



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y

Toxicología

Chile

Valenzuela B., Rodrigo; Morales I., Gladys; González A., Marcela; Morales P., Jessica; Sanhueza C., Julio; Valenzuela B., Alfonso

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga w-3 y enfermedad cardiovascular

Revista Chilena de Nutrición, vol. 41, núm. 3, septiembre, 2014, pp. 319-327

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46932089014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

## Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω-3 y enfermedad cardiovascular

### N-3 long chain polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease

#### ABSTRACT

$\omega$ -3 Long-chain polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 LCPUFA) of marine origin, such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) present in fatty fish or blue fish, have different beneficial effects on human health especially at the cardiovascular level. From the late observations in the 1960s, basic, clinic and epidemiological evidence have established significant cardio protective effects for these fatty acids in reducing the morbidity and mortality from the disease. The cardiovascular benefits of  $\omega$ -3 LCPUFA of marine origin are targeted on various inflammatory and metabolic pathways which are regulated by these fatty acids, particularly in the vascular endothelium, the inflammatory response and cardiac cells activity. EPA and DHA are transformed into a variety of eicosanoids and docosanoids which have strong anti-inflammatory actions antagonizing the proinflammatory actions of  $\omega$ -6 LCPUFA. The different molecular mechanisms by which these fatty acids exert cardio protective effects and the clinical and epidemiological evidence demonstrating the reduction in the morbidity and mortality from cardiovascular diseases are discussed.

**Key words:** Cardiovascular disease,  $\omega$ -3 long chain polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, prevention of cardiovascular diseases.

Rodrigo Valenzuela B. (1)  
Gladys Morales I. (2)  
Marcela González A. (1)  
Jessica Morales P. (1)  
Julio Sanhueza C. (3)  
Alfonso Valenzuela B. (3,4)

(1) Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile. Santiago, Chile

(2) Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina.  
Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

(3) Centro de Lípidos. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

(4) Facultad de Medicina,  
Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Dirigir la correspondencia a:

Profesores

Rodrigo Valenzuela B.  
Departamento de Nutrición  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile  
Casilla 1227  
Santiago, Chile

Fono: 56-2-9786014 / Fax: 56-2-9786182  
E-mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Este trabajo fue recibido el 9 de Abril de 2014  
y aceptado para ser publicado el 22 de Julio de 2014.

#### 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son en la actualidad la principal causa de muerte en el mundo, que no sólo disminuyen la esperanza de vida al nacer, también reducen los años de vida saludable, generando importantes costos a los sistemas de salud y a quienes las padecen (1).

Dado que la elevada prevalencia de estas patologías estaría fundamentalmente asociada a condiciones de vida definidas como no saludables, principalmente al sedentarismo, malnutrición y tabaquismo, las autoridades sanitarias a nivel mundial estimulan la implementación de diversas estrategias preventivas, basadas principalmente en la promoción de estilos de vida saludable (2). Dentro de estas estrategias, destacan

la implementación de desincentivos al tabaquismo e intervenciones orientadas a prevenir el sobrepeso y la obesidad, así como el fomento de la actividad física y la adquisición de hábitos de alimentación saludables (3). En este último aspecto, la disminución del consumo de sal, azúcar, cereales no integrales, grasas saturadas y trans y el incremento en el consumo de alimentos de baja densidad energética, ricos en antioxidantes, así como de productos del mar, especialmente peces grasos o azules, son indicaciones básicas para prevenir el desarrollo de las ECV (4,5).

La asociación entre un elevado consumo de peces grasos y una baja prevalencia de ECV deriva, principalmente, de su elevado aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena

larga  $\omega$ -3 (AGPICL  $\omega$ -3), específicamente de los ácidos eicosapentaenoico (C20:5  $\omega$ -3, EPA) y docosahexaenoico (C22:6  $\omega$ -3, DHA) (6).

Los primeros reportes sobre las propiedades cardiológicas saludables de los AGPICL  $\omega$ -3 de origen marino fueron comunicados por los epidemiólogos daneses O. Bang y J. Dyerberg, quienes en los años 60' observaron una muy baja incidencia de infarto al miocardio en poblaciones esquimales (Inuit) comparado con otras poblaciones con ingestas similares de grasa (7). Dado que la dieta de las población Inuit se constituía principalmente de peces y mamíferos marinos (focas y ballenas) cuya grasa es rica en AGPICL  $\omega$ -3, Bang y Dyerberg plantearon la hipótesis que estos lípidos ejercerían un rol protector contra la aterosclerosis y la trombosis, principalmente por sus propiedades antiaterogénicas y anticoagulantes (8). Estos antecedentes fomentaron múltiples investigaciones sobre los beneficios de los AGPICL  $\omega$ -3, tanto en la prevención como en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (9) y que se proyectan hasta la actualidad (10).

El objetivo del presente artículo es analizar la eficacia de los AGPICL  $\omega$ -3 de origen marino (EPA y DHA) en la prevención cardiovascular primaria y secundaria, así como su utilización terapéutica, con el propósito de incentivar el consumo de alimentos y/o suplementos nutricionales ricos en estos ácidos grasos como estrategia para prevenir y/o ser parte del tratamiento de las ECV.

## 2. BIODISPONIBILIDAD Y BIOACTIVIDAD DE LOS AGPICL $\omega$ -3

### 2.1. Metabolismo de los AGPICL $\omega$ -3

El EPA y el DHA se pueden consumir preformados o bien sintetizarse a partir de precursores vegetales biológicamente poco activos, dentro de los cuales el más abundante es el ácido graso poliinsaturado (AGPI)  $\alpha$ -linolénico (18:3  $\omega$ -3, ALA), nutriente esencial no sintetizado por el organismo humano (11). La biosíntesis de EPA y DHA a partir del ALA es un proceso de baja eficiencia metabólica en el adulto, siendo

la conversión del ALA a EPA inferior a 5% y del ALA a DHA inferior a 1% (12). Esta conversión se realiza principalmente en el hígado, aún cuando ocurre en menor proporción en las células gliales, testículos, cardiomiositos y glándula mamaria (13-16). El proceso se basa en sucesivas etapas de elongación y desaturación de los precursores en el citoplasma de estas células, hasta llegar a los productos finales requiriendo, además, la formación de DHA de un ciclo aislado de  $\beta$ -oxidación que ocurre en los peroxisomas celulares (17), siendo las enzimas  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturases los reguladores más importantes de esta ruta metabólica (18). La figura 1 muestra la biosíntesis de los AGPICL a partir de sus precursores de cadena larga (C18). Luego de la conversión de los AGPI en AGPICL, estos ácidos grasos pueden ser transformados a través de un proceso que comienza con la lipoperoxidación espontánea o regulada (vía de los eicosanoides «del griego derivados de 20 átomos de carbono» y docosanoïdes «del griego derivados de 22 átomos de carbono») y que termina después de múltiples procesos enzimáticos de oxidación (19,20). Por la relevancia de las acciones biológicas de los compuestos derivados de la metabolización individual de algunos de los AGPICL  $\omega$ -3, en el siguiente párrafo se detallan sus diversos efectos específicos.

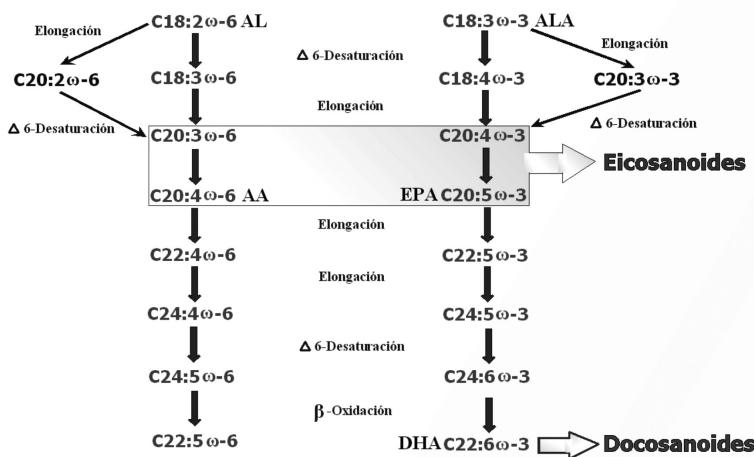
### 2.2 Funciones celulares de los AGPICL $\omega$ -3

Desde el punto de vista celular, la función de los AGPI-CL  $\omega$ -3 se puede dividir en 2 grandes categorías; funciones estructurales y funciones moleculares. Estructuralmente, los AGPICL  $\omega$ -3 se localizan mayoritariamente en los fosfolípidos (predominando en la posición sn-2) de las membranas celulares, siendo muy escasos en la grasa de almacenamiento asociada al tejido adiposo subcutáneo y visceral (21).

La importancia de estos lípidos radica en su capacidad para aportar una fluidez óptima a las membranas celulares, presentando un efecto antagonista al colesterol cuya presencia rigidiza a las membranas. La fluidez es un parámetro celular de incidencia mayor en el transporte bidireccional a través de membranas, en la funcionalidad de receptores y de

FIGURA 1

Biosíntesis de ácidos grasos de la serie  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3.



las enzimas integrales de membrana y en la conductividad electroquímica (22).

Desde la perspectiva molecular, los AGPICL ω-3 son esenciales para la comunicación celular y la transducción de señales intracelulares, actuando a través de vías genómicas y no genómicas (23). A nivel no genómico participan como moduladores de la respuesta inflamatoria (24), inhibidores de la agregación plaquetaria (25) y en la proliferación y diferenciación de algunos tipos celulares (26). En todos estos procesos actúan indirectamente a través de derivados oxidados del EPA (eicosanoïdes); provenientes de la acción específica de dos familias de enzimas integrales de membrana las ciclooxigenasas (COX) y las lipooxigenasas (LOX) (23). Ambas tipos de enzimas interaccionan con AGPICL ω-3 libres, previamente escindidos de la membrana por otro grupo de enzimas conocidas como fosfolipasas (24). Los eicosanoïdes se dividen en cuatro grupos de compuestos las i) prostaglandinas, ii) prostaciclinas, iii) leucotrienos y iv) tromboxanos, que derivan de la actividad metabólica de las COX y LOX.

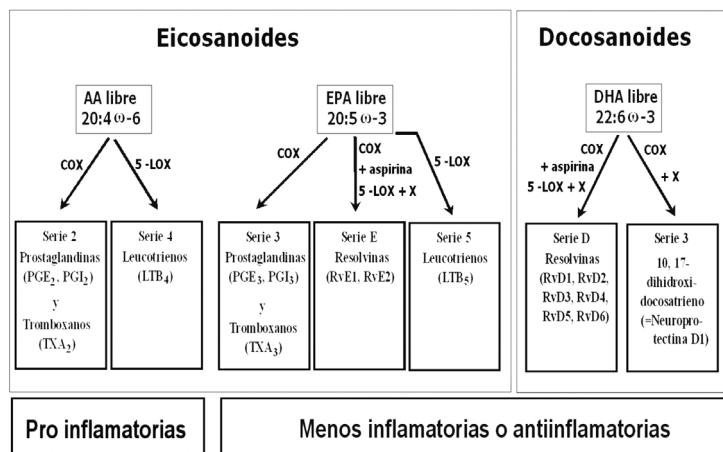
Desde la perspectiva inmunológica los AGPICL ω-3 poseen efectos anti-inflamatorios directos, mediados por eicosanoïdes con esas propiedades, provenientes principalmente de la actividad de la isoenzima COX-2 (23). También poseen efectos anti-inflamatorios indirectos al competir por la COX-2 y las LOX con el ácido araquidónico (20:4 ω-6 ARA) AGPICL de la familia de los ω-6, que por efecto de estas enzimas da origen a los principales eicosanoïdes de las vías pro-inflamatorias (24). La competencia entre el EPA y el ARA por su incorporación a la posición sn-2 de los fosfolípidos y luego de su liberación y transformación por las enzimas que los metabolizan a derivados eicosanoïdes, es uno de los aspectos moleculares más relevantes respecto del rol de los AGPICL tanto ω-3 y ω-6 en la enfermedad cardiovascular (27).

Más recientemente, se sabe que además de la formación de los eicosanoïdes clásicos, los AGPICL ω-3 pueden ser metabolizados a otros compuestos conocidos como resolvinas y protectinas. Las resolvinas derivan de eicosanoïdes no

clásicos, provenientes de las actividades secuenciales de las enzimas COX-2 y LOX, en presencia de ácido acetil salicílico y también de docosanoïdes, derivados del DHA de 22 átomos de carbono, provenientes de reacciones enzimáticas similares (28). Las protectinas son derivados del DHA de origen mayoritariamente cerebral y que se forman a partir de la actividad enzimática de las COXs (29). Tanto las resolvinas como las protectinas tendrían como función principal la regulación del retorno de los tejidos a condiciones fisiológicas después de una condición de estrés (30) o asociadas a la resolución de procesos inflamatorios (28). Los eicosanoïdes también juegan un rol esencial en la regulación de la proliferación y diferenciación celular (31) y en la modulación de la función endotelial, procesos mayoritariamente asociados a las actividades de las enzimas COXs (32). Los efectos genómicos de los AGPICL ω-3 derivan de la capacidad de estos compuestos para modificar la expresión génica mediante la modulación de factores transcripcionales (24,26). Desde esta perspectiva, estos lípidos pueden alterar el metabolismo lipídico en diferentes tipos celulares, inhibiendo la lipogénesis y favoreciendo la lipólisis, a través de intervenciones tanto en las rutas de biosíntesis y metabolismo del colesterol como en las vías de metabolización de los ácidos grasos, a través de las familias de factores transcripcionales denominados SREBPs (del inglés: sterol receptor binding proteins) y PPARs (del inglés: peroxisome-proliferator activated receptors) (34). Los AGPICL ω-3 son capaces de atenuar la inflamación y el stress oxidativo a nivel molecular en distintos tipos celulares, incluidos los cardiomocitos (10). El efecto antinflamatorio de estos ácidos grasos es ejercido mediante la inhibición de la síntesis del factor transcripcional pro-inflamatorio NF-κB (del inglés: nuclear factor kappa-light-chain-enhacer of activated B cells) mayoritariamente por la vía de los PPARs (35), mientras que el efecto protector sobre el estrés oxidativo se produce a través de la inducción de las enzimas antioxidantes SOD, CAT y GSH-Px por efecto del factor transcripcional Nrf2 (del inglés: nuclear factor-erythroid derived-like 2) (36). La figura 2 esquematiza la formación de

FIGURA 2

Productos metabólicos proinflamatorios y antiinflamatorios derivados de eicosanoïdes y docosanoïdes.



los productos metabólicos pro- y anti-inflamatorios derivados de eicosanoides y docosanoïdes.

### 2.3. Efectos celulares de los AGPICL $\omega$ -3 a nivel cardiovascular

A nivel cardíaco los principales efectos de los AGPICL  $\omega$ -3 derivan de la capacidad de estos lípidos para aportar fluidez a las membranas celulares, impactando funcionalmente en múltiples niveles, por ejemplo: receptores  $\beta$ -adrenérgicos, canales iónicos, bombas moleculares y enzimas de membrana (37, 38). Desde la perspectiva de su acción antiinflamatoria, los efectos se relacionan con el desplazamiento del ARA desde las membranas, con la subsecuente reducción de eicosanoides pro-inflamatorios derivados de este ácido graso (39), de la capacidad para inhibir al NF- $\kappa$ B (35, 40) y de la inducción de las enzimas antioxidantes (10). Paralelamente, también actúan mejorando la función endotelial, estimulando la liberación fisiológica de óxido nítrico (41).

### 2.4. Efectos sistémicos de los AGPICL $\omega$ -3 a nivel cardiovascular

Los AGPICL  $\omega$ -3 influencian indirectamente la funcionalidad del cardiomiocito y su endotelio vascular, inhibiendo la agregación plaquetaria (25,42) y disminuyendo los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), mecanismos que en su conjunto desfavorecen la aterogénesis (43). La disminución de la secreción de VLDL está basada en la capacidad de estos ácidos grasos para modular el metabolismo de lípidos hepático, inhibiendo la lipogénesis y favoreciendo la lipólisis, por vías que antagonizan con los efectos de la hiperinsulinemia (44).

## 3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Las propiedades saludables de los AGPICL  $\omega$ -3 frente a las enfermedades cardiovasculares se han demostrado en diferentes modelos (celulares, animales y humanos), así como también en estudios tanto epidemiológicos como clínicos, en los que la suplementación dietaria con estos ácidos grasos permite prevenir una serie de alteraciones a nivel cardiovascular (45,46).

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido una asociación inversa entre el consumo de pescado (principal fuente alimentaria de los AGPICL  $\omega$ -3) y la morbilidad y/o mortalidad por cardiopatía coronaria (47-49), demostrándose de esta forma la veracidad de las observaciones reportadas originalmente por Bang y Dyerberg en la población Inuit de Groenlandia (7,25).

La ingesta de pescado incrementa los niveles sanguíneos (plasma y membrana celular de eritrocitos) de AGPICL  $\omega$ -3 y se correlaciona de forma inversa con una mayor mortalidad por ECV (50,51). Además de las evidencias epidemiológicas sobre los beneficios de los AGPICL  $\omega$ -3 frente a las ECV, es importante destacar que existen numerosos estudios clínicos y de laboratorio que también demuestran los beneficios de estos ácidos grasos frente a las ECV en diversos niveles de acción molecular (24).

Un estudio realizado en 2009 en sujetos adultos sanos normo lipidémicos, demostró que la ingesta independiente de ALA, EPA y DHA es eficaz para mejorar el perfil lipídico, especialmente en la reducción del DHA, no obstante el DHA demostró ser más eficiente que el ALA y el EPA en la reducción del colesterol LDL (52), resultados que indicaron un efecto diferencial de estos ácidos grasos en el metabolismo del colesterol, lo que permitió confirmar los hallazgos reportados

por otros estudios (53,54). Un estudio realizado en pacientes con DM2, demostró que la suplementación dietaria con EPA+DHA (4g/día) permite reducir los niveles plasmáticos de triacilglicéridos y colesterol VLDL e incrementar los niveles de colesterol HDL (55).

Otro estudio dietario, realizado en pacientes con antecedentes de infarto al miocardio, a los que se les recomendó incrementar el consumo de pescado (200 a 400 g/semana) o consumir aceite de pescado (900 mg EPA+DHA/día), informó una disminución de 29% en la mortalidad por ECV (56,57). Además, en pacientes con antecedentes de infarto al miocardio y a los que se entregó 1 g/día EPA+DHA, se logró disminuir la mortalidad por ECV en un 15% (58).

En un estudio realizado en Japón, en pacientes con hipercolesterolemia (colesterol >250 mg/dl) y en el cual se entregó EPA (1800 mg/día) y EPA acompañado de estatinas, se observó una disminución significativa tanto en los niveles de colesterol como en la mortalidad en ambos grupos (59). Sin embargo, este estudio no pudo establecer si el efecto se producía por la intervención clínica-nutricional o por el alto consumo de AGPICL  $\omega$ -3 que presenta normalmente la población japonesa (59).

El estudio de cómo los AGPICL  $\omega$ -3, mediante la prevención de arritmias cardíacas, permiten disminuir tanto la morbilidad como mortalidad por ECV, ha adquirido un particular interés en los últimos años. Es especialmente relevante el hecho que la suplementación dietaria con estos ácidos grasos permite disminuir en forma significativa la incidencia de arritmias (60-62).

Los efectos saludables atribuibles a los AGPICL  $\omega$ -3 en relación a la ECV inicialmente se centraron en el aceite de pescado, particularmente en referencia a su alto contenido de EPA, aunque posteriormente se asociaron estos efectos también al DHA (63). Sólo en los últimos años ha sido posible disponer de cantidades suficientes de ambos ácidos grasos en forma separada para realizar estudios clínicos controlados sobre el efecto de cada uno de ellos (64). Además, más recientemente se ha propuesto que el ALA, administrado en cantidades mayores que las habituales en la alimentación occidental, también presentaría propiedades saludables, independiente de su conversión a EPA y DHA (65,66), aunque aún estos efectos continúan siendo controversiales, por lo cual se requiere un mayor esfuerzo de investigación.

## 4. RELACIÓN $\Omega$ -6/ $\omega$ -3 Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Además del consumo de AGPICL  $\omega$ -3, ya sea como alimento (pescado o alimentos funcionales) o como suplementos nutricionales a base de aceite de pescado, es importante considerar la relación entre los ácidos grasos  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 al momento de evaluar el efecto en la prevención y el tratamiento de las ECV (67). La dieta occidental aporta cantidades importantes de AGPI  $\omega$ -6, debido a que los aceites vegetales que habitualmente se consumen son ricos en ácido linoleico (18:2  $\omega$ -6 AL). Del mismo modo, las carnes rojas, el pollo, el pavo y el huevo (yema) son buenas fuentes de ARA (68). Esta realidad alimentaria produce un desbalance metabólico-nutricional, donde la razón de consumo  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 alcanza valores tan disímiles como 20:1, situación muy diferente a la que vivieron nuestros ancestros, cuya alimentación les aportaba relaciones cercanas a 2:1 en incluso 1:1 (69,70). Las recomendaciones nutricionales actuales para la población sugieren una relación  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 en el rango 5:1 a 10:1 (70). Este importante desbalance en la relación de estos ácidos es un factor que favorece

en forma directa el desarrollo de ECV y otras enfermedades crónicas no transmisibles (71). Más aún, se ha sugerido que la reducción en la ingesta de ácidos grasos ω-6 disminuiría el riesgo de desarrollar varias de estas enfermedades (72,73). La necesidad de disminuir la ingesta de ácidos grasos ω-6 y por ende disminuir la relación ω-6/ω-3 surge de estudios epidemiológicos que indican que una ingesta importante de ácidos grasos ω-6 aumenta tanto la morbilidad como la mortalidad por ECV (74), no obstante este tema requiere de mayores estudios.

#### 5. Fuentes dietarias de ácidos grasos ω-3

Las fuentes alimentarias para los ácidos grasos ω-3 y ω-6 son muy diferentes, siendo más abundantes aquellas que aportan ácidos grasos ω-6. Es así como el AL se encuentra en cantidades importantes en los aceites más consumidos en occidente, especialmente maravilla o girasol (71%), soya (54%), maíz (61%) y oliva (8%). A su vez, el ARA (de origen animal) se encuentra en cantidades significativas en las carnes rojas, como vacuno (0,1 %), cerdo (0,3 %) y cordero (0,6 %), y blancas como pollo y pavo (4,1%) y pavo (3.2%), y también en el huevo (2%).

El ALA se encuentra en bajas cantidades en el aceite de canola (11%) y soya (7%), y en cantidades más significativas en otros aceites vegetales de menor consumo como el de chía (63% ALA) (por su alto costo y limitada disponibilidad aún) y el de linaza (57% ALA), que aunque es de bajo costo sólo se consume en algunos países (75).

Los derivados bioactivos como el EPA y DHA (origen

animal-marino) se encuentran en pescados grises o azules (76). Además de las fuentes dietarias tradicionales de AGPICL ω-3, la industria alimentaria ha desarrollado un número creciente de alimentos a los cuales se les adicionan estos ácidos grasos, específicamente EPA y DHA, los que al ser incorporados en cantidades suficientes pueden ser considerados como "alimentos funcionales" (77). Dentro de los alimentos a los cuales se les adiciona EPA y DHA, es posible mencionar, huevos, jugos, aceites vegetales, hamburguesas de pavo, entre otros (78). En la tabla 1 se presentan los niveles de EPA y DHA en diferentes pescados y mariscos.

Actualmente, un problema no menor referido al consumo de EPA y DHA derivados del pescado o del aceite de pescado, son los cuestionamientos sobre la presencia de metales pesados y/o policlorobifenilos (PCBs) en estos productos, siendo el mercurio y su forma orgánica, el metil mercurio, los que causan mayor preocupación (79). Sin embargo, las autoridades sanitarias (FAO/WHO) han sido claras al establecer que los beneficios de consumir pescado, suplementos nutricionales a base de aceite de pescado y/o alimentos adicionados con aceite de pescado, superan ampliamente los "posibles" riesgos o perjuicios por consumir este tipo de alimentos y/o suplementos nutricionales, que eventualmente podrían presentar contaminación por metales pesados o PCBs (80).

#### CONCLUSIONES

Los efectos saludables de los AGPICL ω-3, específicamente del EPA y DHA frente a las enfermedades cardiovasculares en humanos se han reportado en un gran número de investi-

TABLA 1

Contenido de EPA y DHA de diferentes pescados y mariscos.

Pescado/marisco	EPA mg/ 100 g	DHA mg/ 100 g	EPA + DHA mg/ 100 g
<b>Anchoveta</b>	<b>763</b>	<b>1292</b>	<b>2055</b>
<b>Salmón (cultivo)</b>	<b>862</b>	<b>1104</b>	<b>1966</b>
<b>Salmón (salvaje)</b>	<b>411</b>	<b>1429</b>	<b>1840</b>
<b>Jurel</b>	<b>504</b>	<b>699</b>	<b>1203</b>
<b>Sardina</b>	<b>473</b>	<b>509</b>	<b>982</b>
<b>Trucha</b>	<b>259</b>	<b>677</b>	<b>936</b>
<b>Pez espada</b>	<b>127</b>	<b>772</b>	<b>899</b>
<b>Albacora</b>	<b>233</b>	<b>629</b>	<b>862</b>
<b>Mejillones</b>	<b>276</b>	<b>506</b>	<b>782</b>
<b>Robalo rayado</b>	<b>169</b>	<b>585</b>	<b>754</b>
<b>Ostras</b>	<b>274</b>	<b>210</b>	<b>484</b>
<b>Ostión</b>	<b>230</b>	<b>152</b>	<b>382</b>
<b>Atún</b>	<b>91</b>	<b>237</b>	<b>328</b>
<b>Lenguado</b>	<b>168</b>	<b>132</b>	<b>300</b>
<b>Almejas</b>	<b>138</b>	<b>146</b>	<b>284</b>
<b>Mero</b>	<b>35</b>	<b>213</b>	<b>248</b>
<b>Langosta</b>	<b>117</b>	<b>78</b>	<b>195</b>

gaciones (81). Se ha establecido que una ingesta importante de pescado (como principal fuente alimentaria de EPA y DHA) y/o el uso de suplementos nutricionales con EPA+DHA tiene efectos muy positivos en la disminución del riesgo cardiovascular, principalmente a través de i) modificación del perfil lipídico (especialmente de triglicéridos plasmáticos elevados), ii) optimización de la homeostasis de la glucosa, iii) reducción de la resistencia a la insulina, iv) efecto hipotensor, v) efectos antiinflamatorios, y vi) protección contra el estrés oxidativo, (todos componentes característicos del síndrome metabólico) (82). El control de estos parámetros metabólicos en conjunto contribuye de forma relevante a proteger la salud cardiovascular, siendo la disminución en la relación AGPI ω-6/ω-3 uno de los factores que explicarían de forma más clara los efectos cardioprotectores y cardiosaludables del EPA y DHA, no obstante este es un tema aún en estudio (9,68,74).

La Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) ha establecido una serie de recomendaciones en relación a los AGPICL ω-3, donde destacan: i) consumir pescado como mínimo dos veces por semana, ii) en pacientes con antecedentes de una enfermedad coronaria, consumir como mínimo 1 g/día de EPA+DHA, iii) la suplementación dietaria con EPA+DHA puede ser útil en pacientes con hipertrigliceridemia severa (TG plasmáticos sobre los 500mg/dl), siendo dosis de 2 a 4 g/día, como mínimo, las que permitirían reducir los niveles de TG plasmáticos entre un 20 a 40% (83). Estas recomendaciones, principalmente en occidente, son difíciles de alcanzar dado que las fuentes alimentarias ricas en EPA y DHA se limitan a los alimentos de origen marino; específicamente pescados grasos como el atún, jurel, anchoa, sardina y salmón, los cuales lamentablemente no están al alcance de toda la población (84).

En la tabla 2 se presentan las recomendaciones de AGPI ω-3 establecidas por diferentes organizaciones de nutrición y/o salud. Esta situación ha motivado el desarrollo de alimentos adicionados o enriquecidos con EPA+DHA (alimentos funcionales) y nutracéutico (suplementos nutricionales ricos en EPA

y DHA a base de aceite de pescado o microalgas).

Un tema no menor es la presencia de metales pesados como el metil mercurio en alimentos y suplementos nutricionales a base de alimentos de origen marino (85), lo que sumando a la escasez de estos recursos, a motivado que en la actualidad se potencien los estudios y la comercialización de aceites vegetales ricos en ALA (sobre el 30% del total de ácidos grasos), lo cual abre nuevas alternativas alimentario-nutricionales para incrementar la ingesta total de ácidos grasos ω-3. En conclusión, los AGPICL ω-3 continúan, y probablemente continuarán, siendo de gran interés básico-clínico y epidemiológico frente a diversas enfermedades (86,87), especialmente las ECV, no obstante hoy en día no hay un total acuerdo en la forma de incorporar los AGPICL ω-3 al organismo y así obtener los efectos beneficiosos a la salud cardiovascular. Al respecto, un reciente meta-análisis estableció que no existirían efectos positivos de estos ácidos grasos en la salud cardiovascular, cuando son aportados como suplementos nutricionales (cápsulas conteniendo aceite de pescado) (88), información que causó preocupación en los medios científicos y comunicacionales. En base a estos resultados, la forma en que se aporten los AGPICL ω-3, ya sea como triglicéridos, fosfolípidos o etil -ésteres, tendrá una especial relevancia en futuros estudios clínicos respecto a los beneficios esperados de los AGPICL ω-3, aspecto que fue recientemente revisado por nuestro grupo (89). Hoy en día existe una sólida evidencia que respalda los beneficios de los AGPICL ω-3 en la salud cardiovascular, lo que sin duda, sumado a la promoción de estilos de vida saludables, permitirá tanto prevenir como tratar estas patologías, colaborando así a disminuir los importantes costos sociales y económicos que producen estas enfermedades, tanto en los sistemas de salud (públicos y privados) como en las personas que las padecen.

## RESUMEN

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω-3 (AGPICL ω-3) de origen marino, principalmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), pre-

TABLA 2

Recomendaciones de AGPI ω-3 establecidas por diferentes organizaciones.

Organización	año	Recomendación			Total AGPI ω-3
		EPA + DHA	ALA		
ISSFAL	1999	650 mg/día	2,2 g/día		1,3% de la energía/día
French Agency for Food Environmental and Occupational Health Safety Omega-3 Report	2003	400-500 mg/día	1,6-2% g/día		1% de la energía/día
European Society of Cardiology	2003	1 g/día	-----		-----
Report: FAO (FAT and Fatty acid in Human Nutrition)	2008	250-2000 mg/día	0.5% de la energía día como mínimo		0.5-2% de la energía/día
American Heart Association	2010	1 g/día 660 g de pescado a la semana (especialmente grasos)	-----		-----
USDA Dietary Guidelines for Americans	2010	250 mg/día 600 g de pescado a la semana	0.6%-1.2% de la energía/día		0.5-2% de la energía/día

sententes especialmente en pescados grasos o azules, producen diversos efectos saludables en la salud humana, especialmente a nivel cardiovascular. Desde la década de 1960 han surgido múltiples evidencias básico-clínicas y epidemiológicas que establecen que estos ácidos grasos ejercen un significativo efecto cardioprotector, produciendo una disminución de la morbilidad y de la mortalidad por enfermedad cardiovascular. El EPA y el DHA son transformados eicosanoides y docosanoïdes que tienen poderosos efectos antiinflamatorios y que antagonizan el efecto proinflamatorio de AGPICL ω-6. Los beneficios a nivel cardiovascular atribuidos a los AGPICL ω-3 de origen marino se centran, principalmente, en la regulación de vías metabólicas de la respuesta inflamatoria en el endotelio vascular y en la actividad de las células cardíacas. Esta revisión discute las diferentes evidencias metabólicas, clínicas y epidemiológicas que demuestran como el consumo de AGPICL ω-3 de origen marino puede reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

**Palabras clave:** Enfermedades cardiovasculares, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω-3, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, prevención de las enfermedades cardiovasculares.

**Agradecimientos:** Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Fundación Copec - UC, FONDECYT, FONDEF e INNOVA CORFO.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:143-52.
2. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011; 364:2392-404.
3. Mozaffarian D, Fried LP, Burke GL, et al. Lifestyles of older adults: can we influence cardiovascular risk in older adults? *Am J Geriatr Cardiol.* 2004; 13: 153-60.
4. Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5: 335-44.
5. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010; 23; e1000252.
6. Masson S, Marchioli R, Mozaffarian D, et al. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic heart failure in the GISSI-Heart Failure Trial: relation with fish intake, circulating biomarkers, and mortality. *Am Heart J.* 2013;165:208-15.
7. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet.* 1971;1:1143-5.
8. Valenzuela R, Tapia G, González M, y col. Ácidos grasos omega-3 y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.* 2011; 38: 356-67.
9. De Caterina R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2439-50.
10. Rodrigo R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system. *Front. Physiol.* 2012;3:93.
11. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35:617-23.
12. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, et al. Alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2009; 80: 85-91.
13. Dhopeshwar G, Subramanian C. Biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in the developing brain: I. Metabolic transformation of intracranially administered 1-14C linolenic acid. *Lipids* 1976;11:67-71.
14. Rodriguez-Cruz M, Tovar A, Palacios-González B, et al. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of Delta5 and Delta6 desaturases, SREBP-1, PPARalpha, and PGC-1. *J Lipid Res.* 2006; 47:553-60.
15. Brenner R, Peluffo R. Regulation of unsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta.* 1969;176:471-9.
16. Hrelia S, Lopez Jimenez J, Bordoni A, et al. Essential fatty acid metabolism in cultured rat cardiomyocytes in response to either N-6 or N-3 fatty acid supplementation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 216: 11-9.
17. Tvrđik P, Westerberg R, Silve S, et al. Role of a new mammalian gene family in the biosynthesis of very long chain fatty acids and sphingolipids. *J Cell Biol* 2000;149:707-18.
18. Barcelo-Coblijn G, Collison L, Jolly C, et al. Dietary alpha-linolenic acid increases brain but not heart and liver docosahexaenoic acid levels. *Lipids* 2005;40:787-98.
19. Davidson J, Rotondo D, Rizzo MT, et al. Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism. *Br J Pharmacol.* 2012; 166: 1193-210.
20. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8: 115-21.
21. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond).* 2004; 106: 635-43.
22. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids.* 2003; 126:1-27.
23. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2008;47:147-55.
24. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, et al. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *J Nutr.* 2012;142:614S-625S.
25. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet.* 1979; 2:433-5.
26. Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, et al. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci (Lond).* 2009;116:1-16.
27. Jahangiri A1, Leifert WR, Patten GS, et al. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem.* 2000; 206: 33-41.
28. Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev.* 2011;12:5922-43.
29. Massaro M, Habib A, Lubrano L, et al. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADPH oxidase and PKC epsilon inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 15184-9.
30. de Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3

- polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease.* Br J Pharmacol. 2009;158:413-28.
31. Wada M, DeLong CJ, Hong YH, et al. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. J Biol Chem. 2007;2823:22254-66.
  32. Félixou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. Br J Pharmacol. 2011;164:894-912.
  33. Sugiyama E, Ishikawa Y, Li Y, et al. Eicosapentaenoic acid lowers plasma and liver cholesterol levels in the presence of peroxisome proliferators-activated receptor alpha. Life Sci. 2008; 83:19-28.
  34. Ito M, Nagasawa M, Omae N, et al. A novel JNK2/SREBP-1c pathway involved in insulin-induced fatty acid synthesis in human adipocytes. J Lipid Res. 2013; 54: 1531-40.
  35. Zúñiga J, Cancino M, Medina F, et al. N-3 PUFA supplementation triggers PPAR- $\alpha$  activation and PPAR- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B interaction: anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion injury. PLoS One. 2011;6:e28502.
  36. Anderson EJ, Thayne K, Harris M, et al. Aldehyde stress and up-regulation of Nrf2-mediated antioxidant systems accompany functional adaptations in cardiac mitochondria from mice fed n-3 polyunsaturated fatty acids. Biochem J. 2012;441:359-66.
  37. Siddiqui RA, Harvey KA, et al. Modulation of enzymatic activities by n-3 polyunsaturated fatty acids to support cardiovascular health. J Nutr Biochem. 2008; 19: 417-37.
  38. Mozaffarian D, Wu JH. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008; 79: 109-15.
  39. Mayyas F, Sakurai S, Ram R, et al. Dietary  $\omega$ 3 fatty acids modulate the substrate for post-operative atrial fibrillation in a canine cardiac surgery model. Cardiovasc Res. 2011; 89: 852-61.
  40. Buroker NE, Barboza J, Huang JY. The IkappaBalpha gene is a peroxisome proliferator-activated receptor cardiac target gene. FEBS J. 2009; 276: 3247-55.
  41. Moertl D, Hammer A, Steiner S, et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. Am Heart J. 2011; 161: 915.
  42. Roth EM, Harris WS. Fish oil for primary and secondary prevention of coronary heart disease. Curr Atheroscler Rep. 2010;12:66-72.
  43. Turgeon J, Dussault S, Maingrette F, et al. Fish oil-enriched diet protects against ischemia by improving angiogenesis, endothelial progenitor cell function and postnatal neovascularization. Atherosclerosis. 2013; 229: 295-303.
  44. Gormaz JC, Rodrigo R, Videla LA, et al. Biosynthesis and bioavailability of long-chain polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease. Prog Lipid Res. 2010;49:407-19.
  45. Newens KJ, Thompson AK, Jackson KG, et al. DHA-rich fish oil reverses the detrimental effects of saturated fatty acids on postprandial vascular reactivity. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 742-8.
  46. Browning LM, Krebs JD, Moore CS, et al. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. Diabetes Obes Metab. 2007; 9: 70-80.
  47. Mozaffarian D, Wu JH, de Oliveira Otto MC, et al. Fish oil and post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 2194-6.
  48. Li YH, Zhou CH, Pei HJ, et al. Fish consumption and incidence of heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. Chin Med J (Engl). 2013; 126: 942-8.
  49. Xun P, Qin B, Song Y, et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 1199-207.
  50. Bang HO, Dyerberg J, Hjørne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand. 1976; 200: 69-73.
  51. Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, et al. Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. Lancet. 1993; 341: 1056-7.
  52. Egerdt S, Kannenberg F, Somoza V, et al. Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans. J Nutr. 2009; 139: 861-8.
  53. Grimsbaard S, Bonaa KH, Hansen JB, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. Am J Clin Nutr. 1997; 66: 649-59.
  54. Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. Am J Clin Nutr. 2000;71:1085-94.
  55. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 1007-15.
  56. 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.
  57. Burr ML, Sweetham PM, Fehily AM. Diet and reinfarction. Eur Heart J. 1994; 15: 1152-3.
  58. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. 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.
  59. Yokoyama M1, 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.
  60. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. Circulation. 2003; 107: 2646-52.
  61. Dlugosova K, Okruhlicova L, Mitasikova M, et al. Modulation of connexin-43 by omega-3 fatty acids in the aorta of old spontaneously hypertensive rats. J Physiol Pharmacol. 2009; 60: 63-9.
  62. Zhang YW, Morita I, Yao XS, et al. Pretreatment with eicosapentaenoic acid prevented hypoxia/reoxygenation-

- induced abnormality in endothelial gap junctional intercellular communication through inhibiting the tyrosine kinase activity. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1999; 61: 33-40.
63. Singhal A, Lanigan J, Storry C, et al. Docosahexaenoic Acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2: e000283.
  64. Mozaffarian D, Wu JH. (n-3)fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr.* 2012; 142: 614S-625S.
  65. Mozaffarian D. Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Altern Ther Health Med.* 2005; 11: 24-30.
  66. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr.* 2004; 134: 919-22.
  67. Eaton SB, Eaton SB, Sinclair AJ, et al. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet.* 1998;83:12-23.
  68. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233:674-88.
  69. Sabbatini M, Apicella L, Cataldi M, et al. Effects of a diet rich in N-3 polyunsaturated Fatty acids on systemic inflammation in renal transplant recipients. *J Am Coll Nutr.* 2013;32:375-83.
  70. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Fats and fatty acids in human nutrition, Paper 91. 2010.
  71. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2013;5:2901-23.
  72. Simopoulos AP, Bourne PG, Faergeman O. Bellagio Report on Healthy Agriculture, Healthy Nutrition, Healthy People. *Rev Panam. Salud Pública.* 2013;33:230-6.
  73. Valenzuela R, Videla LA. The importance of the long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in development of non-alcoholic fatty liver associated with obesity. *Food Funct.* 2011;2:644-8.
  74. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet.* 2011;102:10-21.
  75. Morales J, Valenzuela R, González D. y col.. Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica. *Rev Chil Nutr.* 2012; 39: 79-87.
  76. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2010. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23: Nutrient Data Laboratory Home Page. Available at: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>.
  77. Durán R, Valenzuela A. La experiencia Japonesa con los alimentos FOSHU: ¿Los verdaderos alimentos funcionales? *Rev Chil Nutr.* 2010;37:224-33.
  78. Decker EA, Akoh CC, Wilkes RS. Incorporation of (n-3) fatty acids in foods: challenges and opportunities. *J Nutr.* 2012;142:610S-13S.
  79. U.S. Environmental Protection Agency Mercury Study Report to Congress. Available at: <http://www.epa.gov/mercury/report.htm>. 2014.
  80. Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury Board on Environmental Studies and Toxicology. Commission on Life Sciences. National Research Council. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC. National Academies Press. 2000.
  81. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2047-67.
  82. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, et al. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res.* 2011;50:372-87.
  83. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121:586-613.
  84. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1483S-93S.
  85. Seabert TA, Pal S, Pinet BM, et al. Elevated Contaminants Contrasted with Potential Benefits of ω-3 Fatty Acids in Wild Food Consumers of Two Remote First Nations Communities in Northern Ontario, Canada. *PLoS One.* 2014;9:e90351.
  86. Abdolahi A, Georas SN, Brenna JT, et al. The effects of aspirin and fish oil consumption on lysophosphatidylcholines and lysophosphatidic acids and their correlates with platelet aggregation in adults with diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014;90:61-8.
  87. Zimmer R, Riemer T, Rauch B, et al. Effects of 1-year treatment with highly purified omega-3 fatty acids on depression after myocardial infarction: results from the OMEGA trial. *J Clin Psych.* 2013;74:e1037-45.
  88. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1024-33.
  89. Valenzuela A, Valenzuela R. Ácidos grasos omega-3 en la nutrición ¿cómo aportarlos? *Rev. Chil. Nutr.* 2014; 41: 205-11.