

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

ACIDOS GRASOS OMEGA-3, ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y NEURODEGENERATIVAS: UN NUEVO ENFOQUE PREVENTIVO Y TERAPÉUTICO

OMEGA-3 FATTY ACIDS, NEURODEGENERATIVE AND PSYCHIATRIC DISEASES: A NEW PREVENTIVE AND THERAPEUTIC APPROACH

Rodrigo Valenzuela B. (1), Karla Bascuñan G. (1), Alfonso Valenzuela B. (2), Rodrigo Chamorro M. (3)

(1) Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

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

ABSTRACT

Psychiatric depression and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis, have shown a considerable increase in recent decades, particularly in Western countries. These diseases are closely related to the age, socioeconomic status, employment conditions, physical activity, family history or genetic, and in recent years dietary patterns. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from marine origin are decisive factors in the prevention and/or treatment of diseases such as cardiovascular diseases, and most recently in psychiatric and neurodegenerative disorders. There is evidence that supplementation with omega-3 LCPUFA may help in preventing the development or in ameliorating the progression of both psychiatric and neurodegenerative diseases. Different clinical trials have demonstrated the efficacy of omega-3 LCPUFA in the prevention and/or treatment of neurodegenerative diseases. This review discusses different evidences about the role of omega-3 LCPUFA in the protection against neurodegenerative and psychiatric diseases.

Key words: Omega-3 fatty acids, neurodegenerative diseases, nutrition and disease prevention.

Este trabajo fue recibido el 28 de Abril de 2009 y aceptado para ser publicado el 14 de Agosto de 2009.

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas han experimentado un importante crecimiento, particularmente en los países de occidente. Reportes oficiales de las autoridades de salud de los Estados Unidos de América indican que estas patologías cada vez son más recurrentes en determinados grupos de riesgo (1-2). Dentro de las enfermedades psiquiátricas, la depresión es la patología que presenta el mayor incremento y todos los estudios indican que su incidencia en distintos grupos de la población (separa-

dos por edad y condición socioeconómica) continuará aumentando. En relación a las enfermedades neurodegenerativas, estas muestran un comportamiento similar, considerando entre las más relevantes la enfermedad de Alzheimer (EA) y la esclerosis múltiple (EM) (3-4). Estudios epidemiológicos establecen una estrecha relación entre la incidencia y el desarrollo de estas enfermedades con múltiples factores entre los que destacan la edad, el nivel socioeconómico, la actividad laboral, la actividad física, los antecedentes familiares o genéticos y en los últimos años, los patrones dietarios (2-4-5).

Frente a esta realidad, la implementación de nuevas estrategias para enfrentar estas enfermedades es fundamental considerando los altos costos sociales y económicos que conllevan, tanto para los enfermos y su familia, como para los sistemas de salud. Es así como las intervenciones de carácter nutricional en las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas cada día adquieren una mayor relevancia en el campo de la investigación, especialmente aquellas intervenciones que consideran el uso de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) omega-3 de origen marino (5-7) y/o el uso de antioxidantes naturales (8-10).

Los AGPICL omega-3 son considerados actualmente como factores determinantes en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (7), y más recientemente se les asocia con un beneficio en enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas (5-6).

Estudios realizados en roedores han demostrado que una ingesta deficiente de AGPICL omega-3 produce pérdida de la memoria, dificultades en el aprendizaje, y alteraciones cognitivas y de la agudeza visual (6). La suplementación de la dieta con aceite de origen marino con alto contenido de AGPICL omega-3 revierte la totalidad de esas alteraciones (11). Las patologías psiquiátricas, como la depresión o la demencia cognitiva (5) y las patologías neurodegenerativas, como la EA y la EM (3-4), se caracterizan por la presencia en los pacientes de una baja concentración plasmática y cerebral de AGPICL omega-3 (6-12). Estudios epidemiológicos han demostrado que individuos que presentan un consumo frecuente de pescados grasos y/o de suplementos nutricionales con AGPICL omega-3, presentan un menor riesgo de presentar este tipo de enfermedades en comparación con aquellos que acusan una baja ingesta de estos ácidos grasos (13-14). Se sabe que los AGPICL omega-3 desempeñan un papel clave en la actividad del sistema nervioso, especialmente a nivel del sistema nervioso central (SNC) (14), en el desarrollo cognitivo, visual y auditivo (15), en la memoria relacionada con el aprendizaje (13), y en la plasticidad y sinaptogénesis neuronal (14).

El cerebro se considera particularmente sensible al daño oxidativo (8), y es así como el envejecimiento es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de trastornos neurológicos degenerativos (8-9). Diferentes ensayos clínicos en enfermedades neurodegenerativas realizados recientemente, han demostrado la eficacia de los AGPICL omega-3 y de diversos antioxidantes naturales en la prevención y/o el tratamiento de estas enfermedades, siendo la prevención del daño causado por el estrés oxidativo a nivel cerebral una de las hipótesis hasta ahora más estudiadas (8-10).

El posible uso terapéutico de los AGPICL omega-3 y de algunos antioxidantes de origen natural en patologías neurológicas y psiquiátricas aún está en etapa de evaluación, pero todo indica que el consumo de estos nutrientes presentaría claros beneficios para los pacientes (10). En este artículo se revisa la función de los AGPICL omega-3 en el tejido cerebral, y en el contexto particular de algunas enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. Junto con ello, se sugiere fomentar el consumo de alimentos y/o suplementos nutricionales ricos en AGPICL omega-3, lo que podría resultar en una eficaz estrategia para retrasar o prevenir la incidencia de una serie de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas asociadas al envejecimiento, además de otras patologías en las cuales los efectos de estos ácidos grasos ya están bien caracterizados (5-7, 13-14).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS ÁCIDOS AGPICL OMEGA-3 Y DE SUS PROPIEDADES FUNCIONALES

Los AGPICL considerados como esenciales se dividen en dos grandes series o familias: los ácidos grasos omega-3 y los ácidos grasos omega-6. Dentro de los AGPICL omega-3 el ácido α -linolénico (18: 3, ALN) es el más representativo, y dentro de los AGPICL omega-6 lo es el ácido linoleico (18: 2, AL). Tanto el ALN como el AL son considerados ácidos grasos esenciales (AGE), puesto que nuestro organismo no cuenta con la maquinaria enzimática necesaria para poder biosintetizarlos. Los AGPICL omega-3, particularmente aquellos que derivan del ALN, se encuentran principalmente en los alimentos de origen marino (peces azules o grasos y algas), mientras que los AGPICL omega-6 en alimentos de origen vegetal (mayoritariamente en aceites vegetales), aunque sus derivados de mayor tamaño e insaturación se encuentran también en tejidos animales (16).

El ALN es el precursor metabólico de los AGPICL omega-3 de mayor tamaño de cadena (desde 20 átomos de carbono en adelante), siendo el ácido eicosapentaenoico (C20:5, EPA) y el ácido docosahexaenoico (C22:6, DHA) los más importantes. El AL es el precursor metabólico de los AGPICL omega-6 de mayor tamaño, siendo el ácido araquidónico (20:4, AA) el más importante (16-17).

La ingesta de AGPICL omega-3 y omega-6 afecta la composición lipídica de las membranas celulares, particularmente la composición de los fosfolípidos de las membranas neuronales (18). Los AGPICL pueden modular las señales eléctricas y los mecanismos de transducción de señales a nivel de membrana, principalmente a través de interacciones con canales iónicos, transportadores y/o sus receptores (19). El DHA, junto con el

AA, se incorpora a los fosfolípidos de las membranas neuronales otorgándole a éstas propiedades estructurales y físico-químicas esenciales para su funcionamiento (18-19). Además, la composición de ácidos grasos determina las propiedades biofísicas de las membranas neuronales, influyendo directamente en el proceso de neurotransmisión (20). Una mayor concentración de AGPICL omega-3 le otorga una mayor fluidez a las membranas plasmáticas, facilitando a su vez el transporte de neurotransmisores (18-20). Por el contrario, se ha descrito que los ácidos grasos trans, disminuyen la fluidez de las membranas plasmáticas, generando efectos nocivos para la salud (21). El DHA y el AA son los principales AGPICL presentes en las membranas de las células cerebrales y de la retina (18).

Diversas investigaciones han sugerido que una disminución en la concentración plasmática de AGPICL omega-3 estaría asociada con trastornos del comportamiento (19-20). Incluso, muchos estudios establecen que los AGPICL omega-3 deberían ser utilizados como parte del tratamiento para enfermedades tales como la depresión (22), la esquizofrenia (23) y los trastornos bipolares (19), además de estar posiblemente indicados para el tratamiento de la demencia y trastornos psiquiátricos en el embarazo y durante el periodo de lactancia (18). Estudios realizados en niños de término y de pretérmino, a los cuales se les administraron fórmulas lácteas enriquecidas con DHA y AA, como complemento o suplemento a la lactancia materna, demostraron los importantes beneficios de estos ácidos grasos, especialmente en el desarrollo cerebral. (15-18-20) Además, estos estudios indicaron que los valores plasmáticos de DHA y AA y el desarrollo cerebral, y especialmente el de la retina, no presentaban diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niños que eran alimentados con lactancia materna exclusiva y aquellos que recibían una alimentación con fórmulas adicionadas de DHA y AA (20). Considerando que los AGPICL omega-3 juegan papel importante en la el desarrollo cerebral, visual y auditivo, desde un punto de vista clínico resulta particularmente interesante el conocer otros posibles beneficios de estos ácidos grasos en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas (5) y neurológicas (6), en la migraña (24) y en trastornos dermatológicos (25) o reumatológicas (26), entre otras patologías.

AGPICL OMEGA-3 Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La relación en el consumo (en peso) de ácidos grasos omega-6/omega-3 a principios del siglo XX era 5:1 a 10:1 en promedio, mientras que en la actualidad esta relación ha aumentado a razones cercanas a 20:1 en

muchos países de occidente (16). En las últimas décadas el consumo de AGPICL omega-3 a través de la dieta, ha disminuido considerablemente, especialmente en los países occidentales. Situación que ha sido generada, en gran parte, por un aumento considerable en el consumo de aceites vegetales (soya, maravilla y maíz) ricos en ácidos grasos omega-6 (específicamente AL) y carne (vacuno y cerdo) las que aportan cantidades importantes de AA (16-17). Ninguno de estos alimentos aporta EPA y/o DHA. A lo anterior se agrega que la fuente mayoritaria de ácidos grasos omega-3 aportada por la dieta es el ALA, cuya conversión a EPA y DHA en los mamíferos, particularmente en el hombre, es muy baja (64). Diferentes estudios demuestran que una baja ingesta de EPA o DHA puede tener consecuencias nocivas en el tratamiento de la depresión, mientras que una alta ingesta de estos ácidos grasos es beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad (5-22). Una posible explicación para estos hallazgos se relaciona con alteraciones en la composición de las membranas plasmáticas neuronales, causadas específicamente por un déficit de DHA en sus fosfolípidos. Estas alteraciones podrían estar involucradas tanto en la génesis de la depresión como en otros trastornos de esta índole (27-28). En general, las actuales líneas de investigación hacen hincapié en las relación entre los bajos niveles titulares de DHA y el riesgo de presentar diversos trastornos neurológicos incluyendo, el deterioro cognitivo, la demencia cognitiva (6-29) la depresión (5,22,30,31) y depresión post parto (65).

Una investigación realizada el año 2000 demostró que el personal que trabajaba en una empresa tenía una mejor percepción de su salud tanto física como mental cuando incluía en su alimentación pescados ricos en AGPICL omega-3 (32). A esta investigación le siguió otro estudio que respaldó esos hallazgos (33). La mayoría de los estudios han demostrado una asociación directa entre la disminución de la ingesta de AGPICL omega-3, específicamente de EPA y DHA (utilizando como fuente alimentaría pescados grasos) y un mayor riesgo de presentar depresión (30-33). Aún más, la mayor incidencia de depresión en algunos países está en directa relación con el bajo consumo de pescado de su población (30-31).

En los últimos treinta años, la edad de aparición de la depresión ha disminuido, y su incidencia, en el mundo occidental ha aumentado hasta 20 veces más que después de 1945 (año en que finalizó la Segunda Guerra Mundial). Sin embargo, no se puede dejar de lado que una explicación para este aumento en lo niveles de depresión de la población pueda deberse, en parte, a una mejor aplicación de criterios de diagnóstico o al mejoramiento de la organización sanitaria que comenzó

a recibir esta patología (30-33). Lamentablemente, sólo unos pocos estudios se han centrado en el efecto de los diversos nutrientes dietarios y la depresión. No obstante, las investigaciones más recientes sugieren que los AGPICL omega-3, en particular el EPA y DHA, podrían tener una aplicación terapéutica en el tratamiento de la depresión (33). Diversos antecedentes epidemiológicos apoyan una relación entre un aumento en la ingesta de pescados o mariscos y una menor incidencia y/o prevalencia de depresión (32-33).

En cuanto a las demencias, el estudio de Rotterdam informó que el riesgo de presentar demencia vascular se correlacionó negativamente con el consumo de pescados ricos en AGPICL omega-3 (EPA y DHA) (2).

El año 2005 un grupo de investigadores examinaron a 3884 adultos, con una edad mayor o igual a 60 años, en los cuales se estudió la relación entre los síntomas propios de la depresión y su relación con los AGPICL omega-3, determinándose que existía una mayor incidencia de sintomatología depresiva a menor ingesta de estos ácidos grasos (29).

Estudios epidemiológicos han descrito una conexión entre la ingesta de pescado y mariscos y la protección al desarrollo de trastornos bipolares (34) y afectivos (35). Un estudio doble ciego, placebo-control, demostró que la suplementación dietaria con AGPICL omega-3, mejoró a corto plazo el curso clínico del trastorno bipolar (35). Según estos y otros antecedentes existirían varios mecanismos posibles por los cuales el EPA y DHA podrían mejorar el ánimo en el trastorno bipolar. En primer lugar, el DHA y en menor grado el EPA es un componente estructural normal de la estructura de los fosfolípidos que forman parte de las membranas plasmáticas neuronales (18-20) por lo cual resultan claves en diversos mecanismos de transporte ubicados en estas estructuras, por ejemplo modulando el funcionamiento de proteínas transportadoras (37).

En segundo lugar, el DHA y el EPA le otorgan una mayor fluidez a las membranas plasmáticas neuronales participando en la regulación de la actividad de algunos receptores de membrana. Por ejemplo, el DHA y el EPA pueden inhibir a la proteína quinasa C, enzima involucrada en mecanismos de transducción de señales preapoptóticas (38-39). Por otra parte, estos ácidos grasos pueden bloquear el flujo de calcio intracelular interfiriendo en la actividad de los canales de calcio, efecto similar al que producen bloqueadores de estos canales como el verapamil o la nimodipina (40).

Una investigación realizada en 2001 y que utilizó muestras aleatorias, confirmó que el consumo frecuente de pescado en la población general está asociado a un menor riesgo de intención suicida (30-31). Los intentos

de suicidio también se han relacionado con una disminución en las reservas de AGPICL omega-3.

En un estudio realizado en China se demostró una asociación directa entre un mayor riesgo de intento de suicidio y una menor concentración de EPA en membranas de glóbulos rojos (41). Por otra parte, la relación temporal entre la época del año y la incidencia de depresión y el intento de suicidio, ha sido descrita por los investigadores hace bastante tiempo, indicando que en primavera se producen más suicidios que en verano, otoño o invierno.

Recientes investigaciones han demostrado que los niveles de AGPICL omega-3 también varían según la estacionalidad, con niveles más altos de EPA y DHA durante la temporada de otoño-invierno (42). La variación estacional en los niveles de EPA o DHA podría contribuir, al menos en parte, a explicar la estacionalidad de los suicidios. En un ensayo controlado se administró EPA a pacientes esquizofrénicos, produciéndose una mejora significativa en el deterioro cognitivo, el cual resultó de menor magnitud respecto de los pacientes tratados con placebo (43). Algunos autores han llegado a la conclusión, a partir de los antecedentes obtenidos tras la suplementación con AGPICL omega-3 en pacientes que presentan las enfermedades anteriormente mencionadas, que esta puede ser necesaria y que incluso debería ser considerada como parte del tratamiento (27-31). Sugieren, además, que se debería trabajar en la búsqueda de la dosis y el tiempo efectivo de suplementación (27,31,33).

En los últimos años se han realizado un número considerable de estudios clínicos para conocer si la suplementación con AGPICL omega-3, especialmente con EPA, puede prevenir y/o reducir los trastornos psiquiátricos. Las conclusiones de estos estudios indicarían un efecto positivo en su prevención o tratamiento (28,30-32). Sin embargo hay también antecedentes contradictorios. Un estudio realizado en el año 2004, que examinó a un total de 29.133 hombres con edades entre 50 a 69 años, no encontró una asociación entre la ingesta de AGPICL omega-3 (o su consumo dietario) y estados depresivo, episodios depresivos mayores, o una menor tendencia al suicidio (44).

Mediante la técnica de resonancia magnética nuclear se ha demostrado que el EPA estaría involucrado en cambios estructurales en el tejido cerebral, probablemente debido al aumento en la biosíntesis de fosfolípidos y una reducción en la degradación de estos (45).

En un estudio piloto (n= 30), que incluyó una suplementación de 1 gramo de EPA al día, se observó una reducción de los síntomas depresivos e incluso del comportamiento agresivo (46). En otro estudio se observó

un marcado efecto clínico positivo del EPA cuando se utilizó como coadyudante en la terapia de la depresión refractaria (47). Se cree que los efectos del EPA en esta patología, podrían relacionarse con un efecto general a nivel de inmunosupresión (especialmente en cuadros depresivos graves), y/o a una resistencia a la dexametasona y a la supresión parcial de la actividad del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal, causada por eicosanoides derivados del metabolismo del EPA (47).

Además de los resultados favorables frente a la depresión observados tras consumir EPA, datos procedentes de un estudio que abarcó a más de 20 países demostraron que una dieta pobre en pescado disminuye los niveles de DHA en mujeres embarazadas y la concentración de este ácido graso en la leche materna, lo cual se asocia a un mayor riesgo de depresión postparto (27).

AGPICL OMEGA-3 Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Esclerosis múltiple (EM)

Diferentes ensayos clínicos han confirmado los beneficios de la suplementación de la dieta con aceites marinos en una serie de enfermedades, entre las que destacan los trastornos psiquiátricos, enfermedades inflamatorias, autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas, tales como la EM. En el caso de la EM, los beneficios se han evidenciado tanto en el ámbito mental como físico, donde las evaluaciones indican una mejora significativa en la sintomatología característica de la enfermedad (3-4-5-6). Algunos de estos efectos se han observado incluso en pacientes que consumen una dieta baja en grasa, pero suplementada con AGPICL omega-3 de origen marino (aceite de pescado). Sin embargo, las pruebas con respecto a la progresión de la EM aún no son totalmente concluyentes (48).

Considerando la información actualmente disponible, aún no es posible establecer una asociación directa entre el consumo de AGPICL omega-3 y una menor incidencia de EM, siendo necesario realizar más estudios en relación al tema (48-50). En un estudio caso-control se demostró una relación entre la reducción del riesgo de presentar esta enfermedad y el consumo de pescado, pero sólo entre las mujeres (49). Actualmente, la mayoría de las hipótesis en relación a la EM plantean que los AGPICL omega-3 aportarían moléculas necesarias para la reconstrucción de la vaina de mielina, la cual es seriamente afectada en los pacientes con esta patología (50).

La suplementación dietaria con AGPICL omega-3 ayuda a reducir la gravedad de la EM en pacientes con diagnóstico reciente y retrasaría la aparición de los síntomas. Lo anterior es especialmente efectivo cuando la

suplementación es a partir de aceites de origen marino junto con vitaminas y asesoramiento dietético profesional (50). Tal vez la gravedad de la enfermedad puede disminuir mediante la modulación de la respuesta inmune. Diferentes estudios han demostrado que una reducción en la ingesta de lípidos dietarios y cambios en la relación omega-6/omega-3 produciría cambios en la respuesta inmune (51-53). El uso de suplementos nutricionales ricos en AGPICL omega-3 está asociado con una reducción de la actividad y de los niveles plasmáticos circulantes de células del sistema inmune (linfocitos polimorfo nucleares, neutrófilos y monocitos), incluida la reducción de la producción de mediadores de la inflamación (48-50). Por otra parte, una reducción en la ingesta de AGPICL omega-6 mejoraría una serie de índices asociados a la respuesta inmune, incluida la proliferación linfocitaria, una mayor actividad de los macrófagos y la producción de citoquinas (51-54). Todos estos antecedentes permiten sugerir un cierto rol protector de los AGPICL omega-3 en la EM, con lo cual conducirían a establecer el uso de AGPICL omega-3 como eventuales antiinflamatorios y neuroprotectores en EM, aunque sigue siendo un tema por investigar más ampliamente.

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia progresiva que se manifiesta tempranamente por la pérdida de funciones sinápticas y de la capacidad de memorización del individuo. El número de pacientes a los cuales se les diagnostica este desorden neuropatológico ha aumentado considerablemente en todos aquellos países donde se ha producido un aumento de la expectativa de vida. De hecho, se ha estimado que alrededor del 5% de la población que bordea los 65 años es afectada por la EA.

La prevalencia de esta enfermedad aumenta al doble cada 5 años sobre los 65 años (55), y muchos estudios sugieren que casi la mitad de la población de 85 años presenta síntomas relacionados con la enfermedad (1-3). En la EA se encuentra el péptido β -amiloide, el cual es asociado por sus efectos neurotóxicos al daño característico que se observa en los pacientes (1,56-58). Su origen ocurre durante la degradación proteica específica (alterada o incompleta) de la proteína precursora del péptido β -amiloide (PPA) (56-57).

En la EA se ha observado una disminución en la concentración plasmática de DHA, especialmente en el tejido cerebral. El año 1994 (58) un estudio demostró que en distintas zonas del cerebro (lóbulo frontal, corteza occipital y temporal) de pacientes con EA existía una disminución en los niveles de AGPICL omega-3, especialmente de DHA y en menor grado de AA y de

ácido docosatetraenoico (22:4, omega-6).

Otros estudios han demostrado que en la EA se produce una disminución específica de AGPICL omega-3 en las membranas plasmáticas neuronales, siendo estos ácidos grasos reemplazados por ácidos grasos saturados (AGS) entre los que destacan el ácido mirístico (14:0), palmítico (16:0) y esteárico (18:0) (60). Es probable que cambios en la relación entre AGS/AGPICL omega-3 y omega-6 pudiesen modificar la función neuronal, especialmente a nivel de membrana, lo que a su vez podría resultar en deficiencias neurológicas. No está claro y tampoco es posible establecer si este hecho sería patognomónico de la EA.

Otros autores (61) sugieren que las alteraciones en la composición de ácidos grasos observadas en cerebros de pacientes con EA, podrían ser causadas por una falla en el sistema de transporte de AGPICL al cerebro. La disminución de los AGPICL omega-3 (especialmente de DHA) también ha sido descrita en pacientes con determinados tipos de demencia o deterioro cognitivo (49-53-60-61). Un estudio caso-control (n= 148), donde se determinó DHA en plasma, estableció que éste ácido graso disminuía progresivamente a medida que avanzaba la gravedad clínica de la EA (12). Curiosamente, una disminución del DHA a nivel plasmático no parece ser exclusivo de la EA, siendo también común en el deterioro cognitivo que se observa en el envejecimiento (62).

Muchos trabajos demuestran que un elevado consumo de DHA está asociado a un menor riesgo de presentar la EA, y en el caso que se desarrolle la patología, el consumo de DHA produciría una disminución en la progresión de los síntomas característicos, especialmente en relación al deterioro cognitivo (63). Recientes evidencias epidemiológicas sugieren una posible relación entre dieta, el deterioro cognitivo y las alteraciones funcionales a nivel cerebral que caracterizan a la EA (12-14). Entre los factores nutricionales que influyen en la incidencia de EA destacan un bajo consumo de pescado, especialmente aquellos ricos en AGPICL omega-3 (14-18). Además, ha sido posible establecer que este factor está asociado con un mayor riesgo de desarrollar algún grado de déficit cognitivo (56-57). De la misma manera, los resultados de un estudio poblacional reciente en mujeres adultas, sugieren que el colesterol dietario, y en menor medida la ingesta de AGS, están asociados con un mayor riesgo de presentar la EA, mientras que el consumo de AGPICL omega-3, tales como el EPA y el DHA, se asoció con una disminución en el riesgo de presentar un deterioro cognitivo, independientemente de las diferencias en edad, género, nivel educacional, hábito de fumar, ingesta total de energía y factores de riesgo cardiovasculares (29-64).

CONCLUSIONES

Un gran cúmulo de evidencia permite sugerir que la dieta influye de manera decisiva en la incidencia y en la evolución de algunas patologías relacionadas con la edad, incluyendo enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias. A su vez, diversos estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la ingesta de EPA y DHA, podría contribuir a la prevención y/o ser coadyuvantes en el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas como la EA y EM. Esto representa, sin duda, uno de los más prometedores enfoques preventivos para desarrollar estrategias que tengan como objetivo prevenir o retrasar la aparición y evolución de las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, comentadas en este trabajo.

Diferentes estrategias de acción podrían contribuir a mejorar la actividad neuroprotectora de los AGPICL omega-3 (especialmente anti-inflamatoria). Sin embargo, aún son necesarios más estudios para dilucidar el o los mecanismos más importantes en la actividad neuroprotectora de los AGPICL omega-3. Todo esto con el fin de optimizar el enfoque nutricional y para dar pie al tratamiento nutricional de dichas enfermedades, el cual aún permanece bajo consideraciones empíricas y sugerencias clínicas (65).

El gran desafío será conseguir que nuestra población aumente el consumo de pescado y productos del mar; es paradójico que Chile destaque en el ámbito internacional como uno de los mayores exportadores a nivel mundial del salmón cultivado, cuando el consumo interno per cápita de pescado no supera los 5 kg/año (66). Probablemente, la ingesta frecuente de estos ácidos grasos también será considerada como un factor protector importante en la prevención de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas.

RESUMEN

Las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas han experimentado un considerable incremento en las últimas décadas, particularmente en los países de occidente, destacando entre las de origen psiquiátrico la depresión y entre las neurodegenerativas la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer. Estas enfermedades están estrechamente relacionadas con la edad, nivel socioeconómico, actividad laboral, actividad física, antecedentes familiares o genéticos, y en los últimos años con los patrones dietarios. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) omega-3 de origen marino son considerados actualmente nutrientes determinantes para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y más recientemente

se ha demostrado el beneficio de la suplementación con AGPICL omega-3 en la prevención y/o el retardo de la progresión de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. Diferentes ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los AGPICL omega-3 en la prevención y/o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En esta revisión se discuten diferentes evidencias sobre el rol de los AGPICL omega-3 en la protección de patologías psiquiátricas y neurodegenerativas, destacando el importante rol que tiene la adecuada nutrición en esta prevención.

Palabras clave: ácidos grasos omega-3; enfermedades neurodegenerativas; nutrición y prevención de enfermedades.

Dirigir la correspondencia a:

Sr.

Rodrigo Valenzuela B

Escuela de Nutrición y Dietética

Facultad de Medicina

Universidad de Chile

Independencia 1027

Correo 7. Clasificador 7,

Santiago, Chile.

Fono 56-2-9786746

E-mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsyth E, Ritzline PD. An overview of the etiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. *Phys Ther* 1998; 78: 1325-3.
2. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(1):40-6.
3. Nussbaum RL and Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-64.
4. Sontrop J, Campbell MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med* 2006; 42(1):4-13.
5. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, Bourdette D. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(2-3):131-6
6. Ikemoto A, Ohishi M, Sato Y, Hata N, Misawa Y, Fujii Y, et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor. *J Lipid Res* 2001; 42: 1655-63.
7. Martins LJ, Hone E, Foster JK, Sunram-Lea SI, Gn-jecA, Fuller SJ, et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 721-36.
8. Schmidt AJ, Krieg JC, Vedder H. Antioxidative and steroid systems in neurological and psychiatric disorders. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6(1):26-35.
9. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review. *Encephale* 2006; 32(2 Pt 1):244-52.
10. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25(3): 463-93.
11. Yuen AW, Sander JW, Fluegel D, Patsalos PN, Bell GS, Johnson T, Koepp MJ. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: a randomized trial. *Epilepsy Behav* 2005; 7(2):253-8.
12. Tully AM, Roche HM, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003; 89(4): 483-9.
13. 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.
14. Kalmijn S, van Boxtel MPJ, Ocke M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275-80.
15. Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36(9):885-95.
16. Horrocks LA, Faroqui AA. Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 361-72.
17. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 617-23.
18. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Seminars in Neonatology* 2002; 6: 437-449.
19. 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: 329-349.
20. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 281-295.
 21. Erkkilä A, de Mello VD, Risérus U, Laaksonen DE. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res* 2008; 47(3):172-87.
 22. Hibbeln JR, Salem Jr N. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
 23. Laugharne JD, Mellor JE, Peet M. Fatty acids and schizophrenia. *Lipids* 1996;31 (Suppl): S163-S165
 24. Wagner W, Nootbaar-Wagner U. Prophylactic treatment of migraine with gamma-linolenic and alpha-linolenic acids. *Cephalalgia* 1997; 17: 127-130.
 25. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Nutr Class J Biol Chem* 1929; 82: 345-367.
 26. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 810-820.
 27. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 2002; 69(1-3):15-29.
 28. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351(9110):1213.
 29. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60(7):940-6.
 30. Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, Haatainen K, Honkalampi K, Viinamäki H. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(5):512-3.
 31. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukkala A, Viinamäki H, Lehtonen J, Vartiainen E. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv* 2001; 52(4):529-31.
 32. Lombard CB. What is the role of food in preventing depression and improving mood, performance and cognitive function?. *Med J Aust* 2000; 173 Suppl: S104-5.
 33. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(3):477-9
 34. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12):2222-7
 35. Cott J, Hibbeln JR. Lack of seasonal mood change in Icelanders. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2):328
 36. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(5):407-12.
 37. Kalant D, Cianflone K. Regulation of fatty acid transport. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 309-314.
 38. Rapoport SI, Chang MC, Spector AA. Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain. *J Lipid Res* 2001; 42: 678-685.
 39. Marszalek JR, Kitidis C, Dirusso CC, Lodish HF. Long-chain acyl-CoA synthetase 6 preferentially promotes DHA metabolism. *J Biol Chem* 2005; 280: 10817-10826.
 40. Kidd PM. Bipolar disorder and cell membrane dysfunction. Progress toward integrative management. *Altern Med Rev* 2004; 9(2):107-35.
 41. Huan M, Hamazaki K, Sun Y, Itomura M, Liu H, Kang W, Watanabe S, Terasawa K, Hamazaki T. Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry* 2004; 56(7):490-6.
 42. De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. In humans, the seasonal variation in poly-unsaturated fatty acids is related to the seasonal variation in violent suicide and serotonergic markers of violent suicide. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71(1):13-8.
 43. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158(12):2071-4.
 44. Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lönnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression?. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3):567-9.
 45. Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder?. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(7):592-6.

46. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1):167-9.
47. Murck H, Song C, Horrobin DF, Uhr M. Ethyl-eicosapentaenoate and dexamethasone resistance in therapy-refractory depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(3):341-9.
48. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Mekswan K, Deinehart S, Pendergast D, Awad AB, Ramanathan M, Munschauer F, Rudick R. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73(5):397-404.
49. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K, Musto A, Hardy M, Gimenez JM, Chiang N, Serhan CN, Bazan NG. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 2003 31;278(44):43807-17.
50. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(3):143-9.
51. Kelley DS, Erickson KL. Modulation of body composition and immune cell functions by conjugated linoleic acid in humans and animal models: benefits vs. risks. *Lipids* 2003; 38(4):377-86.
52. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001; 17(7-8):669-73.
53. Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, Williams CM, Calder PC. Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5):1287-95.
54. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192(8):1197-204.
55. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
56. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184-5.
57. Yankner BA. Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron* 1996; 16: 921-32.
58. Guan ZZ, Söderberg M, Sindelar P, Edlund C. Content and fatty acid composition of cardiolipin in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 1994; 25(3):295-300.
59. Skinner ER, Watt C, Besson JA, Best PV. Differences in the fatty acid composition of the grey and white matter of different regions of the brains of patients with Alzheimer's disease and control subjects. *Brain* 1993; 116 (Pt 3):717-25.
60. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids* 1999;34 Suppl: S245.
61. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35(12):1305-12.
62. Catalan J, Moriguchi T, Slotnick B, Murthy M, Greiner RS, Salem N Jr. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav Neurosci* 2002; 116(6):1022-31.
63. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932-933.
64. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC; for the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(2-3): 85-91.
65. Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), an essential fatty acid for the proper function of neuronal cells: Their role in mood disorders. *Grasas & Aceites* 2009; 60: 203-22.
66. Valenzuela A. El Salmón: Un banquete de salud. *Rev Chil Nutr* 2005; 32(1): 8-17.