181 Exler, J.; Kinsella, J.E.; Watt, B.K. Lipids and Fatty Acids of Important Finfish: New Data for Nutrient Tables. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1975; 52: 154-159.

- 182 MÉNDEZ, E.; GONZÁLEZ, R.M. Seasonal changes in chemical and lipid composition of fillets of the Southwest Atlantic hake (*Merluccius hubbsi*). *Food Chemistry* 1997;59(2):213-217.
- 183 Vlieg, P.; Body, D. R. Lipid contents and fatty acid composition of New Zealand freshwater finfish and marine finfish, shellfish, and roes. *New Zealand Journal of Marine and Freshwater Research*, 1988;22: 151-162.
- 184 Domingo J L, Bocio A, Falcó G, Lobet JM. Benefits and risks of fish consumption. Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology* 2007, 230: 219-226.
- 185 Domingo J L. Omega- fatty acids and the benefits of fish consumption: Is all that glitters gold? *Environnement International* 2007; 33: 993-998.
- 186 USDA Agricultural Research Service. Nutrient Data Laboratory. Disponible en URL: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata> [Acceso 31/01/2008]
- 187 Castro-González I , Ojeda A, Silencio JL , Cassis L, Ledesma H , Pérez-Gil F. Perfil lipídico de 25 pescados marinos mexicanos con especial énfasis en sus ácidos grasos n-3 como componentes nutracéuticos. *ALAN* 2004;(54)3:
- 188 Gebaska M A. Are All Fish Equally Close to the Heart? *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):723.
- 189 USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21 (SR 21) [database on the Internet]. Washington, DC: USDA, Agricultural Research Service. 2008. Disponible en URL: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>. [Acceso 06/09/2008]
- 190 Conquer JA, Holub BJ. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids.* 1997;32(3):341-345.
- 191 Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res.* 2003 Mar;44(3):455-463.
- 192 Din JN, Harding SA, Valerio CJ, et al. Dietary intervention with oil rich fish reduces plateletmonocyte aggregation in man . *Atherosclerosis* 2008;197:290-

6.

- 193 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;105:1897-903.
- 194 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8
- 195 Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al, JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*. 2006;113(2):195-202.
- 196 McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids*. 2001;36:S111-4.
- 197 Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis*. 2007 Jul;193(1):1-10.
- 198 Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n-3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1621-5.
- 199 Visioli F, Rise P, Barassi MC, Marangoni F, Galli C. Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids* 2003;38:415-8.
- 200 Elvevoll EO, Barstad H, Breimo ES, et al. Enhanced incorporation of n-3 fatty acids from fish compared with fish oils. *Lipids* 2006;41:1109-14.
- 201 Metcalf, RG James MJ, Gibson RA, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1222- 8.
- 202 Gudbjarnason S, Hallgrímsson J. Prostaglandins and polyunsaturated fatty acids in heart muscle. *Acta Biol Med Germ* 1976;35:1069-80.
- 203 Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary substitution with an alpha-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1304 -9.

- 204 Sun Q, Campos H, Hankinson S E and Hu F B. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty aci intake in US women. . Am J Clin Nutr 2007; 86: 74-81
- 205 Reed CF. Phospholipid exchange between plasma and erythrocytes in man and the dog. J Clin Invest 1968;47:749-60.
- 206 Harris WS and Schacky C. The omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? Preventive Medicine 2004; 39: 212-220.
- 207 Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D et al. Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. Am J Clin Nutr 2002;76:319–25.
- 208 Park Y, Harris WS. EPA but not DHA, decrease mean platlet volume in normal subjects. Lipids 2002; 37:941-946.
- 209 Park Y, Harris WS. Omega -3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. J Lip Res 2003;44:455-463.
- 210 Luostarinen R, Boberg M, Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death. Atherosclerosis 1993;99:187– 93.
- 211 Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, et al. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. Br J Nutr 2001;86:397– 404.
- 212 Erkkila AT, Lehto S, Pyorala K, et al. n-3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. Am J Clin Nutr 2003;78:65–71. 188
- 213 Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, et al. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor study. Circulation 2000;102:2677– 9.
- 214 He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation. 2004;109:2705-11.

- 215 Parks JS, Gebre AK. Studies on the effect of dietary fish oil on the physical and chemical properties of low density lipoproteins in cynomolgus monkeys. *J Lipid Res* 1991;32:305–15.
- 216 Gebauer S K, Psota T L, Harris W.S and Kris-Etherton PM. n-3 Fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: S1526-1535S.
- 217 Jump D. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41:41–78.
- 218 von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary N-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554– 62.
- 219 Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr* 1988;8:517–41.
- 220 Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 1991;26:421–5.
- 221 De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85
- 222 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;2:757–61.
- 223 GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in 11,324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447– 55.
- 224 Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacological Research* 2007; 55: 217-223.
- 225 Wilhelm M, Tobias R, Asskali F, Kraehner R, Kuly S, Klinghammer L, Boehles H, Daniel WG. Red blood cell omega-3 fatty acids and the risk of ventricular

- arrhythmias in patients with heart failure. *Am Heart J*.2008;155:971–7.
- 226 Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr* 1995;62:564–71
- 227 Bonaa KH, Bjerve KS, Nordoy A. Habitual fish consumption, plasma phospholipid fatty acids, and serum lipids: the Tromso study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1126–34.
- 228 Baylin A, Campos H. The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:22–7. 189
- 229 Corpeleijn E, Feskens EJ, Jansen EH, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin sensitivity after lifestyle intervention are related to changes in serum fatty acid profile and desaturase activities: the SLIM study. *Diabetologia* 2006;49:2392–401
- 230 Montanaro MA, Gonzalez MS, Bernasconi AM, Brenner RR. Role of liver X receptor, insulin and peroxisome proliferator activated receptor alpha on in vivo desaturase modulation of unsaturated fatty acid biosynthesis. *Lipids* 2007;42:197–210
- 231 Cohen BE, Garg SK, Ali S, Harris WS and Whooley MA. Red Blood Cell Docosahexaenoic Acid and Eicosapentaenoic Acid Concentrations Are positively Associated with Socioeconomic Status in Patients with Established Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *J. Nutr* 2008; 138:1135-1140.
- 232 O'Brien DM, Kristal AR, Jeannet MA et al. Red blood cell $\delta^{15}\text{N}$: a novel biomarker of dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intake. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:913-9.
- 233 Richards MP, Jacobi R, Cook J, Pettitt PB, Stringer CB. Isotope evidence for the intensive use of marine foods by Late Upper Palaeolithic humans. *J Hum Evol* 2005;49:390–4.
- 234 Müldner G, Richards MP. Diet and diversity at later medieval fishergate: the isotopic evidence. *Am J Phys Anthropol* 2007;134:162–74.
- 235 Bersamin A, Zidenberg-Cherr S, Stern JS, Luick BR. Nutrient intakes are

- associated with adherence to a traditional diet among Yup'ik Eskimos living in remote Alaska Native communities: the CANHR Study. *Int J Circumpolar Health* 2007;66:62–70.
- 236 Bersamin A, Luick BR, King IB, Stern JS, Zidenberg-Cherr S. Westernizing diets influence fat intake, red blood cell fatty acid composition, and health in remote Alaskan Native communities in the Center for Alaska Native Health study. *J Am Diet Assoc* 2008;108:266–73.
- 237 Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; (87) 6: 1991S-1996S.
- 238 Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1046-1053.
- 239 Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol*. 1995;24:340-345.
- 240 Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*. 1995;274:1363-1367.
- 241 Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol*. 2000;151:999-1006.
- 242 Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*. 2001;154:809-816.
- 243 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.
- 244 Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. 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. 190.
- 245 Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nutrition consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health

- Study. *Arch Intern Med.* 1992;152:1416-1424
- 246 Mann JI, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart.* 1997;78:450-455.
- 247 Osler M, Andreasen AH, Hoidrup S. No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary heart disease in middle-aged, Danish adults. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:274-279
- 248 Folsom AR, Demissie Z. Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1005-1010.
- 249 Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, et al. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med.* 2005;118:239-245.
- 250 Siscovick DS, Lemaitre RN, Mozaffarian D. The fish story: a diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability, and sudden death. *Circulation.* 2003;107:2632-2634.
- 251 Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193–200.
- 253 Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med.* 1989;8:551-561
- 254 Smith PL. Splines as a useful and convenient statistical tool. *Am Stat.* 1979;33:57-62.
- 255 Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–99.
- 256 Lindberg M, Saltvedt I, Sletvold O and Bjerve K S. Long-chain n–3 fatty acids and mortality in elderly patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008;88 (3): 722-729.
- 257 Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F Jr, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:778–84

- 258 He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538–42
- 259 He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109:2705-11.
- 260 Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n–3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondaryprevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5–17
- 261 Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n–3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1621–5. 191
- 262 Crowe FL, Skeaff CM, Green TJ, Gray AR. Serum phospholipid n–3 long-chain polyunsaturated fatty acids and physical and mental health in a population-based survey of New Zealand adolescents and adults. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1278–85
- 263 Welch A A, Bingham S A, Ive J, Friesen M D, Wareham N J, Riboli E and Khaw KT .Dietary fish intake and plasma phospholipid n–3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk United Kingdom cohort. *Am. J. Clin. Nutr*2006; 84(6):1330-1339.
- 264 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;2:757–61
- 265 Marchioli R, Marfisi RM, Borrelli G, et al. Efficacy of n–3 polyunsaturated fatty acids according to clinical characteristics of patients with recent myocardial infarction: Insights from the GISSI-Prevenzione Trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8 (suppl):S34–7.
- 266 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–8.
- 267 Mozaffarian D. JELIS, fish oil, and cardiac events. *Lancet* 2007;369:1062–3.

- 268 Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193–200.
- 269 Fernandez-Jarne E, Alegre F, Alonso A, de la Fuente C y Martinez-Gonzalez MA. Ingestión de ácidos grasos omega-3 y riesgo de infarto de miocardio: un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 2002;118 (4):121-5.
- 270 Welch A A, Bingham S A, Ive J, Friesen M D, Wareham N J, Riboli E and Khaw KT .Dietary fish intake and plasma phospholipid n–3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk United Kingdom cohort. *Am. J. Clin. Nutr*2006; 84(6):1330-1339.
- 271 Welch AA, McTaggart A, Mulligan AA, et al. DINER (Data Into Nutrients for Epidemiological Research)—a new data-entry program for nutritional analysis in the EPIC-Norfolk cohort and the 7-day diary method. *Public Health Nutr* 2001;4:1253–65.
- 272 Henderson L, Gregory J, Swann G. The National Diet and Nutrition Survey;adults aged 19 to 64 years.
Disponible en URL:
<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/ndnsprintedreport.pdf> [Acceso 20/08/2008]
- 273 Welch AA, Lund E, Amiano P, et al. Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 2002;5:1273–85.
- 274 Andersen LF, Solvoll K, Drevon CA. Very-long-chain n–3 fatty acids as biomarkers for intake of fish and n–3 fatty acid concentrates. *Am J Clin Nutr* 1996;64:305–11
- 275 Amiano P, Dorronsoro M, de Renobales M, Ruiz de Gordo JC, Irigoien I. Very-long-chain omega-3 fatty acids as markers for habitual fish intake in a population consuming mainly lean fish: the EPIC cohort of Gipuzkoa. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. EurJ Clin Nutr* 2001;55:827–32
- 276 Smith PJ, Blumental JA, Babyak JA et al. Association between n-3 fatty acid consumption and ventricular ectopy after myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1-6. 192

- 277 He K, Rimm E B, Merchant A , Rosner BA et al Alberto Ascherio Fish Consumption and Risk of Stroke in Men JAMA 2002; 288 : 3130 - 3136.
- 278 Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadowaki T,. et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. J Am Coll Cardiol. 2008 Aug 5;52(6):417-24.
- 279 Whelan J, Rust C. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. Annu Rev Nutr 2006; 26:75–103.
- 280 Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. Curr Opin Clin Nutr Metab Care.2004;7:137–144.
- 281 Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;111:157–64.
- 282 Mozaffarian D. Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence [review]. Altern Ther Health Med. 2005;11:24–30;
- 283 Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. Circulation. 2005;112:3232–8.
- 284 London B, Albert C, Anderson ME et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiac Arrhythmias: Prior Studies and Recommendations for Future Research. A Report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop Circulation 2007;116:320-335.
- 285 Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;111:157–164.
- 286 Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P, et al.. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1111-8.
- 287 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al.. Dietary intake of linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:890-7

- 288 Freese R, Mutanen M. -Linolenic acid and marine long-chain n-3 fatty acids differ only slightly in their effects on hemostatic factors in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;66:591-8
- 289 Djousse L, Rautaharju PM, Hopkins PN, Whitset EA, Arnett DK, Eckfeldt JH, et al; Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Dietary linolenic acid and adjusted QT 180 and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1716-22.
- 290 Christensen JH. N-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. Emphasis on heart rate variability. *Dan Med Bull*. 2003;50:347-67.
- 291 Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB.. Effects of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Circulation*. 2005;112: 1945-52.
- 292 Juoven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P.. Resting HR as a predictive risk factor for sudden death in middle aged men. *Cardiovasc Res*. 2001;50:373-8.
- 293 Bollettino sperimentazione clinica dei medicinali in Italia.. Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione del Farmaco. Agenzia Italiana del Farmaco, 2005;7:33.
- 294 <http://www.csiro.au/files/mediaRelease/mr2002/Prseafod.htm> [Acceso 11/01/2009]
- 295 Chung H, Nettleton JA, Lemaitre RN, Barr GR et al.Frequency and Type of Seafood Consumed Influence Plasma (n-3) Fatty Acid Concentrations. *J. Nutr*. 2008; 138: 2422-2427.
- 296 Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, SiscovickDS.Cardiovascular Health Study. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;107:1372-7.
- 297 Woods RK, Stoney RM, Ireland PD, Bailey MJ, Raven JM, Thien FC, Walters EH, Abramson MJ. A valid food frequency questionnaire for measuring dietary fish intake. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11:56-61.
- 298 Mina K, Fritschi L, Knuihan M. Avalid semiquantitative food frequency questionnaire to measure fish consumption. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1023-31.
- 299 Candela M, Astiasaran I, Bello J. Deep-fat frying modifies high-fat fish lipid fraction. *J Agric Food Chem*. 1998;46:2793-6.
- 300 He K, Liu K, Daviglius ML, Mayer-Davis E et al. Intakes of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish in relation to measurements of subclinical

atherosclerosis. Am. J Clin Nutr 2008; 88(4): 1111-1118.

301 Domingo J L, Bocio A, Marti-Cid R, Lobet JM. Benefits and risks of fish consumption. Part II. Ribepeix, a computer program to optimize the balance between the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. Toxycology 2007, 230: 227-233..

302 <http://www.fmcs.urv.cat/portada/ribepeix> [Acceso 06/06/2009]
