



## ACIDOS GRASOS Y SU PAPEL EN LA FUNCION COGNITIVA

Dra. Elsee Carolina Durón Suárez\* – Dr. José Luis Cruz\*\*

\* Médico Residente Segundo año del Postgrado de Psiquiatría

\*\* Médico Psiquiatra Docente Postgrado de Psiquiatría – Médico Asistencial  
Instituto Hondureño de Seguridad Social.

### RESUMEN

Los ácidos omega-3 ejercen una acción muy importante en las membranas neuronales, especialmente en las regiones sinápticas de las mismas (en áreas de sustancia gris), donde se acumulan en mayor proporción (representan el 15% de la composición total de ácidos grasos en el cerebro). Los efectos beneficiosos para la salud de los ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) fueron descritos por primera vez en los esquimales de Groenlandia que consumían una dieta alta de pescado y tenía bajas tasas de enfermedad coronaria, asma, diabetes mellitus tipo 1, y esclerosis múltiple. Desde esa observación, el beneficio en la salud de los efectos de los ácidos grasos omega-3, se han extendido, e incluyen beneficios relacionados con el cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, y la salud mental.

**PALABRAS CLAVES:** ácidos grasos; Omega 3; membrana neuronal; cognición;

### ABSTRACT

Omega-3 acids exert a very important role in neuronal membranes, particularly in the synaptic regions thereof (in areas of gray), where they accumulate in a greater proportion (representing 15% of the total composition of fatty acids in the brain). The beneficial health effects of omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) were described for the first time in Greenland Eskimos who ate a diet high in fish and had low rates of coronary heart disease,

asthma, type 1 diabetes mellitus, and multiple sclerosis. From this observation, the health benefit of the effects of omega-3 fatty acids, have spread, and include benefits related to cancer, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, and mental health.

**KEYWORDS:** fatty acids, Omega 3, neuronal membrane; cognition

## INTRODUCCION

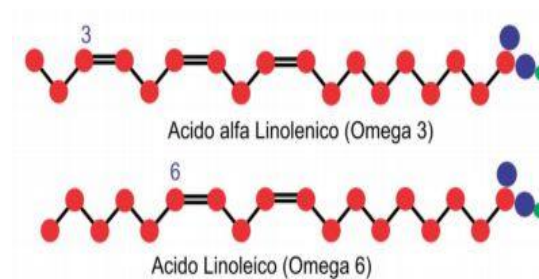
El cuerpo humano requiere de aproximadamente 50 nutrientes que son indispensables para su funcionamiento y desarrollo, dentro de los cuales se encuentran las vitaminas, los minerales, los aminoácidos (proteínas), los hidratos de carbono y los lípidos. Los lípidos forman parte de los tejidos de plantas y animales, estos se ven a) esteroides b) fosfolípidos c) esfingomielinas, d) ceras y e) grasas. Los principales componentes de todas las grasas son los ácidos grasos, que pueden ser saturados, monoinsaturados (AGMI) o poliinsaturados (AGPIs).<sup>1</sup>

Existen dos AGPIs que el organismo no puede sintetizar, el ácido linoleico (AL) y el ácido alfa linolénico (ALN), que deben obtenerse de la dieta y se les conoce como *ácidos grasos indispensables (AGIs)*. También

conocidos como omega-6 ( -6) u omega-3 ( -3), respectivamente.

El AL es una molécula de 18 átomos de carbonos con dos dobles ligaduras, la primera su nomenclatura es 18:2 n6. El ALN también es una molécula de 18 átomos de carbonos con tres dobles ligaduras, la primera su nomenclatura es 18:3.

Figura 1 Estructura Química



Dentro del organismo, los AGIs se pueden convertir en otros AGPIs de cadena más larga (AGPIs-CL) con más insaturaciones, como el ácido araquidónico (AA), el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH).

Los ácidos grasos esenciales son aquellos de cadena larga que el cuerpo no puede sintetizar o que sintetiza en escasa cantidad, por lo que requieren ser suplementados en la dieta para cubrir las funciones metabólicas que desempeñan, como formar parte importante de las membranas celulares.

En la actualidad, según la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA), la dieta en los países desarrollados proporciona suficiente concentración de omega 6 y muy baja de omega 3, con una relación omega 6/omega 3 insuficiente para el adecuado funcionamiento de la neuroconducción.

Aunque la Cantidad Diaria Recomendada (CDR) no está establecida, sí que se conoce que factores como el estrés, las alergias, las enfermedades y las dietas ricas en alimentos fritos incrementan las necesidades de AGEs. Se estiman unos requerimientos diarios de ácido linoleico entre 3 y 6 gramos o el 1-2%

del consumo calórico total diario para prevenir los síntomas debidos a su deficiencia.<sup>2</sup>

**Tabla. 1 Requerimiento de ácidos grasos para una dieta de 2,000 calorías**

<b>Ácidos grasos</b>	<b>Requerimiento en gramos</b>
<b>Ac. linoleico ( omega 6)</b>	9 grs
<b>Ac. alfa- linolenico (omega 3)</b>	2 grs
<b>Eicosapentaenoico ( EPA)</b>	1 gr
<b>Docosahexaenoico ( DHA)</b>	0,2 grs
<b>Ac. Oleico ( omega 9)</b>	33 grs

---

Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga son metabólicamente muy activos. La mayor concentración se encuentra en el sistema nervioso, predominantemente en las membranas neuronales. Los más abundantes son el ácido docosahexaenoico (DHA) —que participa principalmente en las sinapsis neuronales, donde interviene en la señalización neuronal y

formación de neurotransmisores, aumentando la permeabilidad neuronal mediante la activación de los canales de sodio— y el ácido eicosapentaenoico (EPA), que es precursor del DHA y un importante activador de metabolismo en el SNC, además de que favorece la generación de eicosanoides y citosinas.<sup>1,3,4</sup>

### **EFFECTOS BIOLÓGICOS Y LA RELACION OMEGA 6\ OMEGA 3**

El cerebro se considera particularmente sensible al daño oxidativo, y es así como el envejecimiento es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de trastornos neurológicos degenerativos. Diferentes ensayos clínicos en enfermedades neurodegenerativas realizados recientemente, han demostrado la eficacia de los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (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.<sup>5</sup>

Estudios realizados en roedores han demostrado que una ingesta deficiente de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3) produce pérdida de la memoria, dificultades en el aprendizaje, y alteraciones cognitivas y de la agudeza visual. La suplementación de la dieta con aceite de origen marino con alto contenido de AGPICL omega-3 revierte la totalidad de esas alteraciones.<sup>2,5,6</sup>

Las patologías psiquiátricas, como la depresión o la demencia cognitiva y las patologías neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer y la Esclerosis Múltiple, se caracterizan por la presencia en los pacientes de una baja concentración plasmática y cerebral de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3). Estudios epidemiológicos han demostrado que individuos que presentan un consumo frecuente de pescados grasos y/o de suplementos nutricionales con ácidos grasos polinsaturados de cadena

larga (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.<sup>6</sup>

La ingesta de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3 y omega-6) afecta la composición lipídica de las membranas celulares, particularmente la composición de los fosfolípidos de las membranas neuronales. Los ácidos grasos de cadena larga pueden modular las señales eléctricas y los mecanismos de transducción a nivel de membrana, principalmente a través de interacciones con canales iónicos, transportadores y/o sus receptores. El ácido docosahexaenoico (ADH), junto con el ácido araquidónico (AA), se incorpora a los fosfolípidos de las membranas neuronales otorgándole a éstas propiedades estructurales y físico-químicas esenciales para su funcionamiento. Además, la composición de ácidos grasos determina las propiedades biofísicas de las membranas neuronales,

influyendo directamente en el proceso de neurotransmisión. Una mayor concentración de omega-3 le otorga una mayor fluidez a las membranas plasmáticas, facilitando a su vez el transporte de neurotransmisores. El ácido docosahexaenoico (ADH), junto con el ácido araquidónico (AA) son los principales ácidos grasos polinsaturados de cadena larga presentes en las membranas de las células cerebrales y de la retina.<sup>2,3</sup>

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. En las últimas décadas el consumo de 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 ácido linoleico (AL) y carne (vacuno y

cerdo) las que aportan cantidades importantes de ácido araquidónico (AA). Ninguno de estos alimentos aporta ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o ácido docosahexaenoico (DHA).<sup>4</sup>

### **DETERIORO COGNITIVO Y ACIDOS OMEGA 3**

Con el envejecimiento, especialmente en ancianos con la enfermedad de Alzheimer, parece que los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro tienden a disminuir; este dato sugiere que este descenso contribuye tanto al deterioro de la memoria como a la afectación de otras funciones cognitivas.<sup>6,7</sup>

Los ácidos grasos de cadena larga omega-3 poseen múltiples mecanismos de acción en el cerebro y el sistema vascular que podrían generar cierta protección contra el declive cognitivo y la demencia.

Estos son un componente esencial de la membrana fosfolipídica, por lo que su importancia es vital para la estabilidad de la estructura dinámica y la actividad funcional de las

membranas neuronales, por lo que pueden alterar la fluidez de la membrana lipídica (desplazando al colesterol de la misma) y promover la plasticidad sináptica, que es esencial para los procesos de aprendizaje, memoria y otros procesos cognitivos.<sup>7,8</sup>

Asimismo, actúan como fuentes de comunicación para segundos mensajeros entre neuronas, mejoran el acoplamiento de las proteínas G que intervienen en muchas vías de transducción de señales e intervienen en funciones de transcripción directa relacionada con los lípidos.<sup>4</sup>

Existen procesos inflamatorios implicados en el desarrollo de la demencia. Los ácidos grasos omega-3 podrían figurar como agentes protectores por su acción antiinflamatoria, reduciendo la producción de ácido araquidónico y sus metabolitos, del factor de necrosis tumoral o de ciertos tipos de interleuquina.

### FISIOLOGIA

Los AG Omega-3 ingeridos en la dieta se incorporan rápidamente a los depósitos grasos y fosfolípidos del organismo que debido a su falta de capacidad de síntesis dependen íntegramente de la dieta.

Estos ácidos grasos son utilizados para la síntesis de moléculas como los eicosanoides. La ruta metabólica de síntesis comienza con la toma de un ácido graso de los fosfolípidos de membrana usando la fosfolipasa A2. Dependiendo del tipo de ácido graso polinsaturado de cadena larga (Omega-3 versus Omega-6) que ingrese en la ruta metabólica de síntesis de los eicosanoides se obtendrán moléculas con muy diferente actividad.<sup>8</sup>

Cuando el precursor es Omega-6 el resultado es la síntesis de tromboxano A2, prostaglandina E2 y leucotrieno B4, C4 y D4, moléculas con potente efecto agregante plaquetario y mediadores de la inflamación. Mientras que si el precursor de la ruta metabólica es un Omega-3 (EPA o DHA) se produce

tromboxano A3, prostaglandina E3 y leucotrieno B5, C5 y D5 con un débil efecto agregante plaquetario y una menor actividad como medidores de la inflamación. El efecto final de esta ruta metabólica es un efecto antiinflamatorio por modulación de sus mediadores inflamatorios al sustituirlos por otra serie de moléculas de menor actividad pro-inflamatoria.<sup>2,8</sup>

Los ácidos grasos Omega-3 también tienen la capacidad de modular muchos otros procesos del sistema inmunitario como la producción de citoquinas, expresión de receptores de membrana, respuesta a mitógenos por parte de las células inmunes, producción de especies oxidantes, producción y tipo de eicosanoides, capacidad de fagocitosis, quimiotaxis, apoptosis, ejerciendo un efecto inmunomodulador.<sup>2</sup>

Los tejidos neuronales como el cerebro, la retina y las membranas sinápticas particularmente contienen cantidades elevadas de ácidos docosahexaenoicos. Esto implica la acción de los ácidos grasos de este

tipo en las funciones de sinapsis, además conduce a que la deficiencia del ácido araquidónico altere la transmisión dopaminérgica en la corteza frontal y también a que la presencia de ácidos grasos omega-3 afecte la actividad celular de la bomba y los canales de sodio. También la composición lipídica de las membranas afecta la estructura terciaria y cuaternaria de los receptores (colinérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos) y la función asociada a la transmisión de impulsos nerviosos.<sup>2,4,9,10</sup>

Los ácidos grasos polinsaturados también tienen influencia sobre la migración celular y la apoptosis, contribuyen en la sinaptogénesis y están involucradas en las vías de transmisión colinérgica, serotoninérgica y la transmisión catecolaminérgica.<sup>11</sup>

### **FISIOPATOLOGIA**

Los estudios en animales han demostrado que los ácidos omega-3 puede desempeñar un papel en el desarrollo cognitivo y la deficiencia de ácidos grasos omega-3 deteriora la

capacidad para responder a la estimulación ambiental en ratas, lo que sugiere que la disposición de Omega-3 y omega-6 para el cerebro en desarrollo puede ser necesario para el crecimiento normal y el desarrollo funcional normal.<sup>10</sup>

Estudios epidemiológicos muestran disminuciones asociadas de ácido docosahexaenoico (DHA) en plasma con el deterioro cognitivo en personas sanas de edad avanzada y en pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD). Las poblaciones con alta la ingesta de DHA y una mayor concentración en plasma de DHA tienen un menor riesgo de deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer.<sup>11</sup>

La deficiencia de omega-3 en el cerebro de rata se ha asociado con la biosíntesis de catecolaminas reducida y disminución de la capacidad de aprendizaje, con un menor densidad de vesículas sinápticas en el hipocampo, mientras que la administración crónica de los omega-3 ayuda a mejorar el aprendizaje de referencia relacionado con la



memoria, probablemente debido a la neuroplasticidad (aumento de las membranas neuronales).<sup>5,8</sup>

Los estudios clínicos muestran que el rendimiento cognitivo mejora con el omega-3 y los diferentes mecanismos que se han propuesto para explicar este efecto, tales como aumento los niveles de acetilcolina del hipocampo, el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3, la disminución del riesgo de enfermedad cerebro vascular (ECV) o una mayor neuroplasticidad.

Sobre la base de estos mecanismos, se han comunicado efectos positivos de omega-3 en la demencia, la esquizofrenia y de otras enfermedades del sistema nervioso.<sup>12</sup>

En un estudio publicado por He C, et al.<sup>13</sup> se enfatiza que en modelos animales la deficiencia de DHA se traduce en un pobre desempeño de las distintas pruebas cognoscitivas y conductuales, mientras que la suplementación lleva a una recuperación de la capacidad de

aprendizaje y habilidades relacionadas con la memoria.<sup>13,14</sup>

La descripción de los efectos sobre la depresión, aunque controversial, ha llevado a la conclusión de que los ácidos grasos omega-3 pueden afectar no sólo las funciones cognitivas, sino también el estado de ánimo por lo que puede actuar como un estabilizador del estado de ánimo.<sup>10</sup>

La hipótesis con respecto al uso de ácido graso Omega-3 como un tratamiento potencial para los trastornos afectivos se originó a partir de similitudes entre la acción de los estabilizadores del estado de ánimo comunes (Litio y el valproato (VPA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en transducción de las vías de señal moduladora.

El Litio, VPA, y los ácidos grasos O-3 (EPA y DHA) ejercen acciones inhibitorias en varios sitios en la cascada del segundo mensajero, lo que puede explicar los efectos de

estos medicamentos estabilizadores del ánimo.

En particular, los cuatro compuestos afectan la actividad de la proteína quinasa C (PKC). La actividad de la PKC es dependiente de calcio, es un enzima dependiente que es abundante en el cerebro, y desempeña papeles importantes en la regulación de pre-y post-sináptica de la transmisión sináptica a través de efectos sobre liberación de neurotransmisores, expresión de receptores y canales iónicos, excitabilidad neuronal, y la expresión génica.<sup>6,10</sup>

En consecuencia, los omega-3 son capaces de modular la señal de muchos mecanismos de transducción que operan a nivel sináptico. La Infancia y la vejez son dos periodos críticos y vulnerables en los que el suministro de ácidos grasos omega-3 (PUFAs) sería fundamental para un funcionamiento cerebral adecuado. En estos períodos, la deficiencia se asocia con déficit de aprendizaje y memoria, sistemas sensoriales y estado de ánimo. Además, la

deficiencia en infancia podría producir retraso en el desarrollo del cerebro, y producir efectos irreversibles, mientras que la misma deficiencia en envejecimiento podría implicar aceleración en el deterioro de la función cerebral.<sup>5</sup>

### CONCLUSIONES

1.- La importancia de las funciones a nivel central de los ácidos omega-3 tiene sustento desde el plano neurobiológico, especialmente en sus acciones como estabilizador de las membranas neuronales y, en consecuencia, optimizando diversos sistemas de comunicación.

2.- Los ácidos omega-3 presentan acción neuroprotectora (por mecanismos antiinflamatorios, antioxidativos, antiapoptóticos y cardioprotectores), participando también en la neurogénesis e incluso interviniendo positivamente en ciertos procesos neurodegenerativos.

3.- El rendimiento cognitivo mejora con la administración de suplementos de omega-3 debido al aumento de los

niveles de acetilcolina del hipocampo, los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3, la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular o neuroplasticidad mayor.

4.- Dado las similitudes entre los mecanismos de acción entre los ácidos grasos O-3 y los estabilizadores del estado de ánimo estándar (litio y VPA), los ácidos o-3 grasos pueden proporcionar una alternativa a estándar de tratamiento farmacológico para BD.

### **BIBLIOGRAFIA**

1.- Systematic review of the efficacy and safety of omega 3 and omega 6 fatty acid supplementation in developmental neurological disorders. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(4):265-270

2.- Z.S. Tan, MD, MPH, W.S. Harris, PhD, A.S. Beiser, PhD. Et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. Neurology vol 2; 28, 2012

3.-Omega-3 Fatty Acids, Neurodegenerative And Psychiatric Diseases: A New Preventive And Therapeutic Approach. Rev Chil Nutr Vol. 36, N°4, Diciembre 2009

4.- Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. Artemis P. Simopoulos. Mol Neurobiol (2011) 44:203–215

5.- Arab-Tehrany E., M. Jacquot, Gaiani C. et all. Beneficial effects and oxidative stability of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. Trends in Food Science & Technology 25 (2012) 24e33

6.- The omega-3 fatty acids in the prevention of Alzheimer's disease. Alzheimer. Real Invest Demenc. 2011;49:12-18.

7.- Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition throughout the lifespan: A review. Nutritional Neuroscience 2011 VOL. 14 NO. 5.

8.- Molecular mechanisms of action polyunsaturated fatty acids and their

health benefits. Invest. Clinical Rew. Vol. 57 No 3 pp. 457-472.

9.- Omega-3 Fatty Acid Deficiency during Brain Maturation Reduces Neuronal and Behavioral Plasticity in Adulthood. Journal of Physiology Vol 590 , No 10 , pp 2485-2499 , May 2012

10.- S. Shina, Dixona E. , Oral fish oil restores striatal dopamine release after traumatic brain injury. Neuroscience Letters 496 (2011) 168–171

11.- G.P.Eckert,etal.,Omega-3 fatty acids in neurodegenerative diseases: Focus on mitochondria, Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids (2012)

12.- Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: Clinical and research considerations. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 75 (2010) 315–321

13.- K. Yurko-Mauro et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive

decline. Alzheimer's & Dementia 6 (2010) 456–464

14.- N. Gholamian\*, M. Noorbakhshnia et al. Effects of omega-3 oil, on calmodulin kinase II gene expression in the hippocampus of rat during memory formation. Research in Pharmaceutical Sciences, 2012; 7 (5)

15.- Leyva-Rendón A. DHA and brain function: What are the benefits? Journal of Neuroscience, November-December 2011, 12 (6): 365-372