



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
UNIDAD ZACATENCO**

**PROGRAMA DE DESARROLLO CIENTÍFICO Y  
TECNOLÓGICO PARA LA SOCIEDAD**

**“Ácidos Grasos Esterificados en Sangre en una Población de  
Pacientes Normotensos e Hipertensos”**

**T E S I S**

Que presenta

**Lic. Mikel De Uranga Armendáriz**

Para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS  
EN DESARROLLO CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO  
PARA LA SOCIEDAD**

**Directores de la Tesis:**

Dr. José Víctor Calderón Salinas

Dr. José Juan Lozano Nuevo

**Ciudad de México**

**ABRIL, 2023**



## **AGRADECIMIENTOS**

Estoy convencido de que la única vía con la que es posible promover el desarrollo de México y del mundo es a través de transmitir a la población la idea de privilegiar el pensamiento científico sobre el mágico, por lo que agradezco la existencia del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, el cual facilitó mi formación profesional a través de un apoyo económico que contribuyó a que pudiera cursar este doctorado.

Al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, al Departamento de Bioquímica y al Doctorado Transdisciplinario para el Desarrollo de Ciencia y Tecnología por haberme dado la oportunidad de hacer uso de sus instalaciones y por las clases que me fueron impartidas.

Al doctor José Víctor Calderón Salinas que sin su experiencia, conocimiento y apoyo incondicional nada de esto hubiera sido posible.

Al doctor José Juan Lozano Nuevo por brindarme su ayuda y su tiempo para supervisar este trabajo.

A mis asesores, la Dra. América Padilla Viveros, el Dr. Ismael Jiménez Estrada, el Dr. Eduard de la Cruz Burelo y el Dr. Eugenio Frixione Garduño por el tiempo dedicado para evaluar este trabajo.

A Margarita, a Héctor y los alumnos del Departamento de Bioquímica; Carlos, Mirelle, Nadia y Sandra, que siempre me brindaron su ayuda y apoyo en la implementación de los experimentos que realicé.

A Sonia por estar al pendiente de todo lo que necesite durante el doctorado y por brindarme su ayuda incondicional.

## **DEDICATORIA**

**A mi padre** que durante su tiempo de vida siempre fomento en mí la curiosidad y el pensamiento disruptivo.

**A mi madre y mi hermana** que me han demostraron que es posible salir adelante en los peores momentos.

**A mi esposa** por su enorme fortaleza y por siempre acompañarme y apoyarme en los buenos y en los malos momentos.

**A mi hijo Iker** por regalarme su sonrisa todos los días y que, junto con su madre, le dan razón a mi existencia.

**Al doctor Calderón** por haberme sugerido ingresar al doctorado transdisciplinario, por haberme dado las mejores clases de bioquímica que he tomado y por contagiarme su pasión por la investigación.

*“Dimidium facti, qui coepit, habet; sapere aude, incipe”.*

Quien ha comenzado, ya ha hecho la mitad: atrevete a saber, empieza.

**Horacio**

## ÍNDICE

<b>I. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....</b>	<b>I</b>
<b>II. ABREVIATURAS.....</b>	<b>VI</b>
<b>III. RESUMEN.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. La hipertensión arterial .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Epidemiología.....	2
1.1.2. Aspectos fisiopatológicos .....	3
1.1.3. Diagnóstico y tratamiento .....	6
1.1.4. Impacto social y económico .....	7
1.1.5. Perspectiva transdisciplinaria .....	9
1.1.6. Hipertensión en México .....	10
<b>1.2. Los ácidos grasos esterificados y sus antecedentes históricos .....</b>	<b>11</b>
1.2.1. Historia moderna de los FAs.....	12
1.2.2. Los FAEs y la nutrición humana.....	14
1.2.3. Los FAEs y la salud.....	18
<b>1.3. Los FAs y sus funciones biológicas .....</b>	<b>22</b>
1.3.1. Generalidades de los FAs .....	22
1.3.2. Estructura de los FFAs .....	23
1.3.3. Propiedades físicas de los ácidos grasos.....	30
1.3.4. Propiedades químicas de los ácidos grasos.....	32
1.3.1.4. Fuentes biológicas .....	32
1.3.5. Derivados de los ácidos grasos.....	38
1.3.3. Funciones biológicas de los lípidos .....	43
1.3.6. Fuente de energía celular.....	43
1.3.7. La membrana biológica.....	50
1.3.8. Los eicosanoides .....	56
<b>1.4. Los ácidos grasos de origen marino.....</b>	<b>60</b>
1.4.1. Contenido y fuentes.....	60

1.4.2. Estructura y propiedades del EPA y el DHA .....	61
1.4.3. Complementos alimenticios de EPA y DHA.....	62
1.2.4. Deficiencia y regulación del DHA.....	63
1.4.5. Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación .....	64
1.4.6. Rutas moleculares.....	71
1.4.7. Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación y las enfermedades.....	73
1.4.8. Nutrifarmacología.....	77
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>78</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>81</b>
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>82</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>82</b>
5.1. Objetivo General.....	82
5.2. Objetivos particulares.....	82
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>83</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>85</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>121</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>128</b>
<b>10. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>130</b>
<b>11. ACCIONES SOCIALES.....</b>	<b>131</b>
<b>12. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>131</b>
<b>13. REFERENCIAS.....</b>	<b>132</b>
<b>14. ANEXOS.....</b>	<b>160</b>

## I. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

**Figura 1.** Capacidad craneal de los miembros del linaje humano: El aumento de la capacidad craneal de los homínidos a lo largo del tiempo. Modificado de la Bolhuis et. al. (120).

**Figura 2.** Esquema hipotético de ingesta de ácidos grasos esterificados (n-6, n-3, trans y total) (como porcentaje de calorías provenientes de grasas). Los datos se extrapolaron de análisis transversales de poblaciones contemporáneas de cazadores-recolectores y de observaciones longitudinales y sus supuestos cambios durante los 100 años anteriores. Tomado de Simopoulos (123).

**Figura 3.** Fórmula estructural de los ácidos grasos (ácido esteárico). Recuadro rosa, grupo carboxilo y recuadro azul, cadena hidrocarbonada de 17 carbonos. Tomado y modificado de ChemSpider (145).

**Figura 4.** Fórmula estructural de los ácidos grasos monoinsaturados, ácido octadecanoico-cis (ácido oleico). Recuadro rosa, grupo carboxilo y recuadro azul, cadena hidrocarbonada de 17 carbonos. Tomado y modificado de ChemSpider (145).

**Figura 5.** Fórmula estructural de los ácidos grasos trans y cis. Tomado de Wikipedia (148)

**Figura 6.** Fosfolípidos organizados en liposomas, micelas y bicapa lipídica. Tomado de Wikipedia (148)

**Figura 7.** Rutas metabólicas para la transformación de los ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico de la dieta en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Tomado de Robichaud et.al. (154)

**Figura 8.** Estructura general de un triglicérido insaturado ( $C_{55}H_{98}O_6$ ). Parte izquierda: glicerol; parte derecha, de arriba abajo: ácido palmítico, ácido oleico, ácido  $\alpha$ -linolénico. Tomado de Wikipedia (155).

**Figura 9.** Ejemplo de un triglicérido mixto con tres ácidos grasos diferentes. Un ácido graso está saturado (color azul), otro contiene un doble enlace dentro de la cadena de carbono (color verde). El tercer ácido graso (un ácido graso poliinsaturado, color en rojo) contiene tres enlaces dobles dentro de la cadena de carbono. Todos los dobles enlaces carbono-carbono que se muestran son isómeros cis.

**Figura 10.** Modelo mosaico fluído de la bicapa de la membrana plasmática. Tomado de Wikipedia (156).

**Figura 11.** Diferente fluidez de las membranas celulares dependiendo de la saturación de ácidos grasos: ácidos grasos saturados formando membrana viscosa (arriba), ácidos grasos cis insaturados formando membrana fluida (abajo). Tomado de Nagy et. al. (157).

**Figura 12.** Glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos comunes son diacilgliceroles unidos a alcoholes del grupo de cabeza a través de un enlace fosfodiéster. El ácido fosfatídico, un fosfomonoéster, es el compuesto original. Cada derivado lleva el nombre del alcohol del grupo principal (X), con el prefijo "fosfatidil-". En la cardiolipina, dos ácidos fosfatídicos comparten un único glicerol (R1 y R2 son grupos acilo graso). Tomado de Lehninger (158).

**Figura 13.** Esfingolípidos. Los primeros tres carbonos en el extremo polar de la esfingosina son análogos a los tres carbonos del glicerol en los glicerofosfolípidos. El grupo amino en C-2 lleva un ácido graso en enlace amida. El ácido graso suele ser saturado o monoinsaturado, con 16, 18, 22 o 24 átomos de carbono. La ceramida es el compuesto original de este grupo. Otros esfingolípidos difieren en el grupo de cabeza polar (X) unido a C-1. Los gangliósidos tienen grupos de cabeza de oligosacáridos muy complejos. Tomado de Lehninger (158).

**Figura 14.** Composición lipídica de la membrana plasmática y las membranas de los orgánulos de un hepatocito de rata. Tomado de Lehninger (158).

**Figura 15.** Esquema de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Tomado de Sorgi et. al. (159).

**Figura 16.** Estructura de los ácidos grasos n-3; EPA, DPA y DHA. Los PUFAs n-3 de cadena larga incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), predominantemente derivados del consumo de mariscos, así como el ácido docosapentaenoico (DPA) que se encuentra en cantidades más pequeñas en los mariscos y también se sintetiza endógenamente a partir de EPA. Tomado de Mozzafarian et. al. (173)

**Figura 17.** Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación. Tomado de LIPIDMAPS (220).

**Figura 18.** Biosíntesis de los mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación. Tomado de LIPIDMAPS (220).

**Figura 19.** Biosíntesis de las resolvinas de la serie E derivadas de EPA. Tomado de LipidMaps (220).

**Figura 20.** Estructura de las resolvinas de la serie D derivadas de DHA. Tomado de LipidMaps (220).

**Figura 21.** Biosíntesis de las maresinas 1 y 2. Tomado de LipidMaps (220).

**Figura 22.** Estructura de la neuroprotectina D1. Tomado de LipidMaps (220).

**Figura 23.** Beneficios generales de las maresinas, protectinas y resolvinas derivadas de DHA (241).

**Figura 24.** Rutas moleculares relevantes por medio de las cuales los PUFA n-3 actúan sobre la fisiología celular (173).

**Figura 25.** Mecanismos potenciales para los efectos cardioprotectores de los n-3 (290).

**Figura 26.** Mapa de los porcentajes O3-I (EPA+DHA) en países donde se han realizado estudios en adultos sanos. O3-I en color rojo  $\leq 4\%$ , en color naranja de 4 a 6%, en color amarillo de 6 a 8% y en color verde  $\geq 8\%$  (295).

**Tabla 1.** Ácidos grasos saturados comunes en grasas y aceites dietéticos. Tomado de FAO, 2008 (146)

**Tabla 2.** Ácidos grasos monoinsaturados cis en grasas y aceites. Tomado de FAO 2008 (146).

**Tabla 3.** PUFAs n-6 importantes a nivel nutricional. Tomado de FAO 2008 (146)

**Tabla 4.** PUFAs n-3 importantes a nivel nutricional. Tomado de FAO 2008 (146)

**Tabla 5.** Antropometría de los grupos de estudio.

**Tabla 6.** Presión arterial sistólica, diastólica y media de los grupos participantes.

**Tabla 7.** Porcentajes ácidos grasos esterificados en participantes.

**Tabla 8.** Matriz de correlaciones de porcentajes de ácidos grasos esterificados del total de participantes. Correlaciones positivas ( $>0.5$ ) marcadas en color verde, correlaciones negativas ( $<-0.5$ ) marcadas en color rojo y sin correlación marcadas sin color.

**Tabla 9.** Matriz de correlaciones de sumas de ácidos grasos esterificados del total de participantes. Correlaciones positivas (>0.5) marcadas en color verde, correlaciones negativas (<-0.5) marcadas en color rojo y sin correlaciones marcadas sin color.

**Tabla 10.** Distribución de MUFA, TFA, n-3 y n-6 según valores de terciles de SFA bajo, medio y alto.

**Tabla 11.** Distribución de SFA, TFA, n-3 y n-6 según terciles de MUFA bajo, medio y alto.

**Tabla 12.** Distribución de SFA, MUFA, n-3 y n-6 según valores de terciles de TFA bajo, medio y alto.

**Tabla 13.** Distribución de SFA, MUFA, TFA y n-6 según valores de terciles de n-3 bajo, medio y alto.

**Tabla 14.** Distribución de SFA, MUFA, TFA y n-3 según valores de terciles de n-6 bajo, medio y alto.

**Tabla 15.** Correlaciones entre las sumatorias de los porcentajes de ácidos grasos.

**Tabla 16.** Correlaciones entre los porcentajes de ALA, EPA, DPA y DHA y el resto de los porcentajes de los FAs. **Flecha hacia arriba:** Correlación positiva. **Flecha hacia abajo:** Correlación negativa.

**Tabla 17.** Porcentajes totales de ácidos grasos ALA, EPA, DPA n-3 y DHA en participantes NT y HT.

**Tabla 18.** Comparación de los porcentajes, sumatorias y proporciones de ácidos grasos esterificados en sangre total de pacientes sanos o con enfermedades cardiovasculares de estudios realizados en poblaciones de México (nuestro estudio), Canada, Italia, Estados Unidos de América (E.U.A.), Alemania, España, República de Corea (R. de C.) y Japón (307,308). Riesgo cardiovascular (RCV).

**Tabla 19.** Comparación de los porcentajes, sumatorias y proporciones de ácidos grasos esterificados en sangre total de pacientes sanos o con enfermedades cardiovasculares de estudios realizados en poblaciones de México (nuestro estudio), y la media de los otros países estudiados en la tabla X (307,308). Se muestra la diferencia porcentual y la flecha indica si existe un aumento (↑) o disminución (↓) con respecto a nuestro estudio.

**Gráfica 1a y 1b:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de SFA y las sumatorias de TFA (p= 0.0240) y n-6 (p= 0.0002).

**Gráfica 2a y 2b:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de MUFA y las sumatorias de n-3 (p= 0.0008) y n-6 (p= 0.0010).

**Gráfica 3:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de TFA y la sumatoria de n-3 (p= 0.0042).

**Gráfica 4a, 4b y 4c:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de n-3 y las sumatorias de SFA (p= 0.0133), MUFA (p= 0.0023) y TFA (p= 0.0347).

**Gráfica 5a y 5b:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de n-6 y las sumatorias de SFA (p= 0.0053) y MUFA (p= 0.0036).

**Gráfica 6:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de ALA y los porcentajes de ácidos grasos mirístico (a), esteárico (b), araquídico (c), behénico (d), lignocérico (e), palmitoleico (f), oleico (g), nervónico (h), eláidico (i), linoleico (j),  $\gamma$ -linolénico (k), araquidónico (l), docosatetraenoico (m) y docosapentaenoico n-6 (n), así como su correlación en sentido opuesto.

**Gráfica 7:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de EPA y los porcentajes de ácidos grasos docosapentaenoico (a), behénico (b), palmitoleico (c), eicosenóico (d), linoleico (e),  $\gamma$ -linolénico (f) y docosatetraenoico (g), así como su correlación en sentido opuesto.

**Gráfica 8:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de DPA n-3 y los porcentajes de ácidos grasos  $\alpha$ -linolénico (a), eicosapentaenoico (b), palmítico (c), esteárico (d), araquídico (e), behénico (f), lignocérico (g), palmitoleico (h), oleico (i), nervónico (j), eláidico (k), linoleico (l), araquidónico (m) y docosatetraenoico (n), así como su correlación en sentido opuesto.

**Gráfica 9:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de DHA y los porcentajes de ácidos grasos  $\alpha$ -linolénico (a), mirístico (b), esteárico (c), lignocérico (d), palmitoleico (e), oleico (f), nervónico (g), araquidónico (h) y docosapentaenoico n-6 (i), así como su correlación en sentido opuesto.

**Gráfica 10.** Grafica de dispersión de datos de las sumatorias de los porcentajes de n-3 y TFA. Los parámetros de corte se realizaron en la media de ambos parámetros.

## II. ABREVIATURAS

<b>AA</b>	Ácido araquidónico
<b>AA/EPA</b>	Relación entre el ácido araquidónico y el ácido eicosapentaenoico
<b>ALA</b>	Ácido $\alpha$ -linolénico
<b>AMPK</b>	Proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina
<b>BCFAs</b>	Ácidos grasos de cadena ramificada
<b>CoA</b>	Coenzima A
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b>GC</b>	Cromatografía de gases
<b>GLA</b>	Ácido gamma linoleico
<b>DGLA</b>	Ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico
<b>DHA</b>	Ácido docosahexaenoico
<b>ECD</b>	Enfermedades crónico-degenerativas
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentaenoico
<b>FAEs</b>	Ácidos grasos esterificados
<b>FAs</b>	Ácidos grasos
<b>FFAs</b>	Ácidos grasos libres
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IDL</b>	Lipoproteínas de densidad intermedia
<b>LA</b>	Ácido linoleico
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LOX</b>	Lipooxigenasa

<b>LT</b>	Leucotrienos
<b>MUFAs</b>	Ácidos grasos monosaturados
<b>n-3</b>	Ácidos grasos omega-3
<b>n-6</b>	Ácidos grasos omega-6
<b>n-6/n-3</b>	Relación omega-6/omega-3
<b>O3-I</b>	Índice de omega-3
<b>PG</b>	Prostaglandinas
<b>PGH2</b>	Prostaglandina H2
<b>PGI2</b>	Prostaciclina
<b>PLA2</b>	Fosfolipasa A2
<b>PUFAs</b>	Ácidos grasos poliinsaturados
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>SCFAs</b>	Ácidos grasos de cadena corta
<b>SFAs</b>	Ácidos grasos saturados
<b>SPMs</b>	Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación
<b>TFAAs</b>	Ácidos grasos trans
<b>TX</b>	Tromboxanos
<b>TXA2</b>	Tromboxano A2
<b>VLDL</b>	Lipoproteínas de muy baja densidad

### III. RESUMEN

Los ácidos grasos (FAs) son moléculas nutricionales que se encuentran en la gran mayoría de los alimentos y que son capaces de almacenar energía, transmitir señales y constituir hormonas, lípidos y estructuras celulares (1). La mayoría de los FAs se encuentran esterificados a glicerol en forma de fosfolípidos formando membranas y de triacilglicéridos para acumular energía. De acuerdo con su estructura química, podemos clasificar a los FAs como saturados (SFAs), monoinsaturados (MUFAs) y poliinsaturados (PUFAs). Los PUFAs son considerados esenciales debido a que son sintetizados en cantidades mínimas por lo que su falta de consumo conlleva a la deficiencia de estos. Existen dos familias de PUFAs; omega-3 (n-3) y omega-6 (n-6). Los n-3 primordiales: ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y el n-6: ácido araquidónico (AA), son precursores de los mediadores pro-resolutivos especializados (SPMs), como las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas (2,3). Tanto los n-3 como n-6 son necesarios para la homeostasis celular, la expresión de factores de transcripción, la regulación del proceso inflamatorio y el funcionamiento del sistema inmune (3–6).

Otro tipo de FAs que encontramos en menor cantidad en la dieta son los isómeros de configuración trans. Los ácidos grasos trans (TFAs) pueden encontrarse naturalmente en productos de origen animal y también pueden ser producidos de forma artificial en la elaboración de alimentos ultraprocesados. El aumento persistente en el consumo de TFAs podría favorecer la aparición de enfermedades neoplásicas, cardiovasculares y metabólicas (7–9).

Se ha observado que es posible modificar discretamente la composición de los fosfolípidos de la membrana plasmática eritrocitaria a través del consumo de FAs; sobre todo PUFAs (10,11). También se ha observado que el porcentaje de FAs esterificados en la membrana plasmática de eritrocitos es similar a la del resto de las células del organismo; incluyendo el corazón y los vasos sanguíneos (12,13). Con el análisis del porcentaje de FAs esterificados contenidos en sangre total se pueden obtener marcadores que permiten estudiar con mayor profundidad las asociaciones existentes entre los FAs y la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias y neurológicas (10,14–16). Algunos de los indicadores propuestos más comúnmente utilizados son el índice de omega-3 (O3-I), la sumatoria de TFAs ( $\Sigma$ TFA),

la relación entre los omga-6 y omega-3 (n-6/n-3) y la relación entre AA y EPA (AA/EPA). Se ha propuesto que un O3-I menor al 4% podría ser un factor de riesgo para enfermedades coronarias (17–19) e hipertensión arterial sistémica (HTA) (20,21).

La sumatoria de TFAs ( $\Sigma$ TFA) se calcula a partir de la suma de los porcentajes de FAs palmitoleico trans, oleico trans y linoleico trans, que al ser mayores del 1% podrían favorecer la aparición de aterosclerosis e HTA (9)(22–24). La relación n-6/n-3 se ha propuesto como un indicador asociado con la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas e inflamatorias (25,26). La relación AA/EPA se ha utilizado como predictor de riesgo cardiovascular (27) y como indicador que podría estar relacionado con la inflamación sistémica crónica (28) y de bajo grado (29).

La HTA es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que se ha relacionado con el tabaquismo, el alcoholismo, el sedentarismo, la obesidad y la diabetes mellitus, así como con factores genéticos y hábitos alimenticios (30). Se ha propuesto que un mayor consumo de SFAs, MUFAs y TFAs incrementa el riesgo para padecer HTA en mujeres de mediana edad (24) y que existe una relación negativa entre el aumento en el consumo de PUFAs y la disminución de la presión arterial (PA) (20,31–34), por lo que es de interés científico seguir investigando más sobre la asociación que existen entre los FAs y la HTA en población mexicana en la cual no se ha estudiado tal relación.

En el presente trabajo se realizó una comparación entre el porcentaje de FAs esterificados de la membrana plasmática eritrocitaria y los indicadores O3-I,  $\Sigma$ TFA, n-6/n-3 y AA/EPA en dos grupos de participantes: normotensos (NT) e hipertensos (HT).

## **PALABRAS CLAVE**

Ácidos grasos esterificados, índice de omega-3, omega-3, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácidos grasos trans, hipertensión arterial sistémica.

### III. SUMMARY

Fatty acids (FAs) are nutritional molecules found in most foods, they can store energy, transmit signals, and constitute hormones, lipids, and cellular structures (1). Most of the FAs are esterified to glycerol in the form of phospholipids forming membranes and triacylglycerols to accumulate energy. According to their chemical structure, we can classify FAs as saturated (SFAs), monounsaturated (MUFAs) and polyunsaturated (PUFAs). PUFAs are considered essential because they are synthesized in minimal amounts, so their lack of consumption leads to their deficiency. There are two families of PUFAs: omega-3 (n-3) and omega-6 (n-6). The crucial n-3: eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), and n-6: arachidonic acid (AA), are precursors of specialized pro-resolving mediators (SPMs), such as lipoxins, resolvins, protectins and maresins (2,3). Both n-3 and n-6 are necessary for cell homeostasis, the expression of transcription factors, the regulation of the inflammatory process, and the functioning of the immune system (3–6).

Another type of FAs found in less quantity in the diet are the trans-configuration isomers. Trans fatty acids (TFAs) can be found naturally in animal products and can also be artificially produced in ultra-processed foods. The persistent increase in the consumption of TFAs could favor the appearance of neoplastic, cardiovascular, and metabolic diseases (7–9).

It has been observed that it is possible to discreetly modify the composition of the phospholipids of the erythrocyte plasma membrane through the consumption of FAs; especially PUFAs (10,11). It has also been observed that the percentage of esterified FAs in the erythrocyte plasma membrane is like the rest of the body's cells, including the heart and blood vessels (12,13). With the analysis of the percentage of esterified FAs contained in whole blood, markers can be obtained that allow a more in-depth study of the associations between FAs and the pathophysiology of cardiovascular, metabolic, inflammatory, and neurological diseases (10,14–16). Some of the most used indicators are the omega-3 index (O3-I), the sum of TFAs ( $\Sigma$ TFA), the ratio between omega-6 and omega-3 (n-6/n-3) and the relationship between AA and EPA (AA/EPA). It has been proposed that an O3-I lower than 4% could be a risk factor for coronary heart disease (17–19) and systemic arterial hypertension (SAH) (20,21).

The sum of TFAs ( $\Sigma$ TFA) is calculated from the sum of the percentages of trans palmitoleic, trans oleic and trans linoleic FAs, which, could favor the appearance of atherosclerosis and hypertension (9) (22–24) when being greater than 1%. The n-6/n-3 ratio has been proposed as an indicator associated with the incidence and prevalence of cardiovascular, metabolic, and inflammatory diseases (25,26). The AA/EPA ratio has been used as a predictor of cardiovascular risk (27) and as an indicator that could be related to chronic (28) and low-grade (29) systemic inflammation.

SAH is a chronic disease of multifactorial etiology that has been related to smoking, alcoholism, sedentary lifestyle, obesity, and diabetes mellitus, as well as genetic factors and eating habits (30). It has been proposed that a higher consumption of SFAs, MUFAs and TFAs increases the risk of suffering from SAH in middle-aged women (24) and that there is a negative relationship between the increase in the consumption of PUFAs and the decrease in blood pressure (BP) (20,31–34), so it is of scientific interest to continue investigating the association between FAs and SAH in the Mexican population in which this relationship has not been studied.

In the present work, a comparison was made between the percentage of esterified FAs of the erythrocyte plasma membrane and the indicators O3-I,  $\Sigma$ TFA, n-6/n-3 and AA/EPA in two groups of participants: normotensive (NT) and hypertensive (HT).

## **KEYWORDS**

Esterified fatty acids, omega-3 index, omega-3, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, trans fatty acids, systemic arterial hypertension.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. La hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica de alta prevalencia en la población mundial que se caracteriza por la elevación sostenida de la presión arterial (PA) por encima de los valores normales. Afecta a una gran proporción de la población adulta en todo el mundo y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, accidente cerebrovascular y otras complicaciones graves. Por lo tanto, su diagnóstico, prevención y tratamiento son fundamentales para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

### **Definición**

La HTA se define como una elevación sostenida de la PA por encima de los valores normales. La Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial establecen que la HTA se diagnostica cuando la PA sistólica es igual o superior a 140 mmHg y/o la PA diastólica es igual o superior a 90 mmHg en al menos dos mediciones separadas en el tiempo (35,36).

### **Importancia del tema**

La HTA es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte en todo el mundo (37). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la HTA arterial es responsable de alrededor del 13% de las muertes a nivel mundial. Esto se traduce en aproximadamente 9.4 millones de muertes cada año(38). Se estima que la HTA afecta alrededor del 30% de la población adulta a nivel mundial (39). Además, se ha observado que la HTA arterial es más común en personas mayores de 60 años y en personas con antecedentes familiares de HTA, obesidad, sedentarismo, consumo excesivo de alcohol y dietas ricas en sodio (40,41). La HTA arterial es también un factor de riesgo para la enfermedad renal crónica y el accidente cerebrovascular, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportuno y efectivo es fundamental para prevenir complicaciones médicas graves y mejorar con ello la calidad de vida de las personas afectadas.

### 1.1.1. Epidemiología

#### Prevalencia

La prevalencia de la HTA ha ido en aumento en las últimas décadas debido a factores como el envejecimiento de la población, la urbanización, el sedentarismo, la dieta poco saludable y el consumo de alcohol y tabaco (41).

Se estima que aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo tienen HTA, lo que representa alrededor del 25% de la población adulta mundial (37,42). La prevalencia de la HTA varía según la región geográfica y el nivel socioeconómico, siendo más alta en países de ingresos bajos y medianos. Según la OMS, se estima que el 46% de los adultos en África tienen HTA, mientras que en América, Europa y el Mediterráneo Oriental, la prevalencia es del 35%, 30% y 26%, respectivamente (38).

#### Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de la HTA. A continuación, se mencionan algunos de los factores de riesgo más comunes:

1. **Edad:** La prevalencia de la HTA aumenta con la edad. Se estima que el 60% de las personas mayores de 60 años tienen HTA (38).
2. **Sobrepeso y obesidad:** El exceso de peso corporal, especialmente en la zona abdominal, está asociado con un mayor riesgo de desarrollar HTA. La obesidad también se relaciona con otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes y el colesterol alto (43).
3. **Consumo de alcohol:** El consumo excesivo de alcohol puede elevar la PA y aumentar el riesgo de desarrollar HTA (44).
4. **Consumo de sodio:** La ingesta de más de 2 gramos de sodio al día puede aumentar la PA en algunas personas (45).
5. **Falta de actividad física:** La falta de actividad física y el sedentarismo se asocian con un mayor riesgo de desarrollar HTA (46).
6. **Antecedentes familiares:** Existe una predisposición genética a la HTA. Si uno o ambos padres tienen HTA, es más probable que sus hijos la desarrollen también (47,48) .

7. **Estrés:** El estrés puede aumentar temporalmente la PA, pero si se experimenta con frecuencia, puede contribuir al desarrollo de la HTA a largo plazo (48).

Muchos de los factores de riesgo asociados a la HTA son modificables. Adoptar un estilo de vida saludable que incluya una dieta balanceada, actividad física regular, reducción del consumo de alcohol y tabaco, y manejo adecuado del estrés puede ayudar a prevenir o controlar la HTA (41).

### **Incidencia y mortalidad**

Para el 2025 se estima que la incidencia de la HTA aumente a 1,500 millones de personas (39). Cada año hay alrededor de 10 millones de muertes en todo el mundo que están directamente relacionadas con la HTA (49). Además, se ha demostrado que la HTA está presente en alrededor del 50% de las personas que padecen enfermedades cardiovasculares (50). Se estima que cada año, la HTA contribuye a alrededor de 7.5 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares y 4.5 millones de muertes por accidentes cerebrovasculares (51).

Además, la HTA es una de las principales causas de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en todo el mundo (52).

En términos de mortalidad, se estima que la HTA es responsable de aproximadamente el 45% de las muertes por enfermedades cardiovasculares y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular en todo el mundo (53).

#### **1.1.2. Aspectos fisiopatológicos**

La fisiopatología de la HTA es compleja y está influenciada por diversos factores como la regulación del sistema cardiovascular, los mecanismos de la HTA y los efectos en otros órganos y sistemas.

#### **Regulación del sistema cardiovascular**

La regulación del sistema cardiovascular es esencial para mantener la homeostasis del cuerpo y prevenir la HTA. La PA se regula a través de una serie de mecanismos,

incluyendo el sistema nervioso autónomo y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (54).

El sistema nervioso autónomo regula la PA mediante el control del tono vascular y la frecuencia cardíaca. El sistema simpático aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad, lo que aumenta el gasto cardíaco y la PA. Por otro lado, el sistema parasimpático disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad, lo que disminuye el gasto cardíaco y la PA (55,56).

El RAAS es otro mecanismo importante en la regulación de la presión arterial. La renina se libera por las células yuxtaglomerulares del riñón en respuesta a la disminución del volumen plasmático y la PA. La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que aumenta la resistencia vascular periférica y la PA. Además, la angiotensina II estimula la liberación de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio y agua en el riñón, lo que aumenta el volumen plasmático y la PA (56).

Otro mecanismo importante en la regulación de la PA es el sistema de péptidos natriuréticos, que incluye la “atrial natriuretic peptide” (ANP) y el “brain natriuretic peptide” (BNP). Estos péptidos se liberan en respuesta a la distensión de las cámaras cardíacas y actúan para disminuir la PA mediante la disminución del volumen plasmático y la resistencia vascular periférica (57).

En la HTA, estos mecanismos de regulación de la presión arterial pueden verse alterados. Por ejemplo, en la HTA resistente, puede haber una hiperactividad del sistema simpático o una resistencia a la acción de los péptidos natriuréticos (57).

### **Mecanismos patológicos**

Los mecanismos que subyacen en la HTA son complejos e incluyen alteraciones en la regulación de la PA, la función endotelial, el sistema nervioso y el sistema RAAS, uno de los mecanismos más importantes en la HTA . La angiotensina II, uno de los componentes del sistema RAAS, tiene efectos vasoconstrictores directos sobre los vasos sanguíneos, lo que conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, a un aumento de la PA (58).

Además, la activación del sistema simpático también contribuye a la HTA. La estimulación del sistema nervioso simpático conduce a la liberación de noradrenalina, que tiene efectos vasoconstrictores y estimula la liberación de renina en los riñones, lo que contribuye aún más a la activación del sistema RAAS (59).

La disfunción endotelial también se ha implicado en la patogénesis de la HTA. La disfunción endotelial se caracteriza por una disminución de la producción de óxido nítrico, que es un vasodilatador importante. Esto puede deberse a la acumulación de radicales libres de oxígeno en la pared arterial y a la disminución de la biodisponibilidad del sustrato necesario para la síntesis de óxido nítrico (60) .

Finalmente, la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica también se han relacionado con la HTA (61). La resistencia a la insulina se ha relacionado con una mayor activación del sistema nervioso simpático y un mayor riesgo de disfunción endotelial. La inflamación sistémica también puede contribuir a la hipertensión al provocar daño endotelial y aumentar la activación del sistema RAAS (62).

### **Efectos en otros órganos y sistemas**

Uno de los sistemas más afectados es el sistema cardiovascular, ya que la HTA crónica puede llevar a una variedad de complicaciones cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular (52,63). Además, la HTA también puede afectar a otros sistemas y órganos, incluyendo el sistema renal, el sistema nervioso central y el sistema ocular. En el sistema renal, la HTA crónica puede dañar los pequeños vasos sanguíneos en los riñones, lo que puede llevar a una enfermedad renal crónica (52), en el sistema nervioso central, puede aumentar el riesgo de enfermedad cerebrovascular y demencia (64,65), en el sistema ocular, puede causar daño en los vasos sanguíneos de la retina y puede llevar a problemas de visión, como la retinopatía hipertensiva (65).

La HTA también puede afectar otros órganos y sistemas en el cuerpo, como el respiratorio, el gastrointestinal y el endocrino. La HTA crónica puede aumentar el riesgo de enfermedades respiratorias, como la apnea del sueño y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (66). Además, la HTA también puede contribuir al desarrollo de enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad de reflujo

gastroesofágico y la enfermedad inflamatoria intestinal (67). En el sistema endocrino, la hipertensión crónica puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (68). Además de los efectos mencionados anteriormente, la hipertensión también puede estar asociada con la disfunción eréctil en los hombres (69).

### **1.1.3. Diagnóstico y tratamiento**

#### **Métodos de diagnósticos**

El diagnóstico de la HTA se basa en la toma de la PA en reposo, utilizando un esfigmomanómetro o tensiómetro y un estetoscopio. La PA se mide en unidades de mmHg (milímetros de mercurio) y se expresa como la relación entre la PAS (el número superior) y la PAD (el número inferior) en la arteria braquial. La medición debe realizarse en ambos brazos y en posición sentada, con el brazo apoyado y la espalda recta. Un valor normal de PA es de 120/80 mmHg. Se considera HTA cuando la PAS es mayor o igual a 140 mmHg y/o la PAD es mayor o igual a 90 mmHg en dos o más mediciones tomadas en diferentes consultas médicas (70).

Además de la medición de la PA, existen otros métodos diagnósticos que pueden ser útiles en casos específicos, como el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) y la medición de la presión arterial media (PAM). La MAPA consiste en la medición automática de la PA durante 24 horas, lo que permite evaluar la variabilidad de la PA y su relación con la actividad diaria del paciente. La PAM se calcula con la fórmula  $PAM = 1/3 (PAS) + 2/3(PAD)$  (71,72).

Además, existen otras pruebas que pueden ser útiles para evaluar la HTA y sus posibles complicaciones, como la determinación del colesterol y la glucemia en sangre, el electrocardiograma, la ecocardiografía y la medición del índice cintura cadera (CC) (70). La evaluación de los factores de riesgo cardiovascular también es importante en el diagnóstico de la HTA. Se deben evaluar factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la diabetes, la dislipidemia, la enfermedad renal y la historia familiar de enfermedad cardiovascular. Estos factores pueden afectar tanto la incidencia como la progresión de la hipertensión y sus complicaciones (35,73).

## **Objetivos de tratamiento**

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión establece que el objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial es reducir la presión arterial (PA) a <140/90 mmHg en la mayoría de los pacientes y a <130/80 mmHg en pacientes con enfermedad renal crónica o alto riesgo cardiovascular (35).

## **Tratamiento farmacológico y no farmacológico**

El tratamiento farmacológico se prescribe según el grado de hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular. Los medicamentos antihipertensivos más comúnmente prescritos incluyen diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. La elección del fármaco se basa en la eficacia, los efectos secundarios, la presencia de comorbilidades y la adherencia del paciente (73). Los tratamientos no farmacológicos incluyen cambios en el estilo de vida como la reducción de la ingesta de sodio, la pérdida de peso, la actividad física regular, la reducción del consumo de alcohol y la cesación del tabaquismo. Además, la terapia cognitivo-conductual puede ser útil para mejorar la adherencia al tratamiento (36).

## **Importancia del seguimiento y control**

El seguimiento y control adecuados de la hipertensión son esenciales para prevenir complicaciones cardiovasculares. La AHA recomienda realizar controles regulares de la PA en el consultorio del médico y en el hogar para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustarlo si es necesario (36).

### **1.1.4. Impacto social y económico**

#### **Costos económicos**

Además del impacto en la salud, la HTA también tiene un gran impacto económico. En los Estados Unidos, los costos directos e indirectos de la HTA se estiman en más de 50 mil millones de dólares al año (74). En México, los costos directos e indirectos de la hipertensión se estiman en más de 400 millones de dólares al año (75); el impacto económico deriva del costo del tratamiento y representa una carga para el sistema de

salud. Según un estudio de la Secretaría de Salud, el costo anual del tratamiento de la HTA en la República Mexicana es de alrededor de 15,000 millones de pesos. Además, la hipertensión puede tener un impacto negativo en la productividad de la población, ya que puede causar discapacidad y ausentismo laboral (76).

### **Consecuencias sociales y laborales**

La hipertensión también puede tener consecuencias sociales y laborales significativas. Las personas con HTA tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad renal crónica. Estas complicaciones pueden requerir hospitalización, tratamiento médico y procedimientos quirúrgicos, lo que aumenta significativamente los costos para el sistema de salud y para los pacientes y sus familias.

Además, la HTA también puede tener un impacto negativo en la calidad de vida, ya que que las personas que la padecer pueden experimentar síntomas como dolor de cabeza, mareo, fatiga y problemas de visión, lo que puede afectar su capacidad para realizar actividades cotidianas y disfrutar de la vida (77). Además, la hipertensión puede tener un impacto negativo en el desempeño laboral, lo que puede llevar a una disminución en la productividad y una mayor carga financiera para los empleadores (78).

### **Desigualdades en el acceso a la atención**

Las desigualdades en el acceso a la atención médica también pueden tener un impacto significativo en la HTA. En muchos países de bajos y medianos ingresos, la hipertensión sigue siendo una enfermedad no diagnosticada y no tratada, lo que puede tener consecuencias graves para la salud y la economía (79). Es necesario trabajar en la eliminación de las barreras para el acceso a la atención médica, incluyendo la educación y la concienciación sobre la HTA, la capacitación de los profesionales de la salud y la mejora de los sistemas de salud (38).

### **1.1.5. Perspectiva transdisciplinaria**

La hipertensión es un problema de salud complejo que requiere un enfoque transdisciplinario para su prevención y tratamiento.

#### **Enfoque de la medicina tradicional y complementaria.**

La medicina tradicional y complementaria ha sido utilizada desde hace mucho tiempo en el manejo de la HTA en diferentes culturas. Algunas plantas medicinales y suplementos alimenticios se han mostrado prometedores en la reducción de la PA en estudios preclínicos y clínicos. Por ejemplo, el extracto de hoja de olivo se ha demostrado que reduce la PA en pacientes hipertensos (80).

#### **Influencia de la alimentación y la nutrición**

La alimentación y la nutrición son factores importantes en el manejo de la HTA. La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ha demostrado ser eficaz en la reducción de la PA en pacientes hipertensos (81).

#### **Papel de la actividad física y el deporte**

La actividad física y el deporte también son importantes en el manejo de la HTA. El ejercicio físico regular puede reducir la PA en pacientes hipertensos. Además, el entrenamiento de resistencia también puede ser beneficioso en la reducción de la PA (46).

#### **Consideraciones psicológicas y emocionales**

La HTA puede ser influenciada por factores psicológicos y emocionales como el estrés y la ansiedad. La práctica de técnicas de relajación como la meditación y el yoga puede ayudar a reducir la PA en pacientes hipertensos. Además, la terapia cognitivo-conductual también puede ser útil en el manejo de la hipertensión en pacientes con problemas psicológicos subyacentes (82) .

### **1.1.6. Hipertensión en México**

#### **Prevalencia y factores de riesgo específicos**

La HTA es un problema de salud pública en México. Se estima que la prevalencia de hipertensión en adultos es del 30%, y en adultos mayores de 60 años es del 60% (83). Además, se ha reportado que la hipertensión es la causa principal de enfermedad cardiovascular, la cual es responsable de la mayoría de las muertes en el país (84).

Los factores de riesgo para la HTA en México incluyen la obesidad, el consumo de sal, la falta de actividad física y el tabaquismo (85). También se ha demostrado que la hipertensión es más prevalente en poblaciones de bajos ingresos y en áreas rurales (81).

Es importante destacar que la HTA no solo afecta a los adultos, sino también a los niños. Se ha encontrado que la prevalencia de HTA en niños y adolescentes en México es del 5.5% (86). Los factores de riesgo en esta población incluyen la obesidad, la falta de actividad física y el consumo de alimentos ricos en sal y grasas.

#### **Barreras en el acceso al diagnóstico y el tratamiento**

A pesar de la alta prevalencia de HTA en México, se ha identificado que existe una importante barrera en el acceso al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Una de las principales barreras es la falta de conciencia y educación sobre la HTA entre la población mexicana. En un estudio realizado en la Ciudad de México, se encontró que sólo el 10% de los participantes sabía que la HTA puede ser asintomática (87).

Además, también se ha identificado que la falta de acceso a servicios de salud de calidad es otra barrera importante en el diagnóstico y tratamiento de la HTA en México. Esto se debe en parte a la falta de cobertura de salud universal en el país y a la insuficiente capacitación de los profesionales de la salud para el diagnóstico y tratamiento de la HTA (82).

Por otra parte, también se ha reportado que el costo de los medicamentos para el tratamiento de la HTA puede ser un factor limitante para el acceso al tratamiento de la enfermedad en México. En un estudio realizado en el Estado de México, se encontró que el costo promedio de los medicamentos antihipertensivos representa el 19% del salario mínimo diario (88,89).

## **Estrategias y políticas públicas**

Una de las estrategias implementadas en México es el Programa Nacional de Salud 2019-2024, el cual establece como objetivo principal el control y prevención de enfermedades crónicas, incluyendo la hipertensión. Además, este programa promueve la detección temprana de la hipertensión a través de campañas de salud y la implementación de sistemas de registro y monitoreo (89).

Otra estrategia importante es la inclusión de medicamentos para el tratamiento de la HTA en el cuadro básico de medicamentos del Sistema Nacional de Salud. Esto asegura que los medicamentos estén disponibles en las clínicas y hospitales del sector público de salud, lo que facilita el acceso al tratamiento para los pacientes con hipertensión (90).

También se han implementado programas de educación y concientización sobre la importancia del control de la hipertensión, tanto para los pacientes como para los proveedores de salud. Estos programas buscan fomentar estilos de vida saludables y mejorar la adherencia al tratamiento (89).

### **1.2. Los ácidos grasos esterificados y sus antecedentes históricos**

Antes de profundizar en la temática de los ácidos grasos esterificados (FAEs por sus siglas en inglés; "Fatty acid esters") y sus funciones biológicas, es necesario contextualizar sobre los antecedentes históricos que nos permitieron conocer a estos lípidos de forma general y posteriormente entendiendo la presencia de moléculas cada vez más especializadas y que son capaces de ejercer acciones de importancia vital para el correcto funcionamiento del organismo.

Desde el surgimiento de nuestra especie (*Homo Sapiens Sapiens*; hombre que sabe que sabe) se ha requerido del consumo de lípidos tanto de origen vegetal como animal. Existe evidencia de que los primeros lípidos que fueron empleados por el ser humano se utilizaron en forma de pastas tales como la grasa de oveja, la manteca, la mantequilla y el aceite de pescado, los cuales se emplearon en conjunto con el descubrimiento del fuego para fundirlos y freír (aproximadamente hace 1 millón de años a.n.e)(91).

Hallazgos arqueológicos han demostrado la presencia de lípidos provenientes de la leche en cerámicas que datan de la Edad del Bronce (92)(93). Paralelamente a estos usos alimentarios, los lípidos también fueron utilizados para aplicaciones artísticas, ya que se han detectado FAEs de origen vegetal en el aglomerante de las pinturas rupestres del Magdaleniense (hace unos 12,000 años) (94)(95).

Entre las primeras fuentes de aceites vegetales utilizadas por el hombre se encuentra los extraídos de semillas como el sésamo, conocido en Oriente Medio (Mesopotamia), desde hace más de 60 siglos; la soya en China desde hace 48 siglos; la canola en la India desde hace 40 siglos; el olivo en la región mediterránea desde hace 37 siglos; y el maní por los incas desde hace 30 siglos. Citado en pasajes de la biblia y empleado en Babilonia en el año 1597 a.n.e., el aceite de oliva es el modelo más conocido de producción de lípidos de una cosecha, considerado no solo un alimento, sino también como fuente de alumbrado, en herramientas, en el arte y hasta forjador de mitos y leyendas. Desde Asia Menor, el aceite de oliva acompaña a las civilizaciones fenicia, griega y romana en sus expansiones, considerando el cultivo del olivo, la extracción del aceite, su conservación o su aprovechamiento como elemento primordial y marca en los lugares conquistados (96).

Además de estas aplicaciones en alimentos, es crucial enfatizar el papel que juegan los ácidos grasos libres (FFAs por sus siglas en inglés; “Free Fatty acids”) en la producción de jabón, gracias a la formación de micelas. Se han descubierto vestigios de jabón de origen babilonio que datan de hace 2,800 a.n.e. (97). El empleo del jabón fue desarrollado y difundido con la civilización romana, siendo mencionando en varios pasajes del Antiguo Testamento (98).

### **1.2.1. Historia moderna de los FAs**

Hacia el año 800-900 d.n.e., la industria del jabón estaba bien establecida en Alemania y Francia, y para los 1600's su uso se había popularizado y difundido ampliamente (99)(100).

A pesar del uso ancestral de los lípidos en la fabricación de jabones, su estructura, composición y formas de asociación fisicoquímica y termodinámica no se entendían

bien debido a la falta de desarrollo de las técnicas analíticas necesarias para su separación, purificación e identificación. Si bien la química inorgánica había hecho varios avances clave durante este tiempo, a principios de los 1800's, la comprensión de estas moléculas y su química estaban todavía en una etapa muy temprana. A pesar de que el químico sueco Carl Scheele descubrió el glicerol en 1779, pasarían todavía otros 40 años antes de que se describiera la naturaleza química de las grasas y los aceites (100).

En 1815 el químico francés Henri Braconnot clasificó los lípidos (*graisses*) en dos categorías; grasas sólidas o sebo (*suifs*) y aceites fluidos (*huiles*) (101). Es a partir de los trabajos del galardonado químico francés Michel Eugène Chevreul, considerado como el fundador de la química de los lípidos, cuando aparece una clasificación más detallada de los lípidos, en 1823 el libro "Recherches sur les corps gras d'origine animale" que incluía aceites, grasas, sebo, ceras, resinas, bálsamos y aceites volátiles (o aceites esenciales) (102–105).

En 1827 el físico inglés William Prout fue el primero en reconocer a las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono, como nutrientes importantes para los humanos y los animales, llamándolos en ese entonces oleosas, albuminosas y sacarinas respectivamente (106).

En 1844 Théophile-Jules Pelouze produjo el primer triacilglicérido sintético por medio de tratar el ácido butírico con glicerina en presencia de ácido sulfúrico concentrado, creando con ello tributirina (107). Más tarde, el alumno de Pelouze, Marcellin Berthelot, sintetizó triestearina y tripalmitina por reacción de los FAs análogos con glicerina en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso a alta temperatura(108). Durante casi un siglo, los químicos consideraron a los lípidos como moléculas simples hechas únicamente de FAs y glicerol (glicéridos) y solo se consideraban como grasas verdaderas si solo contenían FAs.

En 1849 Claude Bernard encontró que los lípidos sufrían hidrolisis cuando entraban en contacto con el jugo pancreático de perros (109). El descubrimiento de Bernard fue su primer gran contribución a la fisiología animal y demostró que este líquido desempeñaba un papel crucial en la digestión de las grasas. Marcellin Berthelot en

1854 realizó por primera vez la síntesis de acilglicéridos (mono-, di- y triacilglicerol) a partir de glicerol y FAs de cadena media (110).

En 1850 Theodore Gobley descubrió que existían fosfolípidos en el cerebro de mamíferos y de huevos de gallina, los cuales nombro con el término lecitinas (del griego lekithos, yema de huevo) (111).

En 1880 Johann L. Thudichum descubrió en el cerebro humano algunos fosfolípidos (cefalina), glicolípidos (cerebrósido) y esfingolípidos (esfingomielina) (112). Hasta 1920 W. R. Bloor descubrió varios lípidos fosforilados o glicosilados, los cuales clasificó como "lipoides" que dividió en tres grupos: los lipoides simples (grasas y ceras), los lipoides complejos (fosfolípidos y glicolípidos) y los lipoides derivados (FAs, alcoholes y esterol), una nueva clasificación que trataba de dar coherencia a los descubrimientos de diferentes grasas con propiedades y estructuras diversas (113).

La palabra lipide, que proviene etimológicamente del griego λίπος, lipos 'lípid', fue introducida en 1923 por el farmacólogo francés Gabriel Bertrand (114). Bertrand incluyó en el concepto no sólo las grasas tradicionales (glicéridos), sino también los "lipoides", de constitución compleja (112). La palabra lipide fue aprobada por unanimidad por la comisión internacional de la Société de Chimie Biologique durante la sesión plenaria del 3 de julio de 1923; posteriormente, la palabra lipide se convirtió en inglés como 'lipid' y en español como lípido (114).

### **1.2.2. Los FAEs y la nutrición humana**

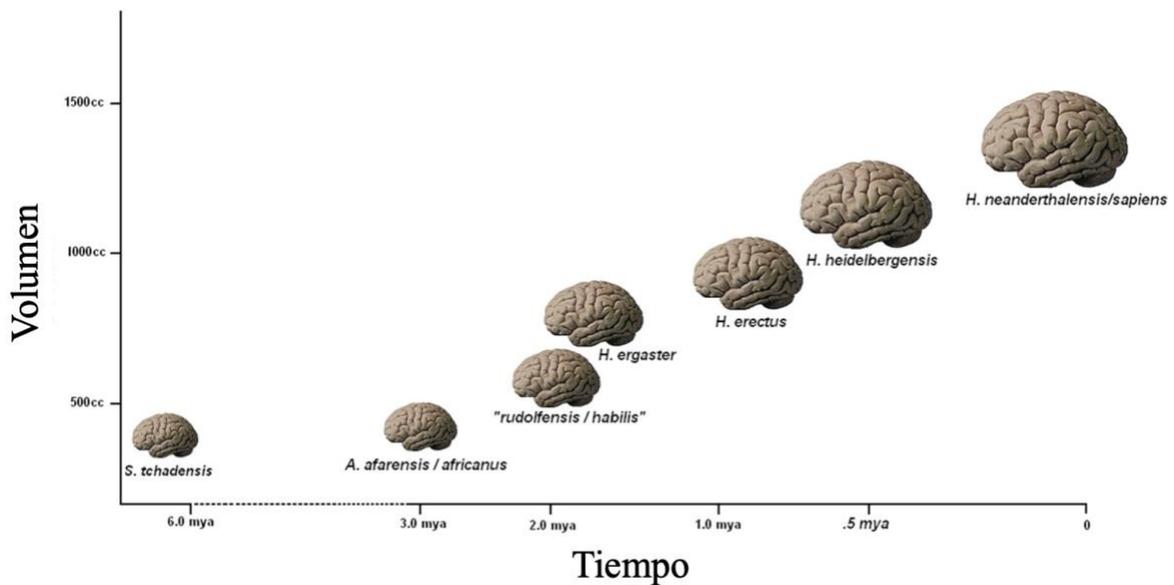
El desarrollo y perfeccionamiento de diversas técnicas de análisis químico permitieron tener un mayor conocimiento de los principales componentes de los alimentos, lo que llevó a enfatizar más sobre la importancia de los lípidos en el consumo humano (115). No fue sino hasta 1827 que el químico y médico inglés William Prout resaltó la importancia de las grasas en la alimentación animal, además de los hidratos de carbono y las proteínas, descubrimiento el cual le amerito a recibir la medalla Copley en el campo de la ciencia otorgada por la Royal Society de Londres (106,116). En 1912 al químico y médico inglés Frederick G. Hopkins demostró que los lípidos purificados impedían el crecimiento normal de las ratas jóvenes debido a la falta de algunos

factores liposolubles, actualmente conocidos como vitaminas y FAs esenciales. Por este descubrimiento Hopkins fue galardonado con el Premio Nobel en 1929 (117).

La capacidad calorigénica de los lípidos fue establecida en 1866 por el químico inglés Edward Frankland, quien demostró que los lípidos contenían aproximadamente dos veces más energía calórica que los hidratos de carbono. En 1907 los experimentos de calorimetría humana llevados a cabo por el fisiólogo estadounidense Francis G. Benedict permitieron establecer que las grasas de los alimentos se utilizan para producir energía muscular con la misma o mayor eficacia que los hidratos de carbono, fundando con ello las bases del conocimiento nutricional de las grasas (118).

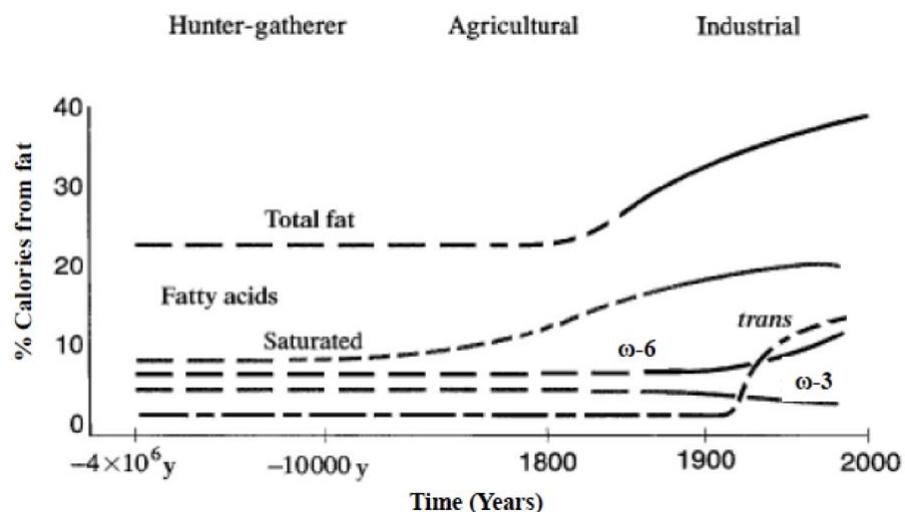
La evolución humana estuvo marcada de forma especial por el aumento del volumen del cráneo, desde el paleolítico inferior. El volumen cerebral, que era de 450 cm<sup>3</sup> en *Australopithecus* (hace 4 millones de años), aumentó a 700 cm<sup>3</sup> en *Homo habilis* (hace 2.5 millones de años), y luego a 1,000 cm<sup>3</sup> en *H. erectus* (hace 17 millones de años), para alcanzar aproximadamente 1,350 cm<sup>3</sup> en el *H. sapiens* (figura 1)(119,120). Como primera hipótesis se planteó que la selección natural y presiones ecológicas pudieron haber contribuido con ese cambio; teorías más recientes proponen adicionar a lo anterior un cambio en la dieta que se caracterizó por una mayor ingesta de grasa, un mejor y más eficiente empleo del fuego para cocinar, cocer, freír, dorar los alimentos y una ganancia en el contenido calórico de los alimentos, reduciéndose la necesidad de masticar alimentos fibrosos y obteniendo más calorías con menor esfuerzo mecánico y digestivo, lo cual redundó en no necesitar una gran mandíbula y músculos de la masticación más prominentes y fuertes, dando espacio a la posibilidad de crecimiento del cerebro desplazando a las fuertes y anchas mandíbulas con la bóveda craneana con el tamaño creciente que demandaba el crecimiento de la masa encefálica. Todo ello acompañado de mejor obtención de los nutrientes que requería el crecimiento cerebral que para su funcionamiento demandaba más calorías diarias (121). Adicionalmente se ha propuesto que las adaptaciones dietéticas aumentó la posibilidad de adquirir vitaminas liposolubles y FAs que hoy sabemos son esenciales, principalmente FAs poliinsaturados de la serie n-3 (n-3), los cuales están enriquecidos en organismos acuáticos (moluscos y peces) y que se propone componen la dieta de esa etapa evolutiva del ser humano (122).

Se ha propuesto que el ser humano se adaptó genéticamente a su dieta a lo largo del Paleolítico (desde hace 40,000 a 10,000 a.d.e.), según las áreas y las estaciones, se ha propuesto que la dieta estaba formada por la recolección de frutas, semillas y raíces; la caza de mamíferos y aves pequeños y la captura de peces. A partir de los vestigios de artefactos arqueológicos, se estimó que en la dieta paleolítica (los hombres de Cromañón), contenía más del 25% de su consumo calórico total por lípidos enriquecidos con los PUFAs. Lo anterior se modificó notablemente en el periodo neolítico cuando el homo sapiens sapiens se convirtió en agricultor y ganadero, por lo que empezó a consumir productos lácteos y una mayor cantidad de plantas en forma de cereales. Durante este periodo, la ingesta de carbohidratos y de lípidos en los alimentos se hizo más abundante y, en consecuencia, se redujo el consumo de alimentos ricos en proteínas lo que se ha propuesto se relacionó con una reducción en el tamaño corporal y el crecimiento de la incidencia de enfermedades metabólicas (123).



**Figura 1.** Capacidad craneal de los miembros del linaje humano: El aumento de la capacidad craneal de los homínidos a lo largo del tiempo. Modificado de la Bolhuis et al. (120)

El cambio en la proporción de ingesta de macronutrientes se hizo aún más evidente en la época de la revolución industrial cuando en la dieta se hicieron cambios incrementales en la ingesta de lípidos provenientes de la carne y de lípidos refinados a partir de vegetales, aportando con ello hasta más del 40% de la ingesta calórica diaria. A nivel cualitativo, el aumento del consumo de aceites vegetales y carnes grasas producidas a partir de animales alimentados con cereales FAs de la serie n-6 y a una disminución en el consumo de los n-3, cambio que se marca de manera más notable después de la Segunda Guerra Mundial. Es necesario recalcar que con respecto a nuestros ancestros paleolíticos es muy probable que conservemos prácticamente las mismas capacidades metabólicas para aprovechar a los macronutrientes en general y en particular los lípidos, por lo que adaptar este metabolismo a las nuevas condiciones nutricias dista mucho de poder alcanzarse en generaciones humanas posteriores, por lo que tendremos que seguir tratando las alteraciones con dietas, ejercicio y algunos fármacos o alimentos nutracéuticos, aun con las limitaciones que han mostrado (figura 2) (123).



**Figura 2.** Esquema hipotético de ingesta de ácidos grasos esterificados (n-6, n-3, trans y total) (como porcentaje de calorías provenientes de grasas). Los datos se extrapolaron de análisis transversales de poblaciones contemporáneas de cazadores-recolectores y de observaciones longitudinales y sus supuestos cambios durante los 100 años anteriores. Tomado de Simopoulos (123).

Es importante mencionar que los lípidos en la dieta no solo permitieron freír, dorar y dar más calorías por porción de alimentos, también mejoran las características organolépticas de los alimentos aportando sabor, olor y mejores consistencias, presentación visual, aglutinación, evitan la cristalización de carbohidratos y la carbonización de proteínas, mejorando el manejo de la preparación y calentamiento de los alimentos sin que se adhiera a los recipientes. Todo lo cual contribuye a su uso y abuso en las dietas actuales sobre todo en alimentos de comida rápida y los ultraprocesados, pero también las cocinas tradicionales y los llamados coloquialmente como antojitos.

Hay información suficiente para sostener que su abuso en la composición dietética contribuye en una mayor incidencia de sobrepeso, obesidad, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, entre otras patologías, no solo por el contenido energético, sino también por sus efectos metabólicos en resistencia a hormonas, alteraciones de las membranas y en las lipoproteínas (124).

### **1.2.3. Los FAEs y la salud**

La frase “que tu alimento sea tu medicina y tu medicina sea tu alimento” es atribuida a Hipócrates al que se considera como el padre de la medicina y de la dietética. Sin embargo, no existe ningún documento que compruebe que este proverbio es de su autoría (125). A pesar de ello, esta frase se transmitió por generaciones de médicos que solo tenían a su disposición remedios hechos a base de compuestos inorgánicos, minerales o de extractos de tejidos de plantas y de animales. Finalmente, a lo largo del siglo XIX, los médicos, los químicos y los fisiólogos sentaron las bases de la ciencia de la nutrición después de haber explorado algunos de los conceptos básicos del metabolismo. Ya en el siglo XX se propuso con suficientes evidencias que la nutrición era uno de los principales factores que contribuían a la aparición de múltiples enfermedades, dando con ello origen a la dietética moderna. En la actualidad, podemos afirmar que la nutrición, no es el único factor al cual se le pueden atribuir el desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas con mayor incidencia y prevalencia, sin embargo, el adecuado estado nutricional si puede contribuir y fungir como un apoyo fundamental a la salud, la cual se potencializa al poseer una genética

favorable y otros factores epigenéticos, por lo que la práctica médica está obligada a integrar el concepto de nutrición en el arsenal terapéutico, especialmente si la dieta representa un factor de riesgo, o un factor de prevención o incluso, necesario para completar el esquema de tratamiento que lleve al estado de salud.

En cuanto a las dietas con lípidos y sus efectos benéficos o nocivos para la salud humana constituyen un campo importante de estudio de gran importancia y altamente controvertido. Como ejemplo: en 1957 el fisiólogo estadounidense Ancel Keys publicó un estudio en donde encontró una relación entre una mayor ingesta de FAs saturados y un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares (126); al ser publicado, el estudio fue ampliamente criticado e incluso desmentido varios años después debido a que al parecer Keys había excluido intencionalmente de sus datos a participantes de países que no se comportaban de acuerdo con su hipótesis (127). De igual forma se acumulan casi diariamente estudios epidemiológicos que buscan la relación entre dietas con lípidos y sus efectos en la salud con los más diversos y controversiales resultados, donde solo unos pocos permiten hacer las recomendaciones que tienden a cambiar con el paso del tiempo, mejores conocimientos y estudios de asociación estadística de las dietas y salud o enfermedad (128–130).

Aunque la proporción óptima de lípidos en nuestra dieta sigue siendo ampliamente discutida no solo en sus concentraciones, sino en sus calidades y relaciones entre ellas, las principales organizaciones de salud recomiendan que su ingesta no supere al 30% del total de calorías diarias consumidas. A partir de 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte sobre los diversos riesgos que podía conllevar el consumo de una dieta rica en lípidos, sobre todo grasas de origen animal, atribuyendo a ello un aumento en el riesgo de padecer obesidad, aterosclerosis, hipertensión, trastornos inmunitarios y cáncer (131). Sin embargo, algunos estudios sostienen que no existe aún información concluyente que asegure que un consumo de grasas mayor al recomendado pudiera representar el enorme riesgo indicado por la OMS a nuestra salud o expectativa de vida (130).

Incluso cuando la información es cambiante y constantemente evoluciona, las organizaciones internacionales de salud emiten regularmente recomendaciones sobre

la cantidad, calidad y tipo de lípidos que debemos de consumir. En estas recomendaciones se detallan las cantidades y proporciones de ingesta diaria que se debe seguir de los FAs saturados, los FAs n-6 y n-3, el colesterol y las vitaminas liposolubles (A, D, E y K).

Por otra parte, los fosfolípidos son moléculas que están involucradas en la estructura de membranas y sus productos en la comunicación celular y la intercelular. También son moléculas esenciales para la regulación de las funciones que ejercen otros compuestos como diversas hormonas peptídicas, neurotransmisores, moléculas inflamatorias, factores de crecimiento y citocinas. Durante mucho tiempo se pensó que los FAs libres provenientes de triacilglicéridos y de fosfolípidos actuaban a través de su influencia sobre la estructura de las membranas celulares, es decir un aspecto meramente estructural, sin embargo ahora, se les considera con influencia sobre el metabolismo y capaces de tener efectos sobre enzimas, cadenas de señalización intra y extracelular y controlar la expresión de genes específicos, todo lo cual afecta no solo en su propio metabolismo sino también en otros mecanismos celulares.

En varios modelos, se ha comprobado que la composición lipídica de los alimentos puede influir en la estructura de la membrana y en la maquinaria celular. Es notable e incluso fascinante saber que la naturaleza de los lípidos ingeridos puede influir en el desempeño del sistema nervioso y probablemente hasta alterar el comportamiento y las funciones cognitivas, pudiendo esto conducir a trastornos relacionados con la psiquiatría, dando así crédito a esa noción primitiva del “principio de incorporación” según el cual estamos hechos de los alimentos que comemos (132).

#### **1.2.4. Consumo y producción de FAEs**

Los aceites vegetales y las grasas animales son productos alimenticios que se han consumido desde la prehistoria, en la época moderna, los lípidos se han convertido también en materia prima industrial y fuente de energía para combustión de máquinas. Estas fuentes lipídicas son producidas en todo el mundo y cada una de ellas integrada en un ámbito histórico ligado a la geografía, la sociología, la cultura, la economía y la política. Mientras que la producción de algunos aceites se origina a partir de plantas oleaginosas, especialmente cultivadas para tal fin (aceite de palma, coco y canola),

otros aceites son generalmente solo productos derivados de la industria textil (aceite de semilla de algodón) o de alimentos para animales (aceite de soya) (133).

La evolución del ser humano ha seleccionado plantas oleaginosas que ofrecen ventajas nutricionales de forma natural y han sido incorporadas a la dieta. En la actualidad, estas plantas han sido incluso modificadas mediante ingeniería genética para mejorar la composición y la concentración de FAs contenidos con fines químicos, farmacéuticos y no solamente dietéticos. Con ello, se ha logrado reducir la concentración de ácido erúico (FAs monoinsaturado que puede ser tóxico para el ser humano) del aceite de canola; se ha aumentado la cantidad de ácido oleico en el aceite de girasol y; se ha disminuido la cantidad de ácido linolénico en otros aceites (linaza y soya). En trabajos experimentales incluso se ha intentado inducir en ciertas plantas la producción de ácido grasos encontrados en abundancia en el aceite de pescado con la finalidad de reducir la explotación marina y disminuir la cantidad de contaminantes contenidos en los productos marinos (134,135).

De 2021 a 2022 la producción anual mundial registrada de aceites y grasas fue de más de 240 millones de toneladas métrica (136). La producción de aceites vegetales constituye aproximadamente el 84% de este total (200 millones de toneladas), siendo el resto de las grasas animales. Los tipos de aceite vegetal más comunes incluyen aceite de palma, aceite de soya, aceite de canola y aceite de girasol (137).

Si bien la producción de las grasas se mantiene relativamente estable, la de los aceites está en continuo aumento y su tasa de crecimiento se suele correlacionar con el producto interno bruto de los países que los consumen. La expansión de la producción mundial de lípidos se ha interpretado como el aumento del nivel socioeconómico, con un aumento en paralelo de la demanda de consumo de carnes, frituras, alimentos industrializados, lácteos y huevos.

Algunas producciones de aceite (como el girasol) se mantienen estables, mientras que otras están en constante aumento desde hace 10 años (7.5% anual para el aceite de soya y 13% para el aceite de palma) (tabla). El cultivo de plantas oleaginosas se extendió paulatinamente desde las zonas tropicales hacia las zonas templadas, a veces a costa de una deforestación denunciada en muchos países de la zona

intertropical. Ahora se reconoce que la soya y la palmera son el objeto de las culturas de cultivo con mayor impacto negativo social y ambiental en el mundo (138,139).

Aproximadamente el 80% de la producción mundial de aceites y grasas es consumida por el ser humano, mientras que el 10% es consumido por la ganadería, y el 10% restante es procesado por la industria química (oleoquímica) y como fuente de energía (biocombustible) (133).

La producción mundial anual de aceites y grasas (240 millones de toneladas) es mayor que la del azúcar (~180 millones de toneladas), pero inferior a la de la carne (~340 millones de toneladas) (133,140,141). Seis países concentran la producción de aceites y grasas con un total del 64%, Estados Unidos (14%), Unión Europea (14%), China (12%), Malasia (11%), Indonesia (7%), India (6%), Brasil y Argentina producen menos del 5% cada uno (142). Todo lo anterior resalta la importancia de los aceites también en la economía (133).

### **1.3. Los FAs y sus funciones biológicas**

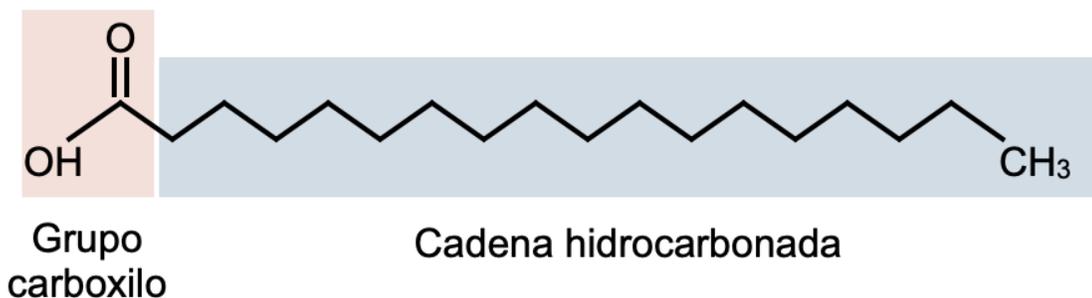
#### **1.3.1. Generalidades de los FAs**

Los ácidos grasos (FAs) son lípidos simples que se encuentran en baja concentración como moléculas libres en cadenas estratificadas, con un número par de átomos de carbono; de 4 a 28 (143). En algunos seres vivos, como las microalgas, los FAs pueden conformar hasta un 70% del peso de los lípidos totales (144), mientras que, en otros organismos, los FAs no se pueden encontrar en su forma libre y solo pueden ocurrir en su forma esterificada como triacilgliceroles y fosfolípidos.

Los FAs forman parte de la principal reserva energética del organismo a partir de los triacilgliceroles y conforman parte de los fosfolípidos que integran las bicapas lipídicas de las membranas plasmáticas celulares, además de recubrir, lubricar y proteger órganos y tejidos. Participan como biocatalizadores y en el transporte de componentes biológicos al formar emulsiones por medio de ácidos biliares o lipoproteínas que sirven de vehículo para transitar por el intestino, la linfa o la sangre. Los FAs son los bloques con los cuales se conforman lípidos complejos como fosfolípidos y triacilgliceroles.

### 1.3.2. Estructura de los FFAs

Los FFAs forman parte de una clase de compuestos conocidos como ácidos carboxílicos que se componen de una cadena hidrocarbonada y un grupo carboxilo (COOH). El fragmento de un ácido carboxílico que no incluye el grupo hidroxilo (OH) se denomina grupo acilo. Bajo condiciones fisiológicas, el grupo ácido generalmente pierde un ion de hidrógeno ( $H^+$ ) para formar un grupo carboxilato cargado negativamente ( $COO^-$ ) (figura 3). La gran mayoría de los FAs contienen un número par de átomos de carbono porque la vía biosintética común a todos los organismos implica la unión química de dos unidades de carbono. Los FAs son insolubles en agua en virtud de su cadena hidrocarbonada hidrofóbica y por otro lado hidrofílicos por la carga negativa que el grupo carboxilo posee, dado que contienen partes hidrofóbicas e hidrofílicas se les denomina anfipáticos.



**Figura 3.** Fórmula estructural de los ácidos grasos (ácido esteárico). Recuadro rosa, grupo carboxilo y recuadro azul, cadena hidrocarbonada de 17 carbonos. Tomado y modificado de ChemSpider (145).

Además de los hidrocarburos de cadena lineal, los FAs también pueden contener pares de carbonos unidos por uno o más enlaces, ramificaciones de metilo o un anillo de ciclopropano de tres carbonos cerca del centro de la cadena de carbono.

Los FAs se conforman por un gran número de especies moleculares, pero solo algunas de ellas son importantes para la nutrición humana. Existen muchas maneras de clasificar a los FAs; por su longitud, por su saturación o insaturación, por su contenido de carbonos pares o impares, y por su estructura lineal o ramificada. Por su longitud, los FAs pueden ser clasificados como de cadena corta, media, larga y muy larga. Entre

las estructuras tradicionales con cadena carbonada lineal, se pueden distinguir a los FAs saturados y a los FAs insaturados. Los primeros pueden dividirse en varias categorías según la longitud de la cadena, los segundos según el número, la posición y la configuración de sus dobles enlaces.

### Ácidos grasos saturados

Los ácidos grasos saturados (SFAs por sus siglas en inglés; "Saturated Fatty Acids") son los FAs más simples y se conforman por cadenas lineales no ramificadas de grupos CH<sub>2</sub> unidos por enlaces carbono-carbono con un grupo carboxilo terminal. El término saturado indica que el máximo número posible de átomos de hidrógeno están unidos a cada carbono en la molécula. La gran mayoría de los SFAs poseen un nombre trivial o común, así como un nombre sistemático químicamente descriptivo. Los nombres sistemáticos se basan en la numeración de los átomos de carbono, comenzando con el carbono ácido (terminación del nombre -ico). En la tabla 1 se mencionan los nombres y las fuentes biológicas típicas de los SFAs más comunes.

**Tabla 1.** Ácidos grasos saturados comunes en grasas y aceites dietéticos. Tomado de FAO, 2008 (146)

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura	Fuentes principales
Butírico	butanoico	C4:0	Grasa láctea
Caproico	hexanoico	C6:0	Grasa láctea
Caprílico	octanoico	C8:0	Grasa láctea, aceites de coco y de palma.
Cáprico	decanoico	C10:0	Grasa láctea, aceites de coco y de palma.
Láurico	dodecanoico	C12:0	Aceite de coco, aceite de palma.
Mirístico	tetradecanoico	C14:0	Grasa láctea, aceite de coco, aceite de palma.
Palmítico	hexadecanoico	C16:0	La mayoría de grasas y aceites.
Esteárico	octadecanoico	C18:0	La mayoría de grasas y aceites.
Araquídico	eicosanoico	C20:0	Aceite de cacahuete.
Behénico	docosanoico	C22:0	Aceite de cacahuete.
Lignocérico	tetracosanoico	C24:0	Aceite de cacahuete.

La fórmula de los SFAs es  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ , “n” generalmente con un valor entre 2 y 22, y que son representados mediante una notación como 16:0 (ácido palmítico) para SFAs de 16 carbonos.

Las propiedades físicas y fisiológicas de los SFAs dependen de la longitud de la cadena de carbono. Así, los SFAs de menos de seis carbonos son llamados ácidos grasos de cadena corta (SCFAs por sus siglas en inglés; “short-chain fatty acids”), son relativamente hidrosolubles y no tienen el mismo comportamiento nutricional que los demás porque se absorben rápidamente en el intestino y pueden ejercer acción en el peristaltismo y en la concentración de sodio y agua intestinal. Un ejemplo de SCFAs es el ácido butírico (4:0), que representa aproximadamente un 3% del peso total de la mantequilla.

Los FAs que tienen de 6 a 12 carbonos (ácido caproico, 6:0; ácido caprílico, 8:0; ácido cáprico, 10:0; ácido láurico, 12:0) se denominan ácidos grasos de cadena media (por sus siglas en inglés, medium-chain fatty acids; MCFAs). Los MCFAs están presentes en el aceite de semilla de palma, en el aceite de coco y en menor proporción en las grasas lácteas.

Los SCFAs y MCFAs tienen un metabolismo diferente al de los ácidos grasos de cadena larga (de 14 a 24 carbonos, por sus siglas en inglés “Long-chain Fatty Acids; LCFAs). Los principales representantes de los LCFAs son el ácido láurico (14:0; abundante en la leche, el aceite de palmiste y de coco), el ácido palmítico (16:0) y el ácido esteárico (18:0; presentes en muchas grasas vegetales y animales). Además de los SFAs de cadena lineal, las especies de cadena ramificada están presentes en los lípidos de la leche y la carne de rumiantes. Dada su baja concentración, estos ácidos grasos de cadena ramificada (por sus siglas en inglés, branched-chain fatty acids; BCFAs) no juegan un papel energético significativo, pero sí poseen relevancia fisiológica. Generalmente los BCFAs están monometilados, estando el grupo metilo en el penúltimo átomo de carbono (uno del extremo metilo) (posición iso), o en el antepenúltimo átomo de carbono (dos del extremo metilo) (posición anteiso). La cadena de carbono generalmente tiene de 14 a 17 carbonos. La leche de vaca contiene aproximadamente 1,88 g de BCFAs por 100 g de FAs totales, lo cual depende del tipo de alimento consumido por los animales (hierba o grano). Al mismo tiempo que estos

FAs monometilados, los FAs multiramificados también están presentes en la leche de vaca, pero en concentraciones más bajas. Existen pocos datos sobre las cantidades ingeridas y el metabolismo de los BCFAs en el ser humano, sin embargo, se estima que la ingesta diaria es de alrededor 220 a 500 mg al día (147).

### Ácidos grasos insaturados

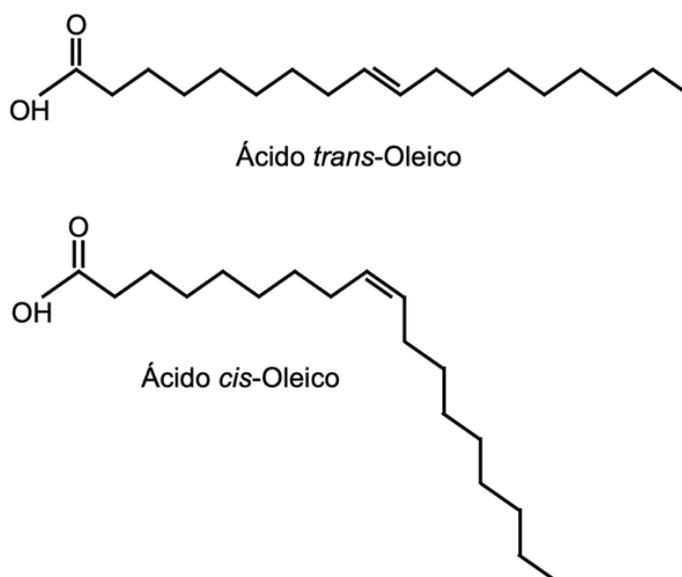
Los ácidos grasos insaturados poseen uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El término insaturado indica que menos del número máximo posible de átomos de hidrógeno están unidos a cada carbono en la molécula. Cuando el ácido graso insaturado solo posee un doble enlace se les denomina monoinsaturados (MUFA por sus siglas en inglés “Monounsaturated Fatty Acids”) y cuando poseen dos o más dobles enlaces, poliinsaturado (PUFA por sus siglas en Inglés “Polyunsaturated Fatty Acids”). El ácido oleico es un ejemplo de un MUFA (figura 4). Algunos de los MUFAs más comunes junto con sus nombres y fuentes típicas se mencionan en la tabla 2. El prefijo cis-9 en el nombre sistemático indica que la posición del doble enlace se encuentra entre los carbonos 9 y 10. Los dos grupos CH<sub>2</sub> inmediatamente adyacentes a los carbonos con doble enlace pueden adoptar dos conformaciones posibles, cis y trans. La configuración cis se da en todos los ácidos grasos insaturados y hace referencia a que los dos carbonos adyacentes se encuentran en el mismo lado de los carbonos con doble enlace. En la configuración trans los dos carbonos adyacentes se encuentran en lados opuestos de los carbonos con doble enlace (figura 5).



**Figura 4.** Fórmula estructural de los ácidos grasos monoinsaturados, ácido octadecanoico-cis (ácido oleico). Recuadro rosa, grupo carboxilo y recuadro azul, cadena hidrocarbonada de 17 carbonos. Tomado y modificado de ChemSpider (145).

**Tabla 2.** Ácidos grasos monoinsaturados cis en grasas y aceites. Tomado de FAO 2008 (146).

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura delta	Fuentes principales
Palmitoleico	<i>cis</i> -9-hexadecenoico	16:1 $\Delta$ 9c (9c-16:1)	Aceites de de origen marino, aceite de macadamia, la mayoría de aceites animales y vegetales.
Oleico	<i>cis</i> -9-octadecenoico	18:1 $\Delta$ 9c (9c-18:1) (OA)	Todos los aceites y grasas, especialmente el aceite de oliva, el aceite de canola, los aceites de girasol y cártamo ricos en ácido oleico.
<i>cis</i> -Vaccénico	<i>cis</i> -11-octadecenoico	18:1 $\Delta$ 11c (11c-18:1)	La mayoría de aceites vegetales.
Gadoleico	<i>cis</i> -9-eicosenoico	20:1 $\Delta$ 9c (9c-20:1)	Aceites de de origen marino
	<i>cis</i> -11-eicosenoico	20:1 $\Delta$ 11c (11c-20:1)	Aceites de origen marino
Erúcico	<i>cis</i> -13-docosenoico	22:1 $\Delta$ 13c (13c-22:1)	Aceite de semilla de mostaza, aceite de colza rico en ácido erúcico.
Nervónico	<i>cis</i> -15-tetracosenoico	24:1 $\Delta$ 15c (15c-24:1)	Aceites de origen marino



**Figura 5.** Fórmula estructural de los ácidos grasos trans y cis. Tomado de Wikipedia (148)

Los PUFAs se encuentran en los alimentos en cantidades relativamente menores que los SFAs y los MUFAs. Los múltiples enlaces dobles que poseen los PUFAs se encuentran casi siempre separados por un grupo CH<sub>2</sub> (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-). En la tabla 3 se enlistan PUFAs n-6 y en la tabla 4 PUFAs n-3 con mayor

importancia a nivel nutricional. Los PUFAs n-6 más relevantes son el ácido linoleico (18:2 n-6, abreviado LA por sus siglas en inglés “Linoleic Acid”) y el ácido araquidónico (20:4 n-6, abreviado AA por sus siglas en inglés “Araquidonic Acid”), y por parte de los PUFAs n-3 están el ácido linolénico (18:3 n-3, también llamado  $\alpha$ -linolénico y abreviado ALA por sus siglas en inglés “Alpha Linolenic Acid”), el ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3; abreviado EPA por sus siglas en inglés “Eicosapentaenoic Acid”) y el ácido docosahexaenoico (22:6 n-3; abreviado DHA por sus siglas en inglés “Docosahexaenoic Acid”). El AA es de particular interés biológico debido a que es precursor de una familia de moléculas conocidas como eicosanoides (del griego eíkosi (εἴκοσι) que significa veinte) en donde se incluyen prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs) y leucotrienos (LTs). Los eicosanoides son compuestos que, como se detallará más adelante, son producidos bajo ciertas condiciones y tienen propiedades fisiológicas. El LA (n-6) y el ALA (n-3) son considerados como FAs esenciales debido a que en el reino animal no es posible sintetizarlos a partir de otros FAs, y son precursores de otros PUFAs que tienen la capacidad de producir eicosanoides. Es importante resaltar que a pesar de su baja concentración son más importantes fisiológicamente.

El aceite de pescado contiene una importante cantidad de triacilgliceroles que contienen de forma abundante PUFAs de cadena larga (LC-PUFAs por sus siglas en inglés; “Long-chain polyunsaturated fatty acids”) como son el EPA y el DHA, ambos presentes en los fosfolípidos de las membranas celulares que conforman diversos tejidos de animales de origen marino. La creciente demanda y la consecuente escasez de los recursos pesqueros, así como la contaminación del mar y otros cuerpos de agua, han llevado a plantearse nuevas alternativas para la producción de LC-PUFA a partir de plantas transgénicas, microalgas e incluso bacterias marinas. La importancia de garantizar el consumo regular de EPA y DHA se expondrá más adelante.

**Tabla 3.** PUFAs n-6 importantes a nivel nutricional. Tomado de FAO 2008 (146)

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura omega componente en cantidad mínima de tejidos animales	Fuentes principales
Ácido linoleico	ácido <i>cis</i> -9, <i>cis</i> -12 -octadecadienoico	18:2n-6 (LA)	la mayoría de aceites vegetales
Ácido $\gamma$ -linolénico	ácido <i>cis</i> -6, <i>cis</i> -9, <i>cis</i> -12 -octadecatrienoico	18:3n-6 (GLA)	aceites de semillas de onagra, borraja y grosella negra
Ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico	ácido <i>cis</i> -8, <i>cis</i> -11, <i>cis</i> -14 -eicosatrienoico	20:3n-6 (DHGLA)	componente en cantidad mínima de tejidos animales
Ácido araquidónico	ácido <i>cis</i> -5, <i>cis</i> -8, <i>cis</i> -11, <i>cis</i> -14-eicosatetraenoico	20:4n-6 (AA)	grasas animales, hígado, lípidos del huevo, pescado
Ácido docosatetraenoico	ácido <i>cis</i> -7, <i>cis</i> -10, <i>cis</i> -13, <i>cis</i> -16-docosatetraenoico	22:4n-6	componente en cantidad mínima de tejidos animales
Ácido docosapentaenoico	ácido <i>cis</i> -4, <i>cis</i> -7, <i>cis</i> -10, <i>cis</i> -13, <i>cis</i> -16-docosapentaenoico	25:5n-6 (DPA)	componente en cantidad mínima de tejidos animales

**Tabla 4.** PUFAs n-3 importantes a nivel nutricional. Tomado de FAO 2008 (146)

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura omega	Fuentes principales
Ácido $\alpha$ -linolénico	ácido <i>cis</i> -9, <i>cis</i> -12- <i>cis</i> -15 -octadecatrienoico	18:3n-3 (ALA)	aceites de lino, perilla, canola y soja
Ácido estearidónico	ácido <i>cis</i> -6, <i>cis</i> -9, <i>cis</i> -12, <i>cis</i> - 15-octadecatetraenoico	18:4n-3 (SDA)	aceites de pescado, aceite de soja modificado genéticamente, aceite de semilla de grosella negra y aceite de cáñamo
	ácido <i>cis</i> -8, <i>cis</i> -11, <i>cis</i> -14, <i>cis</i> - 17-eicosatetraenoico	20:4n-3	componente en cantidad mínima de tejidos animales
Ácido eicosapentaenoico	ácido <i>cis</i> -5, <i>cis</i> -8, <i>cis</i> -11, <i>cis</i> - 14, <i>cis</i> -17-eicosapentaenoico	20:5n-3 (EPA)	pescado, especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, eperlano y caballa)
Ácido docosapentaenoico	ácido <i>cis</i> -7, <i>cis</i> -10, <i>cis</i> -13, <i>cis</i> -16, <i>cis</i> -19 -docosapentaenoico	22:5n-3 (n-3 DPA)	pescado, especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, eperlano y caballa)
Ácido docosahexaenoico	ácido <i>cis</i> -4, <i>cis</i> -7, <i>cis</i> -10, <i>cis</i> -13, <i>cis</i> -16, <i>cis</i> -19 -docosahexaenoico	22:6n-3 (DHA)	pescado, especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, eperlano y caballa)

### Ácidos grasos trans

Los ácidos grasos trans (TFAs por sus siglas en inglés “Trans Fatty Acids”) se encuentran abundantemente en aceites vegetales parcialmente hidrogenados, como la margarina y la manteca vegetal. La hidrogenación fue aplicada por primera vez a los aceites vegetales por Wilhelm Normann en 1902, el cual combinó hidrógeno gaseoso con PUFAs en presencia de un catalizador para convertirlos en SFAs y MUFAs. Este proceso químico da como resultado la formación de dobles enlaces trans en lugar de los dobles enlaces cis que se encuentran naturalmente en los aceites vegetales.

Además de los FAs insaturados con sus dobles enlaces principalmente en conformación cis, las fuentes naturales de lípidos pueden contener una proporción reducida de FAs con uno o más dobles enlaces en conformación trans. La diferencia entre estas dos conformaciones radica en la distribución de dos átomos de hidrógeno en el mismo lado del plano del enlace etileno (forma cis) o en ambos lados (forma trans) (figura 5).

Los TFAs de origen natural son en su mayoría MUFAs (principalmente trans-11-18:1, ácido vaccénico), todos isómeros del ácido oleico, y son originados por acción bacteriana en el tracto digestivo de los rumiantes, por lo que se encuentran en productos derivados de los mismos, como la leche y la carne. Aun así, algunos TFAs son de origen artificial y son producidos por modificaciones fisicoquímicas empleadas en la industria alimenticia. La configuración trans tiene un impacto en las propiedades y funciones de los MUFAs, ocasionando con ello emular a los SFA. Por ejemplo, el punto de fusión del ácido oleico (18:1) es de 13°C, mientras que el de su isómero trans (trans-18:1) es de 44°C.

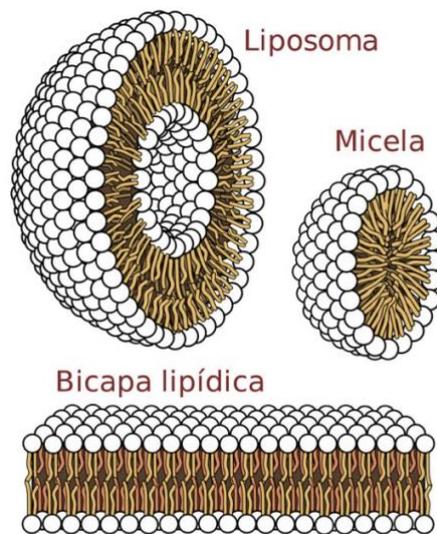
### **1.3.3. Propiedades físicas de los ácidos grasos**

Los FAs forman cristales que consisten en capas apiladas de moléculas, con cada capa del grosor de dos moléculas extendidas. Las moléculas en una capa están dispuestas de modo que las cadenas de hidrocarbóno hidrofóbicas formen el interior de la capa y los grupos de ácido carboxílico hidrofílicos formen la cara. Para un ácido graso específico, los detalles del empaquetamiento molecular pueden variar, dando lugar a diferentes formas cristalinas conocidas como micelas.

Las temperaturas de fusión de los SFAs de interés biológico dependen de la longitud de la cadena hidrocarbonada y generalmente están por encima de los 27 °C. Los MUFAs y PUFAs se fusionan a temperaturas considerablemente más bajas que los SFAs y las temperaturas de fusión más bajas se producen cuando los dobles enlaces carbono-carbono se encuentran cerca del centro de la cadena hidrocarbonada y que a temperatura ambiente forman líquidos viscosos (aceites).

El carácter hidrófobo de la cadena hidrocarbonada de los FAs supera la naturaleza hidrófila del ácido carboxílico, lo que hace que la solubilidad en agua de estas

moléculas sea muy baja. La solubilidad en agua disminuye exponencialmente con la adición de cada átomo de carbono a la cadena hidrocarbonada. Esta relación refleja la energía requerida para transferir la molécula de un solvente de hidrocarburo puro al agua. Con cada grupo metileno (CH<sub>2</sub>) se requiere más energía para ordenar las moléculas de agua alrededor de la cadena hidrocarbonada del ácido graso, lo que resulta en el efecto hidrofóbico.



**Figura 6.** Fosfolípidos organizados en liposomas, micelas y bicapa lipídica. Tomado de Wikipedia (148)

En agua, el grupo carboxilato puede disociar un ion de hidrógeno con carga positiva:



R representa la cadena hidrocarbonada. El ion carboxilato, con carga negativa, es más polar que el ácido no disociado y RCOOH se puede convertir completamente en el anión RCOO<sup>-</sup>, agregando un número igual de moléculas de una base fuerte como hidróxido de sodio (NaOH). Esto reemplaza efectivamente el H<sup>+</sup> con Na<sup>+</sup> para dar la sal del ácido graso, que es un jabón. La propiedad detergente de los jabones proviene del hecho de que los aniones RCOO<sup>-</sup> en el agua forman espontáneamente agregados

esféricos estables llamados micelas que en su interior formado por las cadenas hidrocarbonadas pueden secuestrar grasas y moléculas hidrofóbica de todo tipo. El diámetro de cada micela es aproximadamente el doble de la longitud del ácido graso extendido. Las dispersiones de micelas en agua pueden hacerse bastante concentradas y servir para la limpieza en general. Estas dispersiones son estables y las burbujas y espumas de las dispersiones de jabón son el resultado de la adsorción espontánea de  $\text{RCOO}^-$  iones en la interfase entre la dispersión acuosa y el aire, con el resultado de que las interfaces aire-agua se estabilizan energéticamente y por lo tanto pueden expandirse mecánicamente (figura 6).

#### **1.3.4. Propiedades químicas de los ácidos grasos**

La porción químicamente más reactiva de los FAs es el grupo carboxilo ( $\text{COOH}$ ); reacciona con alcoholes ( $\text{R}'\text{OH}$ ) para formar productos conocidos como ésteres ( $\text{RCOOR}'$ ) y libera agua en el proceso. Este enlace éster es el enlace covalente principal que une los restos de FAs con otros grupos en los lípidos más complejos. Otro enlace químico, que ocurre con mucha menos frecuencia en los lípidos biológicos que involucran FAs, es el enlace éter ( $\text{R}'\text{-O-R}$ ), los enlaces éter son químicamente más estables que los enlaces éster.

La parte de hidrocarburo de una molécula de ácido graso es bastante resistente al ataque químico a menos que estén presentes dobles enlaces carbono-carbono. Los dobles enlaces carbono-carbono pueden reaccionar con el oxígeno en procesos no enzimáticos o en reacciones de oxidación catalizadas enzimáticamente. Este proceso genera una variedad de productos, algunos de los cuales contribuyen al olor rancio en productos cárnicos y vegetales en mal estado. En general, cuanto más insaturado es el ácido graso, más fácilmente se puede oxidar.

#### **1.3.1.4. Fuentes biológicas**

Los FAs se encuentran en los sistemas biológicos como componentes de lípidos más complejos (triacilgliceroles y fosfolípidos) y rara vez como moléculas libres. Los FAs se encuentran en menor o mayor proporción en una gran parte de las fuentes

alimenticias, siendo de particular interés para este trabajo los provenientes del aceite de pescado (EPA y DHA), sobre los cuales se detallará más adelante.

### **Grasas dietéticas esenciales**

La idea de que algunos alimentos contienen compuestos que curan la avitaminosis se remonta a la antigüedad. Por ejemplo, en textos de Hipócrates (400 a.e.c.) y en el Papiro de Eber (~1500 a.e.c.) se recomienda comer hígado para curar la ceguera nocturna, enfermedad que sabemos hoy en día que es causada por una deficiencia de vitamina A (ácido retinoico), la cual está presente en el hígado (149). En el Papiro de Eber también se describen al escorbuto, enfermedad ocasionada por deficiencia de vitamina C (ácido ascórbico) la cual afectaba a marineros durante el período de los grandes viajes debido a que no les era posible consumir frutas ni verduras frescas mientras estaban en altamar. Por su parte, los marineros chinos ya conocían el escorbuto y lo prevenían consumiendo brotes de soja que cultivaban en tinas, los cuales contenían grandes micronutrientes, incluyendo la vitamina C (150).

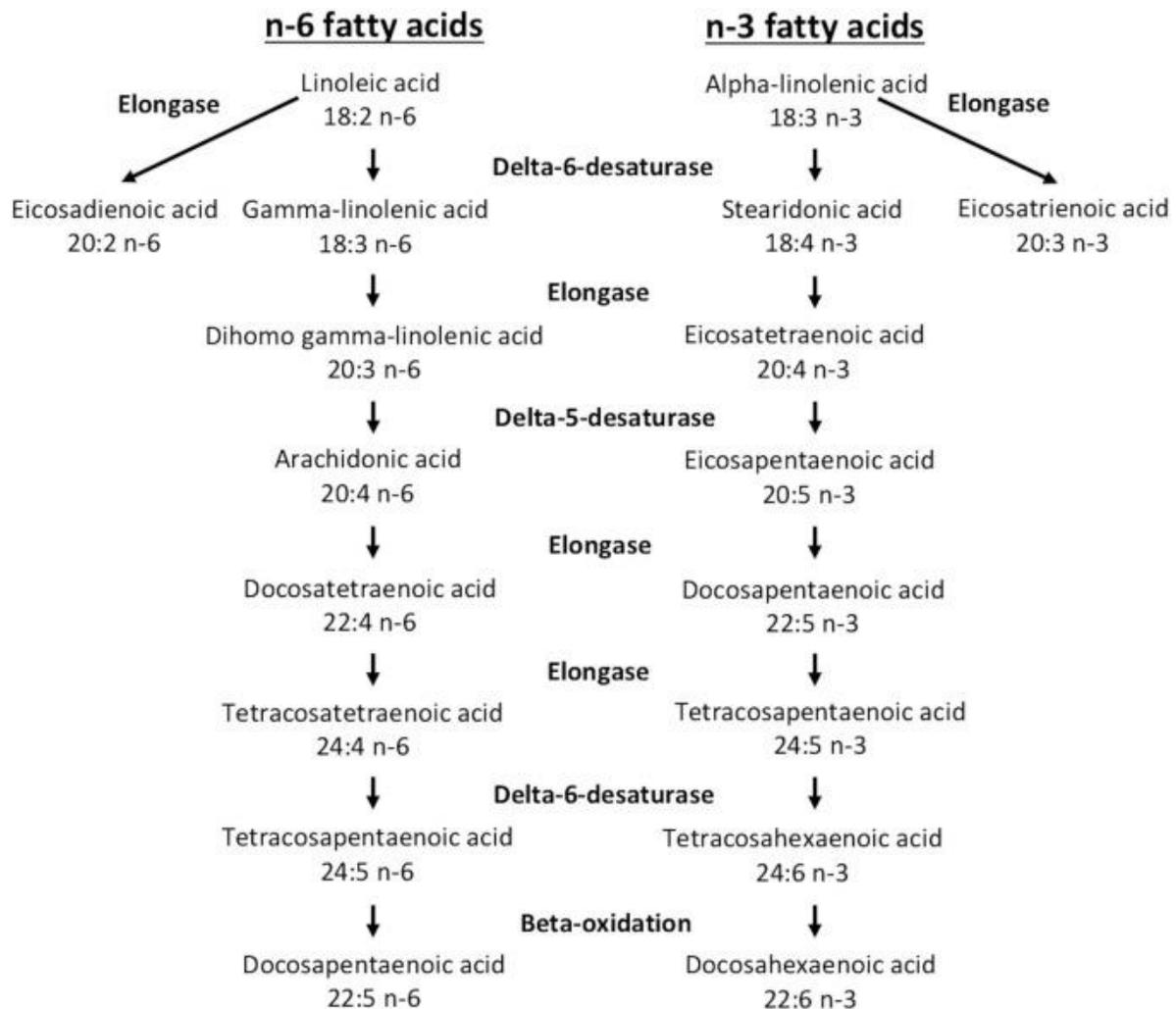
En el siglo XVI el almirante británico Sir Richard Hawkins describió por primera vez el uso de naranjas y limones para tratar a los marineros británicos que tenían escorbuto. Posteriormente, en 1753 el cirujano naval escocés James Lind, conocido por ser el primer médico en realizar un ensayo clínico sistemático, descubrió que el escorbuto se curaba con la ingesta de alimentos cítricos (151). El componente activo de los cítricos se le denominó factor ascorbúutico (relacionado con el escorbuto y el prefijo "a" que significa sin), y cuando finalmente fue descrita su estructura química y aislado en 1935 por Albert Szent-Gyorgi, se le denominó ácido ascórbico (152).

En el siglo XX se fueron identificando distintas moléculas orgánicas esenciales derivadas de las plantas. La mayoría se clasificaron químicamente como aminas porque contenían el elemento nitrógeno y eran consideradas como vitales para la salud humana, ergo el término vitamina (vitamina en inglés "vitamine"; "vital"=vital y "amine"=amina). Más tarde, cuando se descubrió que no todas las vitaminas contenían nitrógeno y, en consecuencia, no eran aminas, se consideró más sencillo eliminar la "e" (vitamin) en lugar de acuñar un nuevo término.

En 1929, George y Mildred Burr observaron que podían inducir un síndrome en ratas de laboratorio a las cuales les habían limitado completamente las grasas de su dieta (153). Las ratas estudiadas mostraron un crecimiento anormal y desarrollaron trastornos de la piel, como lesiones en la cola, caspa, pérdida de cabello y apariencia anormal. Hubo alteraciones en la ovulación en las hembras y en los genitales de los machos. También presentaron sangre en la orina, lo cual sugería que la deficiencia de grasas en la dieta podría provocar daño renal. Al incluir pequeñas cantidades de manteca de cerdo e hígado en la dieta de las ratas estudiadas, el síndrome descrito y observado remitió en su totalidad. Posteriormente, los investigadores probaron FAs específicos y descubrieron que al agregar LA o AA (PUFAs de la serie n-6) en las dietas remitían los síntomas asociados a la deficiencia (153). También se encontró que el ALA (PUFA de la serie n-3) podía restaurar el crecimiento normal pero no mejoraba los trastornos de la piel. La conclusión del estudio fue que estos 3 PUFAs (LA, AA y ALA) no podían ser producidos y por lo tanto eran esenciales, es decir, solo se podían adquirir a través de la dieta.

En la década de 1950, James Mead y colaboradores, describieron la ruta metabólica a seguir para la conversión del LA en AA en humanos, con lo cual se dedujo que el AA no era un ácido graso esencial en la dieta si se proporcionaba suficiente LA. En consecuencia, el AA fue clasificado como un ácido graso no esencial, dejando como esenciales únicamente a LA y ALA. El razonamiento en aquel momento fue que nuestro organismo puede sintetizar AA a partir del LA, pero no puede llevar a cabo el proceso a la inversa. Aún no existe evidencia contundente de que el LA sea necesario si se dispone de suficiente AA. Sin embargo, el LA es más abundante en los alimentos y por lo tanto más fácil de obtener que el AA, lo cual permitiría satisfacer nuestras necesidades dietéticas.

De manera similar, el ALA puede metabolizarse en EPA y DHA (PUFAs de la serie n-3). Sin embargo, la conversión de EPA a DHA ocurre por una vía metabólica diferente, la cual involucra un paso de elongación adicional y como paso final, la eliminación de los dos carbonos agregados en el paso anterior (figura 7).

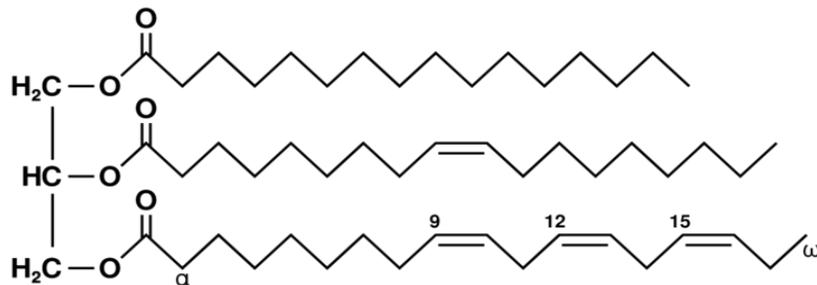


**Figura 7.** Rutas metabólicas para la transformación de los ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico de la dieta en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Tomado de Robichaud et.al. (154)

Actualmente se propone que AA, EPA y DHA son esenciales para el crecimiento y desarrollo adecuado del ser humano, y que el LA y el ALA son sus precursores. Sin embargo, algunos recién nacidos no pueden convertir el ALA en EPA y DHA a la velocidad necesaria para satisfacer los requisitos normales de crecimiento y desarrollo. En consecuencia, estos últimos FAs, particularmente el DHA, son esenciales en la dieta para asegurar un correcto desarrollo neurológico.

## Digestión de los ácidos grasos de la dieta.

La principal fuente de FAs en la dieta son los triacilgliceroles. En los seres humanos, los FAs constituyen una parte importante de la dieta y en algunas ocasiones pueden aportar hasta el 45% de la ingesta calórica total. Los triacilgliceroles consisten en tres moléculas de FAs, cada una unida por un enlace éster a uno de los tres grupos OH de una molécula de glicerol (figura 8).



**Figura 8.** Estructura general de un triglicérido insaturado (C<sub>55</sub>H<sub>98</sub>O<sub>6</sub>). Parte izquierda: glicerol; parte derecha, de arriba abajo: ácido palmítico, ácido oleico, ácido alfa-linolénico. Tomado de Wikipedia (155).

Después de su ingesta, los FAs provenientes de los alimentos entran en contacto con detergentes llamados sales biliares que son secretados por el hígado a través de la vesícula biliar y dispersan la grasa en forma de micelas. Posteriormente son hidrolizados principalmente en el duodeno por la lipasa pancreática. El bioquímico estadounidense FH Mattson estableció en 1964 que esta enzima, altamente específica de los FAs esterificados en las posiciones externas del glicerol (sn-1 y sn-3), cataliza la formación de monoacilgliceroles sn-2 y FAs libres. La velocidad de hidrólisis varía según la longitud de cadena de los FAs, siendo las cadenas cortas hidrolizadas más rápidamente que las cadenas más largas. La totalidad de los FAs liberados serán absorbidos en forma de micelas por el epitelio intestinal, que se formará de nuevo por esterificaciones secuenciales de triacilgliceroles, fosfolípidos y ésteres de colesterol. Estos productos serán transportados en forma de estructuras complejas (quilomicrones) en la linfa (lacteal) y luego, por el canal torácico, en la circulación general hacia el hígado (~30%), tejido adiposo (~30%), y varios órganos (~40%). Por

el contrario, los FAs de cadena corta (<10 carbonos ingeridos principalmente con productos lácteos) son rápidamente absorbidos y transportados directamente ligados a la albúmina por la vena porta hasta el hígado. Además del breve tiempo que tardan en ser absorbidos por el intestino, tienen un valor energético más bajo que los FAs que de mayor longitud. Los FAs más cortos (hasta 6 carbonos) se comportan más bien como carbohidratos simples. Los FAs con una cadena de 6 a 10 carbonos se utilizan principalmente como fuente de energía inmediata sin almacenamiento en el tejido adiposo.

Los triacilgliceroles sintetizados en el hígado a partir de otras fuentes (principalmente carbohidratos) son exportados a los tejidos periféricos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La distribución y el metabolismo de los FAs de 12 y más carbonos varían según su estructura. Los SFAs y MUFAs se utilizan especialmente para el almacenamiento, pudiendo también los primeros ser insaturados a nivel hepático. Los PUFAs de la serie n-3, como el EPA y DHA, se pueden oxidar o incorporar a los fosfolípidos de las membranas celulares. Los precursores de los FAs de la serie n-6, como el LA, se elongarán o desaturarán formando principalmente AA, el cual se puede emplear para conformar fosfolípidos de la membrana plasmática o para la formar eicosanoides de la serie 2 y 4 (PG, TX, y LT).

### **Almacenamiento de ácidos grasos**

Después de la circulación, algunos triacilgliceroles se hidrolizan nuevamente a FAs en el tejido adiposo. Allí se transportan a las células adiposas, donde una vez más se re-sintetizan en triacilgliceroles y se almacenan en forma de gotas hidrofóbicas. El tejido graso o adiposo consiste esencialmente en células en las cuales el interior está ocupado en gran parte por una gota de grasa. Los triacilgliceroles en estas gotas están disponibles para el cuerpo según lo requiera, tal como lo direccionen el conjunto de mensajeros hormonales que aíslan al tejido adiposo.

Varios animales almacenan triacilgliceroles de diferentes maneras. Por ejemplo, en el bacalao, la grasa se almacena en el hígado, mientras que en otros peces se deposita dentro y alrededor de las fibras musculares.

## **Biosíntesis de ácidos grasos**

En los mamíferos, los FAs se sintetizan en las células adiposas y hepáticas a partir de la glucosa. En esencia, los seis carbonos de una molécula de glucosa se oxidan a un par de fragmentos de ácido carboxílico de dos carbonos llamados acetato. El punto de partida para la biosíntesis es un grupo acetato unido químicamente a una molécula de coenzima A (CoA). Entonces comienza el proceso de construcción de la cadena de acilo de un ácido graso mediante la adición química secuencial de fragmentos de dos carbonos del acetato de CoA para generar, por ejemplo, el palmitato de ácido graso saturado de 16 carbonos. Este proceso es catalizado por un grupo de enzimas conocidas como sintetisas de acil CoA. La elongación de la cadena carbonada del palmitato y la introducción de dobles enlaces carbono-carbono se llevan a cabo posteriormente por otros sistemas enzimáticos. El proceso general es básicamente el mismo en organismos que van desde bacterias hasta humanos.

### **1.3.5. Derivados de los ácidos grasos**

#### **Triacilgliceroles**

Estos principales lípidos dietéticos son químicamente triésteres de glicerol. En la actualidad se les sigue mal llamando triglicéridos, pero ese término fue descartado desde 1976 cuando las autoridades químicas internacionales decidieron nuevas reglas (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada y Unión Internacional de Bioquímica). Su estructura fue establecida por primera vez en 1823 por Chevreul, el cual fue el primero en demostrar que los aceites y las grasas están formados por tres FAs acoplados a una molécula de glicerol mediante enlaces éster. Berthelot, 30 años después, confirmó ese importante descubrimiento en su tesis de doctorado (1854), la cual estuvo enteramente dedicada a la estructura y síntesis de las grasas. Ambos descubrimientos se convirtieron en la base de la química analítica, la síntesis bioquímica y la lipoquímica.

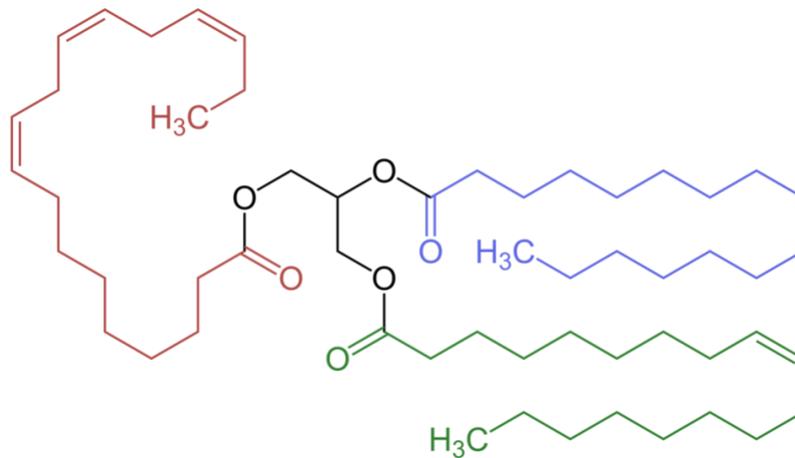
Originalmente, los químicos habían considerado que las moléculas de triacilglicerol contenían solo un tipo de ácido graso. Sin embargo, con el desarrollo de nuevos métodos analíticos, el químico alemán TP Hilditch demostró en 1964 que los aceites y grasas naturales generalmente estaban hechos de moléculas mixtas de triacilglicerol,

con dos o tres tipos de FAs diferentes, saturados o insaturados. En la actualidad sabemos que cada aceite o cada grasa puede contener, gracias a un gran número de combinaciones de FAs, una gran diversidad de especies moleculares. Se ha estimado que el número observado de estas especies llega a 200 en la grasa de la leche. En realidad, con un número dado de FAs, el número de especies moleculares de triacilglicerol observado en las grasas naturales es mucho menor que el número de combinaciones teóricamente posibles.

Metabólica y mecánicamente, es más eficiente almacenar energía en forma de triacilgliceroles que en forma de hidratos de carbono o proteínas. Nuestro organismo tiene una capacidad limitada para almacenar glucógeno como reserva de glucosa, por lo que cuando hay abundancia de hidratos de carbono en la dieta, el exceso se almacenará en forma de grasa en el tejido adiposo. Como lo han dejado ver algunos casos de obesidad extrema en humanos y en otros mamíferos manipulados genéticamente, la capacidad para almacenar el exceso de energía en forma de triacilgliceroles en el tejido graso parece ser enorme. Aunque los FAs causan cambios de pH y pueden ser tóxicos para las membranas, nuestro metabolismo ha evolucionado para mantener los FAs unidos a otros FAs.

### **Estructura**

Los triacilgliceroles son el principal medio de almacenamiento de FAs en los sistemas biológicos. Un ejemplo de un triacilglicerol típico es la triestearina. Debido a que esta molécula contiene solo un tipo de FAs, se la denomina triacilglicerol simple. Sin embargo, casi todas las moléculas de triacilgliceroles naturales contienen más de un tipo de ácido graso; cuando dos o más en una molécula dada son diferentes, se llama triacilglicerol mixto (figura 9). Para cualquier combinación específica de tres FAs, son posibles tres moléculas diferentes, dependiendo de cuál de los tres FAs esté unido al carbono central del glicerol. Teniendo en cuenta la cantidad de SFAs, MUFAs y PUFAs, es evidente que existen diversos tipos de triacilgliceroles.



**Figura 9.** Ejemplo de un triglicérido mixto con tres ácidos grasos diferentes. Un ácido graso está saturado (color azul), otro contiene un doble enlace dentro de la cadena de carbono (color verde). El tercer ácido graso (un ácido graso poliinsaturado, color en rojo) contiene tres enlaces dobles dentro de la cadena de carbono. Todos los dobles enlaces carbono-carbono que se muestran son isómeros cis.

### Propiedades físicas

Los triacilgliceroles son sustancias hidrofóbicas que son solubles solo en algunos solventes orgánicos. A diferencia de muchos otros tipos de lípidos complejos, no poseen cargas eléctricas y, por lo tanto, se denominan lípidos neutros. La estructura molecular de algunos triacilgliceroles que se han estudiado en cristales indica que las cadenas de acilo en los carbonos 1 y 2 del glicerol, junto con los carbonos 1 y 2 del glicerol mismo, forman una línea recta. El carbono 3 se proyecta en ángulo recto con respecto a esta línea, pero la cadena de acilo en su glicerol se pliega en el carbono carboxilo para colocarse junto a la cadena de acilo en el carbono 1. Las moléculas de triglicéridos se parecen mucho a un diapasón y, cuando se juntan, producen cristales en capas.

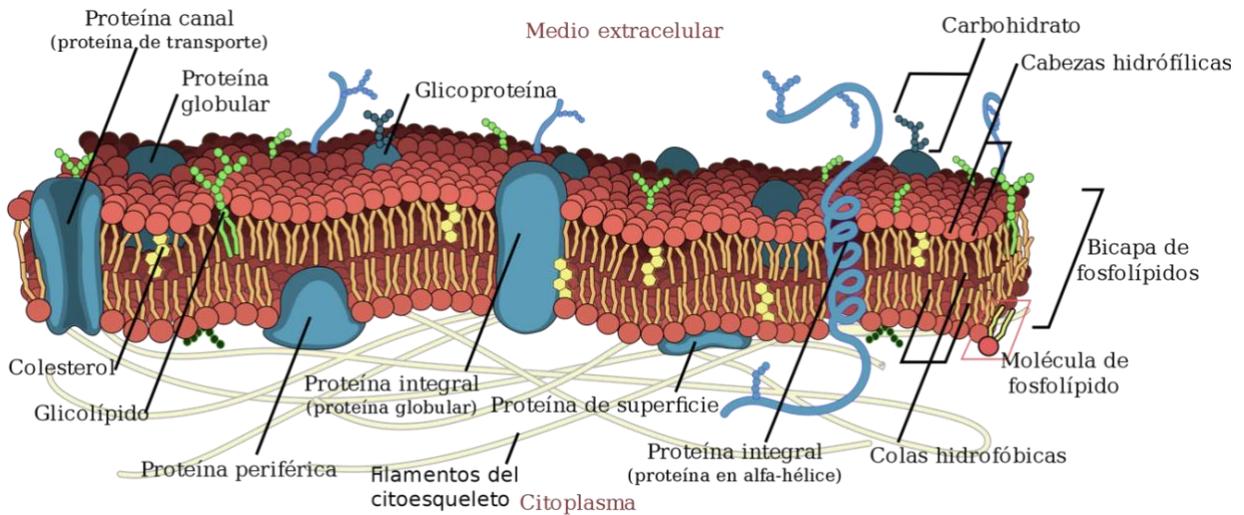
Las temperaturas de fusión de los triacilgliceroles mixtos son aproximadamente un promedio de las temperaturas de fusión de sus FAs constituyentes. En los triacilgliceroles simples, las temperaturas de fusión aumentan al aumentar la longitud de la cadena de acilo, pero disminuyen al aumentar el número de dobles enlaces. Los triacilgliceroles fundidos son generalmente aceites bastante viscosos. Desde el punto

de vista fisiológico, es importante que la mayoría de los triacilgliceroles almacenados sean fluidos a la temperatura corporal para permitir su rápida movilización como fuente de energía. La liquidez también es importante ya que las grasas almacenadas subcutáneas cumplen una función aislante que no debe interferir con la movilidad del organismo y sus partes.

### **Lípidos de la membrana biológica**

Las tres clases principales de lípidos que forman la matriz bicapa de las membranas biológicas son los glicerofosfolípidos, los esfingolípidos y los esteroides (principalmente colesterol). La característica más importante de las moléculas de los tres primeros grupos es su estructura anfipática: regiones hidrofílicas (polares) e hidrofóbicas (no polares) bien definidas. Generalmente, su forma es alargada con un extremo hidrofílico o una cabeza unida a un resto hidrofóbico por una región intermedia corta de polaridad intermedia. Debido a la segregación de polaridad y no polaridad, las moléculas anfipáticas en cualquier solvente formarán espontáneamente agregados que minimizarán los contactos energéticamente desfavorables y maximizarán los contactos favorables con el solvente. La disposición molecular del agregado depende del solvente y los detalles de la estructura anfipática del lípido. Aunque el coeficiente por su solo, solo se alinea a la estructura.

Los FAs de la membrana forman estructuras laminares topológicamente cerradas. Las cabezas polares de las moléculas componentes forman las dos caras de la lámina, mientras que los restos hidrofóbicos forman su interior, por lo que cada lámina tiene, dos moléculas de espesor, con el eje longitudinal de las moléculas componentes perpendicular al plano de la bicapa (figura 10).



**Figura 10.** Modelo mosaico fluido de la bicapa de la membrana plasmática. Tomado de Wikipedia (156).

## Fosfolípidos

Los lípidos de esta clase son los más abundantes en las membranas biológicas. En los glicerofosfolípidos, los FAs se unen mediante un éster de oxígeno a los carbonos 1 y 2 del glicerol, la columna vertebral de la molécula. El fosfato está unido a éster al carbono 3, mientras que cualquiera de varios sustituyentes posibles está unido también al fosfato. Los glicerofosfolípidos son anfipáticos: el glicerol y el fosfato forman el extremo polar de la molécula, mientras que las cadenas hidrocarbonadas forman el extremo no polar. Aunque los FAs pueden ser cualquiera de los comunes en los sistemas biológicos, normalmente los que están unidos al carbono 1 están saturados y los que están unidos al carbono 2 son insaturados. Las diversas combinaciones de dos FAs dan lugar a muchas moléculas diferentes que llevan el mismo grupo sustituyente. Dado que esto es cierto para cada grupo principal, hay en total alrededor de mil tipos posibles de glicerofosfolípidos. La gran mayoría se encuentran en las membranas biológicas.

Desde el punto de vista de las propiedades físicas, la mayor diferencia entre varias moléculas radica en el sustituyente particular. Esto se debe en parte a los diferentes tamaños de los distintos tipos y en parte a las diferencias en sus cargas eléctricas. Las fosfatidilcolinas y las fosfatidiletanolaminas son zwitteriónicas, lo que significa que tienen una carga negativa y una positiva en el grupo sustituyente. El ácido fosfático,

la fosfatidilserina y el fosfatidilinositol tienen una carga neta negativa. Las diferencias en la composición de FAs también contribuyen a las diferencias en las propiedades físicas de una serie de moléculas con el mismo sustituyente. En presencia de un exceso de agua, las moléculas forman agregados con una variedad de geometrías, la más común de las cuales es la bicapa.

En las bicapas los glicerofosfolípidos y la esfingomielina, pueden estar en uno de dos estados, gel o líquido cristalino. En el estado de gel sólido, las moléculas lipídicas en cada mitad de la bicapa están dispuestas en una red bidimensional, con sus dos cadenas de acilo en forma extendida. Con la aplicación de calor, el gel se convierte en el estado líquido-cristalino a alguna temperatura característica de la mezcla de lípidos. En este estado, las moléculas de cada mitad de la bicapa permanecen en una red bidimensional bastante regular, pero son libres de girar alrededor de sus ejes longitudinales y deslizarse lateralmente a través de la capa. Estos movimientos le dan a la bicapa un comportamiento casi líquido que es característico de las bicapas en todas las membranas biológicas.

### **1.3.3. Funciones biológicas de los lípidos**

La mayoría de los lípidos en los sistemas biológicos funcionan como fuente de energía metabólica almacenada o como matrices estructurales y barreras de permeabilidad en las membranas biológicas. Cantidades muy pequeñas de lípidos especiales actúan como mensajeros intracelulares y extracelulares, como hormonas y feromonas. Los lípidos anfipáticos, las moléculas que permiten que las membranas formen compartimentos, debieron estar entre los primordios de las células.

### **1.3.6. Fuente de energía celular**

#### **Transporte de los ácidos grasos**

El cirujano italiano G. Aselli observó en 1622 por primera vez la presencia de una linfa lechosa posterior a la ingesta de una comida grasosa. En sangre, la primera descripción de lípidos unidos a proteínas se realizó en Alemania 1901 por J. Nerking. Todos los trabajos posteriores en este campo surgieron del descubrimiento fundamental en 1929 de un complejo de lipoproteínas séricas por parte del médico y

bioquímico francés M. Macheboeuf. Este complejo contenía 59 % de proteínas y 41 % de lípidos, incluidos 23 % de fosfolípidos y 18 % de colesterol; corresponde a lo que actualmente se denomina lipoproteína de alta densidad (HDL). Posteriormente con la ultracentrifugación fue posible realizar descripción de cinco tipos principales de lipoproteínas que intervienen en el transporte de lípidos en el plasma humano.

Desde un punto de vista estructural, las lipoproteínas son partículas globulares de alto peso molecular formada por una monocapa de fosfolípidos y colesterol y un núcleo que contiene lípidos no polares (triacilglicérolos y ésteres de colesterol) y estructuradas en apoproteínas. Tienen moléculas que se utilizan para el reconocimiento de lipoproteínas por parte de enzimas y receptores específicos; además, determinan la función y el destino metabólico de la lipoproteína en particular.

Las lipoproteínas más importantes son las siguientes:

- Los quilomicrones son sintetizados por el intestino. Tienen un diámetro variable de 800 a 5000 Å y una densidad de 0,93 y están compuestas por aproximadamente un 86% de triacilglicérolos, un 3% de ésteres de colesterol, un 2% de colesterol, un 7% de fosfolípidos y un 2% de proteínas.
- Las VLDL son sintetizadas y secretadas por el hígado. Tienen un diámetro que varía de 300 a 700 Å y una densidad de 0,95 a 1,010, y están compuestas por aproximadamente un 55% de triacilglicérolos, un 12% de ésteres de colesterol, un 7% de colesterol, un 18% de fosfolípidos y un 8% de proteínas.
- Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) se originan a partir de las VLDL. Su tamaño y densidad son intermedios entre los de las VLDL y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por ejemplo, de 270 a 300 Å y de 1,008 a 1,019, respectivamente. Contienen aproximadamente un 23% de triacilglicérolos, un 29% de ésteres de colesterol, un 9% de colesterol, un 19% de fosfolípidos y un 19% de proteínas. Las LDL, descubiertas en 1950 por JL Oncley, tienen su origen en la IDL. El tamaño de los ésteres de colesterol es de aproximadamente 220 a 272 Å y su densidad varía entre 1,019 y 1,060. Contienen aproximadamente un 6% de triacilglicérolos, un 42% de ésteres de colesterol, un 8 % de colesterol, un 22% de fosfolípidos y un 22% de proteínas.

- Las HDL son secretadas por el hígado. Se han descrito varias formas según su densidad creciente. Los fosfolípidos son sus principales componentes lipídicos. Los más pesados tienen un tamaño de 70 a 90 Å y una densidad de 1,125 a 1,210 y contienen aproximadamente un 3% de triacilgliceroles, un 13% de ésteres de colesterol, un 4% de colesterol, un 25% de fosfolípidos y un 55% de proteínas.

El metabolismo de las lipoproteínas y su papel en el transporte de lípidos (FAs y colesterol) es complejo y se basa en la función de varios receptores y enzimas. Para simplificar, este metabolismo puede dividirse en tres partes: la vía exógena (desde el intestino hacia otros tejidos), la vía endógena (desde el hígado hacia otros tejidos) y el transporte inverso del colesterol (desde los tejidos hacia el hígado).

### **Vía exógena**

Su función es llevar los lípidos de la dieta desde el intestino a los tejidos periféricos para la producción de energía, el almacenamiento o la biosíntesis de nuevas moléculas. Los lípidos de la dieta se hidrolizan principalmente en la luz del intestino delgado, son absorbidos por las células epiteliales intestinales que los reconstituyen en quilomicrones, posteriormente se secretan en la linfa y se exportan a la circulación sanguínea. Los FAs libres formados por la hidrólisis de triacilgliceroles a nivel de vasos, músculos y tejido adiposo serán posteriormente almacenados o utilizados directamente para la producción de energía. Debido a que solo se hidrolizan los triacilgliceroles, los remanentes de quilomicrones se enriquecerán en ésteres de colesterol. Estos restos serán recogidos por el hígado, a través de receptores compartidos con lipoproteínas de baja densidad (LDL).

### **Vía endógena**

Horas después de una comida, las VLDL que transportan los lípidos sintetizados por el hígado satisfacen los requerimientos de FAs de los tejidos periféricos. Los triacilgliceroles de estas VLDL se hidrolizarán en los capilares y los FAs liberados serán absorbidos por los tejidos y utilizados como fuente de energía. Los triacilgliceroles que quedan en los residuos de VLDL, IDL, también se hidrolizarán en el hígado, dando lugar a LDL fuertemente enriquecidas en ésteres de colesterol y

colesterol. Al mismo tiempo, se han descrito muchos intercambios y transformaciones de lípidos entre varias clases de lipoproteínas (intercambios de ésteres de colesterol con triacilgliceroles e interesterificación de colesterol entre HDL, quilomicrones o IDL). El LDL desaparecerá lentamente de la circulación en el hígado, luego del reconocimiento por parte de receptores específicos. Su vida media promedio es normalmente de unos 3 días. Las principales funciones de las HDL es transportar al colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado (transporte inverso de colesterol). De hecho, las HDL captan colesterol y ésteres de colesterol de otras lipoproteínas, tejidos esteroideogénicos, riñones, intestinos y macrófagos mediante endocitosis mediada por receptores. El colesterol se esterificará, lo que dará lugar a intercambios con triacilgliceroles contenidos en otras HDL y también a transferencias hacia LDL y VLDL, lipoproteínas que serán devueltas al hígado. En el hígado, el colesterol se transformará en ácidos biliares excretados en el líquido biliar. En los tejidos esteroideogénicos el colesterol se transformará en hormonas esteroideas, y en la piel será el precursor de la vitamina D. Es importante mencionar que la elevación del nivel de colesterol que proviene de la dieta o la circulación en el hígado inhibe la síntesis endógena de esta molécula.

### **Almacenamiento de triglicéridos en las células adiposas**

En animales superiores y humanos, el tejido adiposo está ampliamente distribuido por todo el cuerpo, principalmente debajo de la piel, alrededor de los vasos sanguíneos profundos y en la cavidad abdominal y en asociación con todos los órganos y músculos. Los peces óseos tienen tejido adiposo distribuido principalmente entre las fibras musculares, pero los tiburones y otros peces cartilaginosos almacenan lípidos principalmente en el hígado. La grasa almacenada en el tejido adiposo proviene de la ingesta dietética de grasas o carbohidratos en exceso de los requerimientos energéticos del organismo. Un exceso de 1 gramo de triglicéridos en la dieta se almacena como 1 gramo de grasa y alrededor de 0.3 gramos de carbohidratos en exceso en la dieta se almacenan como triglicéridos. El proceso inverso, la conversión de grasa en carbohidratos, es metabólicamente imposible en el humano.

El exceso de triacilglicérolos se entrega al tejido adiposo mediante lipoproteínas en la sangre. Allí los triglicéridos se hidrolizan a FAs libres y glicerol por acción de la enzima lipoproteína lipasa. La apoproteína C-II activa esta enzima, al igual que las cantidades de insulina que circulan en la sangre tras la ingestión de alimentos. Los FAs libres liberados luego son absorbidos por las células adiposas y resintetizados en triglicéridos, que se acumulan en forma de una gota de grasa en cada célula adiposa.

### **Movilización de los ácidos grasos**

Cuando el cuerpo requiere energía los FAs se liberan de los adipocitos y se movilizan para su uso. El proceso comienza cuando aumentan los niveles de glucagón y adrenalina en la sangre y estas hormonas se unen a receptores específicos en la superficie de las células adiposas. Esta acción vinculante inicia una cascada de reacciones en la célula que resulta en la activación de una lipasa que hidroliza los triacilglicérolos para producir FAs libres. Estos FAs se liberan en el sistema circulatorio y se entregan al músculo esquelético y cardíaco, así como al hígado. En la sangre, los FAs están unidos a la albúmina sérica; en el tejido muscular son captados por las células y oxidados a bióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y agua para producir energía.

El hígado absorbe una gran fracción de los FAs, en donde se re-sintetizan en triacilglicérolos y se transportan en lipoproteínas VLDL al músculo y otros tejidos. Una fracción también se convierte en moléculas llamadas cuerpos cetónicos que se exportan a través de la circulación a los tejidos periféricos, donde se metabolizan para producir energía.

### **Oxidación de los ácidos grasos**

Dentro de la célula muscular, los FAs libres se convierten en un tioéster, una molécula llamada aceti-CoA. La oxidación de los tioésteres de FAs-CoA tiene lugar en las mitocondrias. La mayoría de las células poseen múltiples mitocondrias que están rodeada por un sistema de doble membrana que limita un espacio interior llamado matriz. En la matriz se encuentran las enzimas que convierten los tioésteres de FAs-CoA en acetil-CoA y posteriormente en  $\text{CO}_2$  y agua para formar trifosfato de adenosina (ATP). El proceso consta de cuatro pasos:

El primer paso es el transporte del ácido graso unido a CoA (acil-CoA) a través de la más interna de las dos membranas mitocondriales. La membrana exterior es muy porosa, por lo que los la acil-CoA la atraviesan libremente. La membrana interna impermeable es un asunto diferente; aquí las cadenas de FAs se transportan de la siguiente manera. En el lado citoplasmático de la membrana, una enzima cataliza la transferencia del ácido graso de acil-CoA a una molécula de carnitina, un hidroxiaminoácido. El éster de carnitina es transportado a través de la membrana por una proteína transferasa ubicada en la membrana y, en el lado de la matriz, una segunda enzima cataliza la transferencia del ácido graso de la carnitina de regreso a la CoA para formar acil-CoA. La carnitina que se vuelve a formar por la pérdida del ácido graso adherido se transfiere nuevamente al lado citoplasmático de la membrana mitocondrial para ser reutilizada. La transferencia de un ácido graso desde el citoplasma a la matriz mitocondrial ocurre sin la transferencia de la propia CoA de un compartimento a otro. No se genera ni consume energía en este proceso de transporte, aunque se requiere energía para la formación inicial del tioéster de acil-CoA en el citoplasma.

El segundo paso es la oxidación del ácido graso a un conjunto de fragmentos de acetato de dos carbonos con enlaces tioéster a CoA llamados acetil-CoA. Esta serie de reacciones, conocida como  $\beta$ -oxidación, tiene lugar en la matriz de la mitocondria. Dado que la mayoría de los FAs tienen un número par de carbonos, el número de fragmentos de acetil-CoA derivados de un ácido graso específico es igual a la mitad del número de carbonos en la cadena de acilo. Por ejemplo, el ácido palmítico (16:0) produce ocho tioésteres de acetil-CoA. En el caso de FAs no ramificados raros con un número impar de carbonos, se forma un éster de CoA de tres carbonos, así como los tioésteres de acetil-CoA de dos carbonos. Por lo tanto, un ácido C17 produce siete acetilos y un tioéster de CoA de tres carbonos. La energía en los sucesivos pasos de oxidación se conserva por reducción química de moléculas que posteriormente pueden usarse para formar ATP.

Los residuos de dos carbonos de acetil-CoA se oxidan a  $\text{CO}_2$  y agua, con conservación de la energía química en forma de  $\text{FADH}_2$  y  $\text{NADH}$ . Este proceso se lleva a cabo en una serie de nueve reacciones catalizadas enzimáticamente en el espacio de la matriz

mitocondrial. Las reacciones forman un ciclo cerrado, a menudo llamado ácido cítrico, ácido tricarbóxico o ciclo de Krebs.

La etapa final es la conversión de la energía química en NADH y FADH<sub>2</sub> formada en los pasos segundo y tercero en ATP mediante un proceso conocido como síntesis de ATP. Todas las enzimas participantes están ubicadas dentro de la membrana interna mitocondrial, excepto una, que está atrapada en el espacio entre las membranas interna y externa. Para que el proceso produzca ATP, la membrana interna debe ser impermeable a los iones de hidrógeno (H<sup>+</sup>). En el curso de la síntesis de ATP, las moléculas de NADH y FADH<sub>2</sub> se someten a una serie de reacciones de oxidación-reducción que ceden estos electrones al primer miembro de la cadena de reacción. Luego, los electrones pasan por la serie de reacciones de oxidación-reducción y en la última reacción reducen el oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) a agua (H<sub>2</sub>O). Esta parte de la cadena respiratoria se llama transporte de electrones.

La energía química disponible en estas reacciones de transferencia de electrones se conserva bombeando H<sup>+</sup> a través de la membrana interna mitocondrial desde la matriz hasta el espacio intermembranal. Esencialmente se crea una batería eléctrica, con el citoplasma actuando como el polo positivo y la matriz mitocondrial como el polo negativo. El efecto neto del transporte de electrones es, por lo tanto, convertir la energía química de oxidación en energía eléctrica de la "batería" transmembrana. La energía almacenada en esta batería se utiliza a su vez para generar ATP a partir de adenosín difosfato (ADP) y fosfato inorgánico por la acción de una enzima compleja llamada ATP sintasa, también ubicada en la membrana mitocondrial interna.

### **Regulación de la oxidación de ácidos grasos**

La tasa de utilización de acetil-CoA, el producto de la β-oxidación y la disponibilidad de FAs libres son los factores determinantes que controlan la oxidación de FAs. Las concentraciones de FAs libres en la sangre están reguladas por hormonas, estimulando el glucagón e inhibiendo la liberación de FAs del tejido adiposo. La utilización de acetil-CoA en el músculo depende de la actividad del ciclo del ácido cítrico y de la síntesis de ATP, cuyas tasas a su vez reflejan la demanda de ATP.

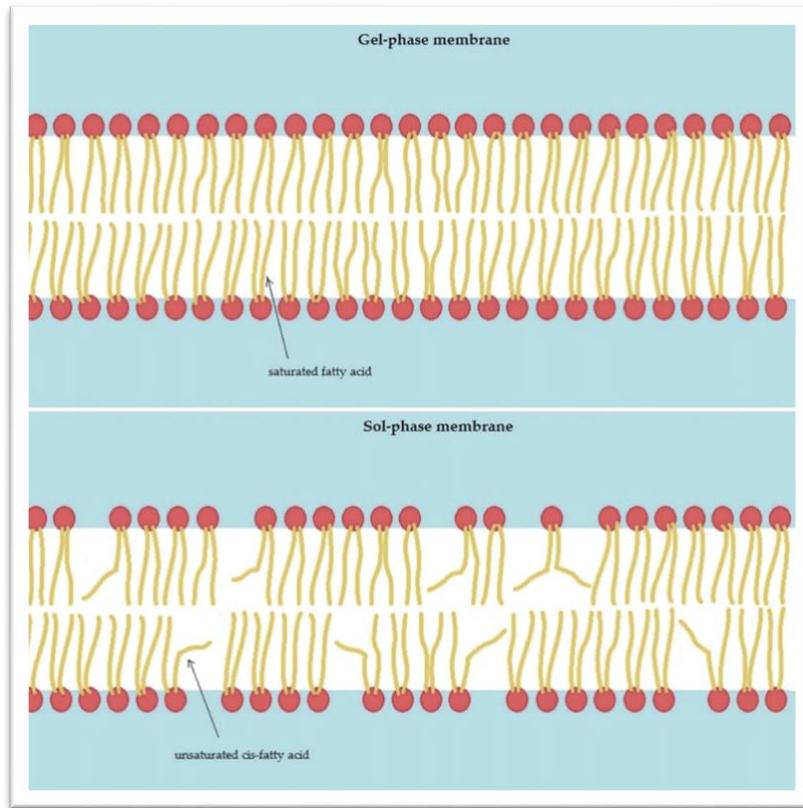
En el hígado, el metabolismo de los FAs libres refleja el estado metabólico del organismo. En animales alimentados adecuadamente, el hígado convierte el exceso de carbohidratos en FAs, mientras que en animales que tienen ayuno prolongado la oxidación de FAs es la actividad predominante, junto con la formación de cuerpos cetónicos.

### **1.3.7. La membrana biológica**

Las membranas plasmáticas se conforman bicapas de fosfolípidos y contienen compuestos lipídicos como vitamina E y colesterol, también proteínas con sectores hidrofóbicos. Hay diversos tipos de proteínas celulares, incluidas proteínas estructurales, enzimas que catalizan reacciones bioquímicas o metabólicas, receptores y proteínas de transporte. Todas estas proteínas cumplen funciones específicas en las membranas. Las membranas plasmáticas tienen funciones dinámicas, como es el caso de las proteínas de transporte que funcionan trayendo nutrientes a la célula y enviando desechos o productos útiles al espacio extracelular. La naturaleza de los FAs de los fosfolípidos determina si las membranas son más rígidas o fluidas. Si hay SFAs de cadena larga en los fosfolípidos las membranas serán menos fluidas a la temperatura corporal (36.5C). Por el contrario, si hay un MUFAs, aumentara la fluidez, siendo aún más fluida con la presencia de PUFAs. La forma que poseen los PUFAs permite que los fosfolípidos tengan mayor movilidad lateral mientras que las cadenas lineales de SFAs o TFAs insaturados hacen que los fosfolípidos se apilen de forma más próxima y las membranas sean más rígidas. Los SFAs a menudo se asocian con esfingolípidos, mientras que los PUFAs de cadena larga se asocian más a menudo con fosfolípidos, mientras los MUFAs son abundantes en ambos.

La fluidez se refiere a cómo las moléculas pueden moverse de forma lateral en la membrana. El modelo de mosaico fluido de la estructura de la membrana propone que varios componentes de la membrana están embebidos en la membrana plasmática y se mueven en esta capa fluida (figura 11). Debido a su naturaleza dinámica, es esencial que las membranas permanezcan fluidas, pero el exceso de fluidez puede ser contraproducente. Las células del cuerpo regulan la fluidez de las membranas controlando los FAs utilizados en los fosfolípidos, así como cambiando los tipos de

fosfolípidos utilizados y con el contenido de colesterol. El trigo cultivado en un clima frío tendrá una mayor proporción de FAs insaturados a saturados que la misma variedad de trigo cultivado en un clima más cálido. Incluso dentro de los animales de sangre caliente puede haber diferencias de un tejido a otro en respuesta a las fluctuaciones de temperatura.



**Figura 11.** Diferente fluidez de las membranas celulares dependiendo de la saturación de ácidos grasos: ácidos grasos saturados formando membrana viscosa (arriba), ácidos grasos cis insaturados formando membrana fluida (abajo). Tomado de Nagy et. al. (157).

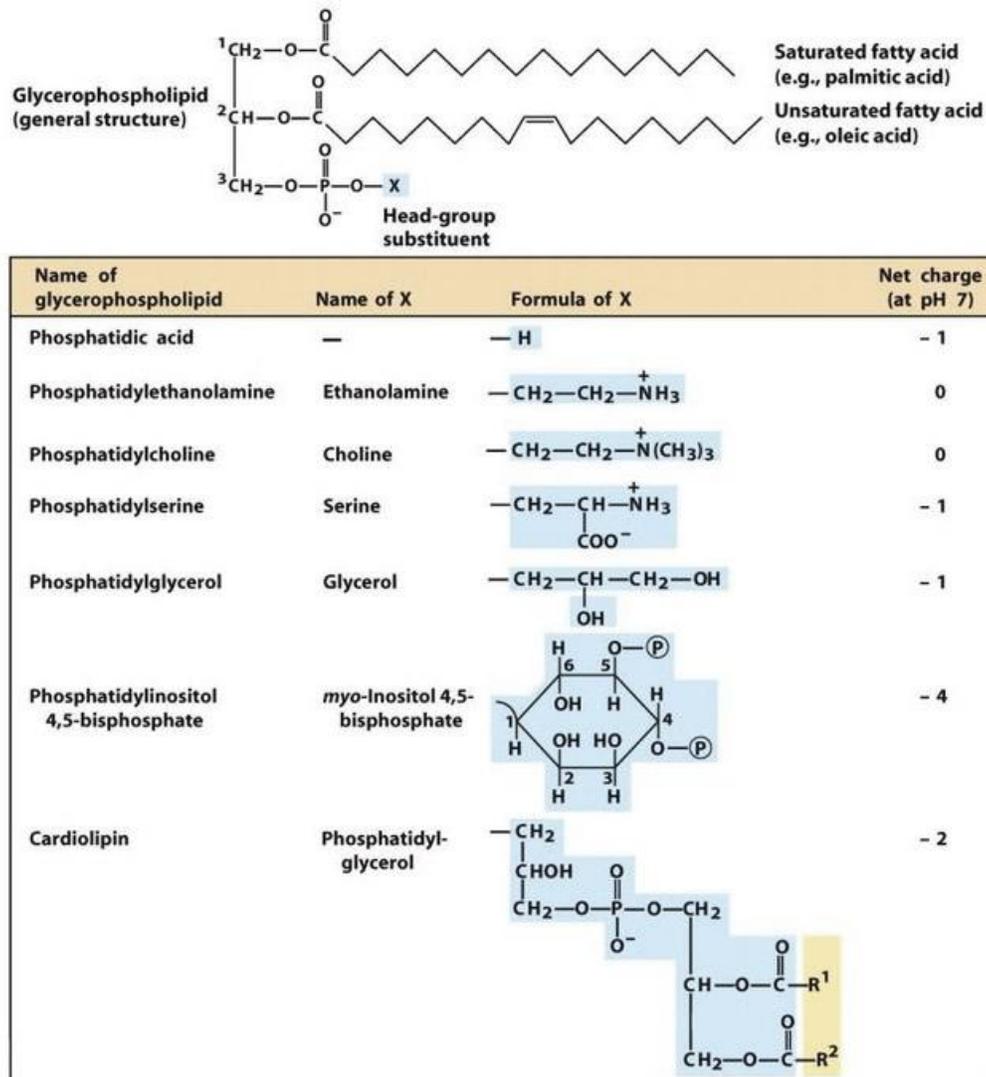
Un avance en la comprensión de la membrana fosfolipídica es la idea de las balsas lipídicas. Una balsa de lípidos es un conjunto dinámico de lípidos que consta principalmente de colesterol, fosfolípidos y esfingolípidos en la superficie exterior de la membrana bicapa de las células. No es seguro si existe una extensión de las

propiedades físicas únicas de las balsas a la capa interna de la membrana, pero parece probable que la haya, aunque la superficie interna tenga diferentes componentes, propiedades y comportamiento. Nuestra comprensión de las balsas de lípidos aún está en estudio, pero estas regiones únicas parecen desempeñar un papel vital en la señalización celular, la entrada de nutrientes, la exportación de productos y desechos y una amplia gama de otras funciones celulares. El colesterol es un componente importante de las balsas lipídicas, aunque su composición depende de cómo se aíslan de las células o de los métodos utilizados para estudiarlas en las membranas. Las balsas se ven generalmente como una entidad ordenada, en fase gel en un mar de fosfolípidos fluidos líquido cristalino. Este último contendría una gran cantidad de fosfolípidos con FAs insaturados y poliinsaturados. El contenido de colesterol de las membranas celulares varía ampliamente, con un 20 al 30 por ciento en interfase externa de la membrana plasmática y niveles de menos del 10 por ciento en las membranas de algunos orgánulos, como las nucleares, lisosomales y membranas del retículo endoplásmico. Las balsas de lípidos tienden a estar principalmente en las membranas plasmáticas de las células, donde se encuentra la mayor parte del colesterol y donde tienen lugar la mayor parte de la señalización y los procesos como la endocitosis. Se debe tener en cuenta que las células, y el organismo en su conjunto, tienden a regular los niveles de colesterol en respuesta a la disponibilidad de PUFAs en relación con los MUFAs o SFAs. Una dieta rica en PUFAs generalmente hace que los niveles de colesterol en el torrente sanguíneo sean menores, mientras que la abundancia de SFAs tiende a aumentar los niveles de colesterol en sangre, aunque los mecanismos que controlan los niveles de colesterol en la sangre son complejos y apenas comienzan a comprenderse. Algunas personas experimentan grandes fluctuaciones del colesterol sérico cuando cambian su ingesta de grasas en la dieta, mientras que otras fluctúan de forma muy conservadora.

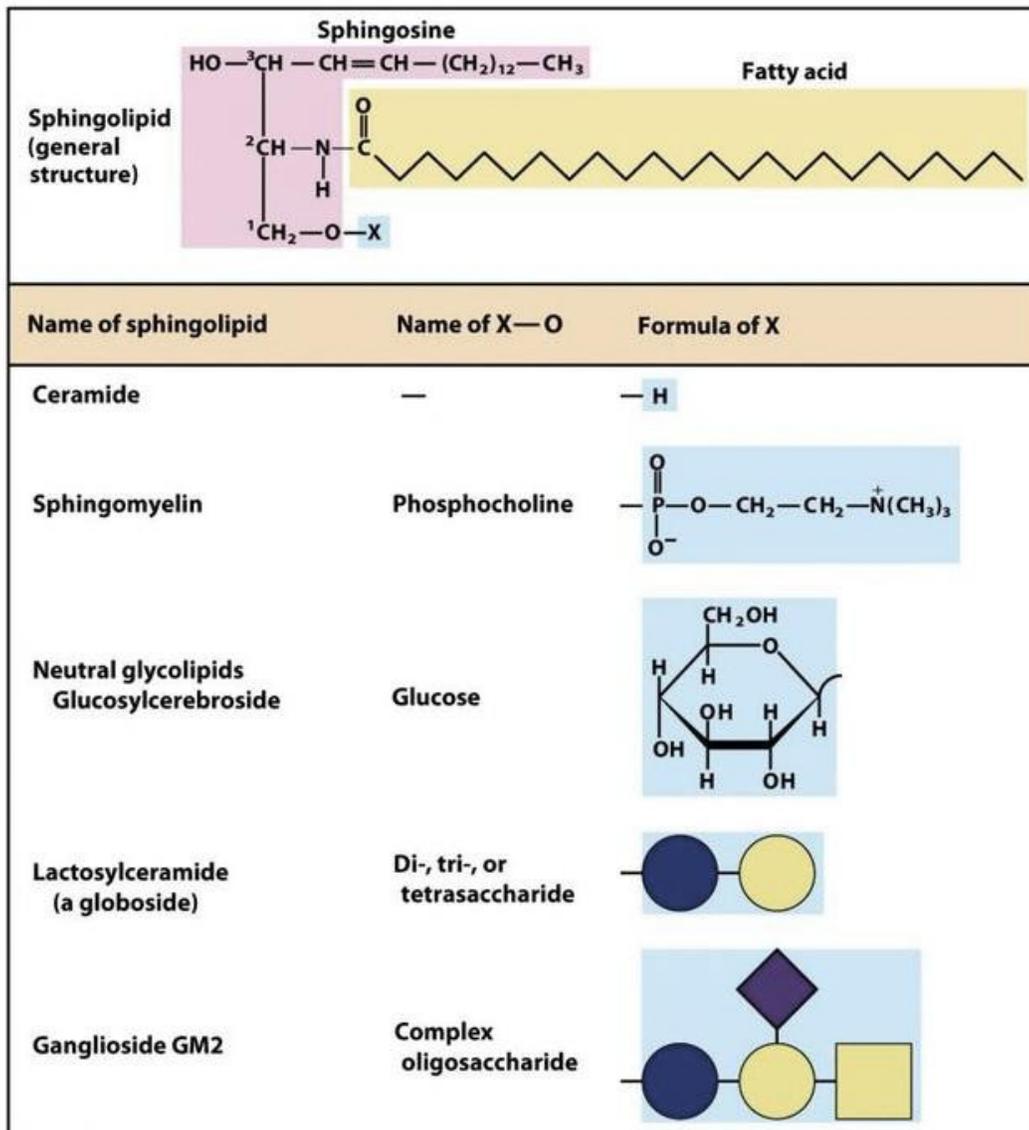
### **Composición de la membrana biológica**

La mayoría de las membranas biológicas contienen una variedad de lípidos, incluidos los diversos glicerofosfolípidos como fosfatidilcolina, -etanolamina, -serina, -inositol y -glicerol, así como esfingomielina y, en algunas membranas, glicoesfingolípidos (figura

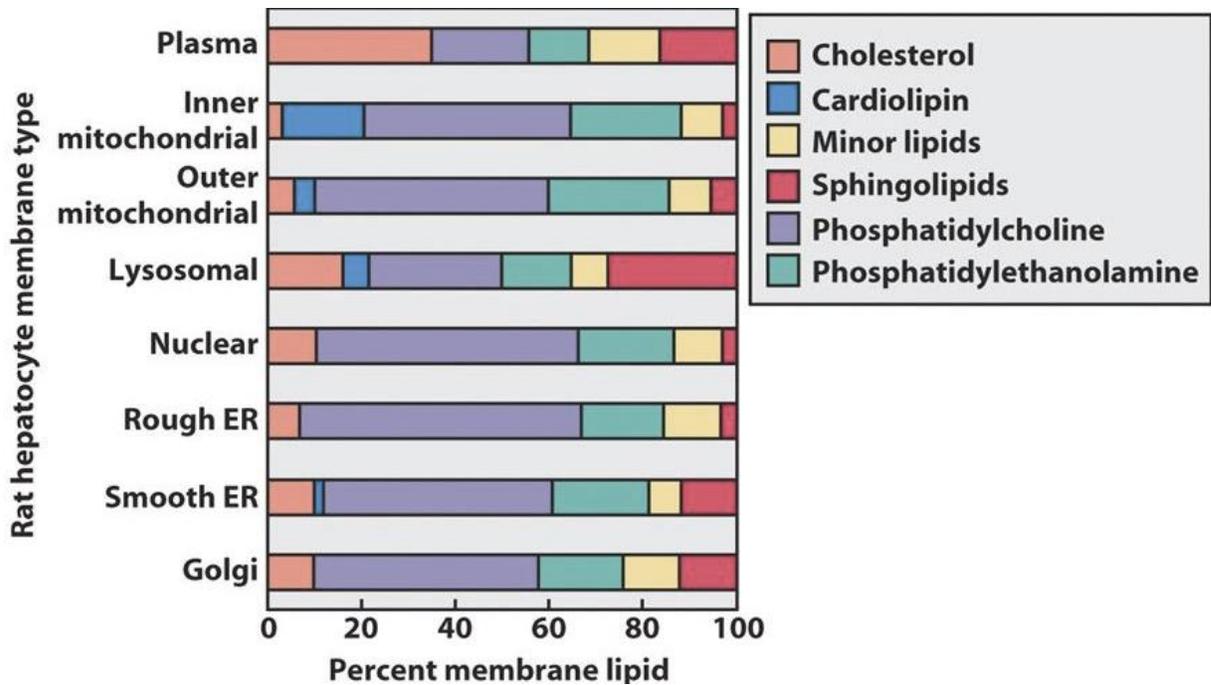
12 y 13). El colesterol, el ergosterol y el fitoesterol son esteroides que se encuentran en muchas membranas. Las cantidades relativas de estos lípidos difieren incluso en el mismo tipo de célula en diferentes organismos. Incluso en una sola célula, las composiciones de lípidos de la membrana plasmática y las membranas de los diversos orgánulos dentro de la célula son diferentes, como se muestra en la figura 14.



**Figura 12.** Glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos comunes son diacilgliceroles unidos a alcoholes del grupo de cabeza a través de un enlace fosfodiéster. El ácido fosfatídico, un fosfomonoéster, es el compuesto original. Cada derivado lleva el nombre del alcohol del grupo principal (X), con el prefijo "fosfatidil-". En la cardiolipina, dos ácidos fosfatídicos comparten un único glicerol (R1 y R2 son grupos acilo graso). Tomado de Lehninger (158).



**Figura 13.** Esfingolípidos. Los primeros tres carbonos en el extremo polar de la esfingosina son análogos a los tres carbonos del glicerol en los glicerofosfolípidos. El grupo amino en C-2 lleva un ácido graso en enlace amida. El ácido graso suele ser saturado o monoinsaturado, con 16, 18, 22 o 24 átomos de carbono. La ceramida es el compuesto original de este grupo. Otros esfingolípidos difieren en el grupo de cabeza polar (X) unido a C-1. Los gangliósidos tienen grupos de cabeza de oligosacáridos muy complejos. Tomado de Lehninger (158).



**Figura 14.** Composición lipídica de la membrana plasmática y las membranas de los orgánulos de un hepatocito de rata. Tomado de Lehninger (158).

### Características físicas de las membranas

Una de las características de las membranas biológicas es el hecho de que tanto las moléculas de lípidos como las de proteínas están en constante movimiento, por lo que puede considerarse un líquido bidimensional en el que los componentes proteicos navegan como barcos. Sin embargo, las moléculas lipídicas de la bicapa siempre están orientadas con sus extremos polares en la superficie y sus partes no polares en la región central de la bicapa. La estructura bicapa tiene así la orientación molecular de un cristal y la fluidez de un líquido. En este estado líquido-cristalino, la energía térmica hace que las moléculas de lípidos y proteínas se difundan lateralmente y también giren alrededor de un eje perpendicular al plano de la membrana. Además, los lípidos ocasionalmente pasan de una cara de la bicapa de la membrana a la otra y se adhieren y se separan de la superficie de la bicapa a velocidades muy lentas.

Aunque estos últimos movimientos están prohibidos para las proteínas intrínsecas, tanto los lípidos como las proteínas pueden exhibir movimientos de balanceo limitados. Dentro de esta mezcla aparentemente aleatoria y dinámica de componentes, existe un

orden considerable en el plano de la membrana. Este orden toma la forma de un “mosaico fluido” de complejos de asociación molecular de lípidos y proteínas en el plano de la membrana. El plano de la membrana biológica está así compartimentado por estructuras de dominio tanto como el espacio tridimensional de la célula está compartimentado por las propias membranas. Los mosaicos de dominio varían en tamaño desde decenas de nanómetros hasta micrómetros y son estables en intervalos de tiempo de nanosegundos a minutos. Además de esta estructura de dominio en el plano, las dos monocapas lipídicas que forman la bicapa de la membrana frecuentemente tienen composiciones diferentes. Esta asimetría, combinada con el hecho de que las proteínas intrínsecas de la membrana no giran alrededor de un eje en el plano de la membrana, convierte a las dos mitades de la bicapa en dominios separados.

### **1.3.8. Los eicosanoides**

#### **Las prostaglandinas**

En la década de 1930, Raphael Kurzok y Charles Lieb demostraron que el semen humano podía relajar o contraer el tejido uterino de mujeres fértiles. Ulf von Euler del Instituto Karolinska en Suecia dedujo que el componente activo se producía en la glándula prostática y de ahí derivó el nombre de prostaglandina (PG). A pesar de la investigación sobre estos compuestos durante los últimos setenta años y el hecho de que el fluido seminal humano tiene concentraciones de PGs de tipo E unas treinta mil veces más altas que cualquier otro fluido corporal, el efecto concreto de las PGs en el líquido seminal sigue siendo un misterio.

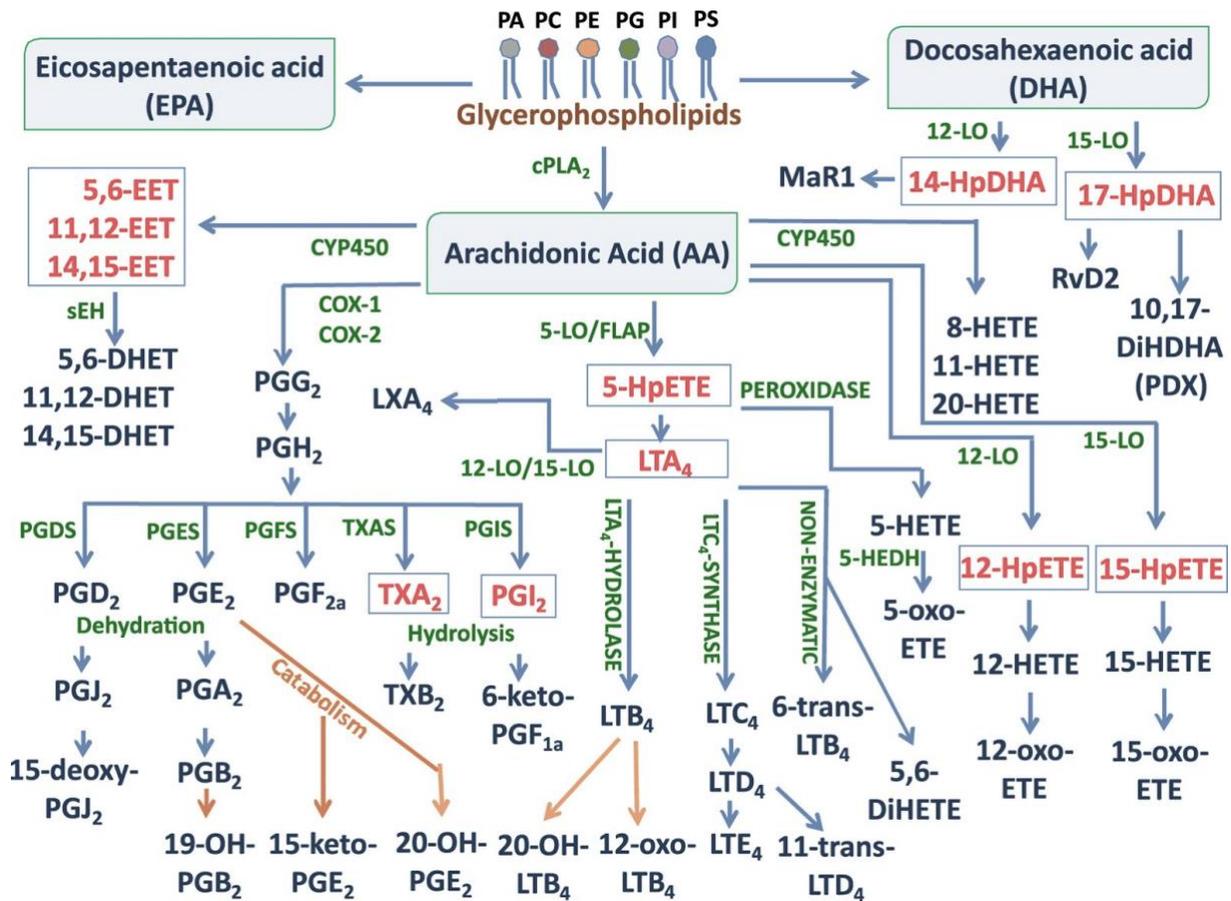
Estudios posteriores demostraron que las PGs se producen en casi todas las células, pero el nombre se mantuvo. En las décadas de 1950 y 1960, Sune Bergström, en colaboración con von Euler, lograron aislar e identificar químicamente varias PGs y demostraron que se formaban a partir del AA en tejidos activos. John Vane y colaboradores descubrieron los mecanismos de acción que poseen los antiinflamatorios no esteroideos consisten en bloquear la producción de PGs y TXs derivados del AA por inhibir COX y las sintetasas específicas.

## **Dinámica de membranas y eicosanoides**

En los organismos multicelulares, los mecanismos internos que controlan y coordinan las reacciones bioquímicas básicas están conectados a otras células por medio de nervios y mensajeros químicos, muchos de los cuales son lípidos. El proceso general de recibir estos mensajes y convertir la información que contienen en efectos metabólicos y fisiológicos se conoce como transducción de señales.

Una hormona, un fármaco o una alteración física como la presión o el calor pueden provocar recepción de la señal y señales dentro de la célula. Cuando una señal, como una hormona, llega a la membrana celular, no es necesario que esa sustancia química atraviese la membrana para que su señal se transduzca a la célula. Para ello, tiene lugar una serie de eventos en los receptores de la membrana que desencadenan eventos dentro de la célula, causando cambios en su estado metabólico o su estado funcional gracias a la señalización intracelular. Las membranas celulares no solo actúan como una barrera estática que separa el interior de una célula del entorno que la rodea, sino que se encuentran en un estado de flujo constante. Las proteínas de la membrana no solo son responsables del transporte para llevar selectivamente los nutrientes necesarios a las células y de eliminar selectivamente los desechos y otros productos de las células, sino que las proteínas receptoras comunican constantemente con el medio ambiente a través de mensajeros moleculares o físicos, como temperatura y voltaje. Las proteínas receptoras están en contacto con otras proteínas en la interfase interna de la membrana, que provocan cambios inducidos por las señales entrantes generando segundos mensajeros. En varios casos, la proteína catalítica correspondiente al receptor es una enzima que cataliza una transformación química alguno de los fosfolípidos dentro de la membrana. Formando segundos mensajeros, por ejemplo, la fosfolipasa A (PLA2) es una de esas enzimas unidas a una variedad de receptores; esta enzima utiliza un ácido graso de la posición 2 de una molécula de fosfolípido, el ácido graso en cuestión es generalmente un PUFA de cadena larga ( $\geq 20$  átomos de carbono), que sufrirá transformaciones químicas a través de otras enzimas (figura 12). Una de los PUFAs más comunes en las membranas de muchas células es el AA, el cual se convierte en una amplia gama de mensajeros

potentes en las células. Algunas células tienen una batería de enzimas responsables de transformar el AA en uno o más de sus muchos productos finales bioactivos (figura 15); estos productos se clasifican generalmente de acuerdo con sus estructuras químicas e incluyen PGs, TXs, LTx, lipoxinas y cannabinoides.



**Figura 15.** Esquema de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Tomado de Sorgi et. al. (159).

Es posible que otros PUFAs de cadena larga como el EPA y el ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico (DGLA), experimenten reacciones análogas transformaciones de muchas de las mismas enzimas para formar su propia matriz de mensajeros bioactivos. Los derivados de EPA tienen un doble enlace más, mientras que los productos DGLA tienen un doble enlace menos que los del AA. Estos conducen a diferencias sutiles en

las actividades fisiológicas entre una serie de derivados de FAs y otra. Las transformaciones enzimáticas que requieren un doble enlace en C5 no ocurrirán con DGLA, porque carece de un doble enlace en esa posición. El agregado de todos estos productos metabólicos de los PUFAs de 20 carbonos se conoce colectivamente como eicosanoides (del griego eíkosi (εἴκοσι) para veinte). Pueden iniciar potentes acciones como agentes de señalización que son la base de numerosos fenómenos de mayor o menos actividad inflamatoria en las células. Los tres tipos de eicosanoides existentes son las PGs, los TXs y los LTx. Los eicosanoides interactúan con receptores específicos de la superficie celular para producir una variedad de efectos diferentes en diferentes tejidos, pero generalmente provocan respuestas inflamatorias y cambios en la presión arterial, y también afectan la coagulación de la sangre.

Los FAs se pueden incorporar a los fosfolípidos de las membranas plasmáticas o a los triacilgliceroles para el almacenamiento de grasa. Los PUFAs no son esenciales para producir triacilgliceroles, pero se ha descubierto que el AA, así como el EPA y el DGLA, se liberan de los fosfolípidos en las membranas plasmáticas con el objetivo de provocar una respuesta celular altamente específica. Debido a que el LA es el PUFA más abundante en alimentos de origen terrestre (e.g. nueces, semillas y cereales), los eicosanoides derivados del AA serán los más predominantes en la mayoría de los animales terrestres, incluyendo el ser humano.

Del EPA y el DGLA también pueden derivar eicosanoides bioactivos. EPA tiene un doble enlace más que el AA y DGLA tiene uno menos que el AA. En consecuencia, los eicosanoides formados a partir de estos FAs tendrán uno más o un doble enlace menos, lo que tiene un efecto en su actividad biológica.

Dos grupos de enzimas importantes en el metabolismo de los eicosanoides son las ciclooxigenasas (COXs) y las lipoxigenasas (LOXs). Las COXs convierte el AA en prostaglandina H2 (PGH2), que luego es convertida por otras enzimas en compuestos conocidos como prostanoides (PGs y TXs). La mayoría de los tejidos tienen COXs, pero las enzimas para la posterior conversión de PGH2 en otros productos bioactivos varían de un tejido o tipo de célula a otro. Por ejemplo, las plaquetas de la sangre tienen las enzimas necesarias para producir tromboxano A2 (TXA2), que provoca la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Las células vasculares que recubren los

vasos sanguíneos contienen una serie diferente de enzimas que producen prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), lo cual impide la agregación plaquetaria y dilata los vasos sanguíneos. Estos prostanoides funcionan en conjunto para mantener la homeostasis en el sistema vascular, favoreciendo la formación de un coágulo cuando un vaso sanguíneo está dañado, pero inhibiendo la formación de otros coágulos más allá del sitio de la lesión.

Hay tres enzimas LOXs principales que catalizan las reacciones del AA: LOX-5, -12 y -15, donde el número que precede al nombre indica el átomo de carbono de la cadena de ácido graso donde se agrega el oxígeno. Los eicosanoides se producen en la mayoría de los tejidos, pero sus funciones no siempre están claras.

## **1.4. Los ácidos grasos de origen marino**

### **1.4.1. Contenido y fuentes**

Los FAs de la serie n-3, principalmente EPA y DHA, poseen relevancia fisiológica debido a que son precursores de moléculas de señalización que son capaces de modular la respuesta inflamatoria e inmunológica.

Es posible sintetizar EPA y DHA a partir de ALA con un bajo porcentaje de conversión, por lo que tanto EPA y DHA son considerados FAs esenciales y se deben consumir a través de los alimentos, o alternativamente forma de complementos alimenticios (aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao, aceite de krill y aceite de algas). Es posible encontrar EPA y DHA en cantidades altas en algunos animales de origen marino, mientras que en animales y plantas terrestres sus cantidades son muy bajas. Se ha descubierto que las concentraciones séricas de EPA y DHA son proporcionales a la ingesta de algunos alimentos de origen marino; entre más EPA y DHA tenga un alimento y se consuma, mayor serán la concentración sérica de los mismos (160). La población estadounidense generalmente tiene niveles séricos más bajos de EPA y DHA en comparación a la población japonesa o la de los pueblos inuit de Groenlandia (161–163).

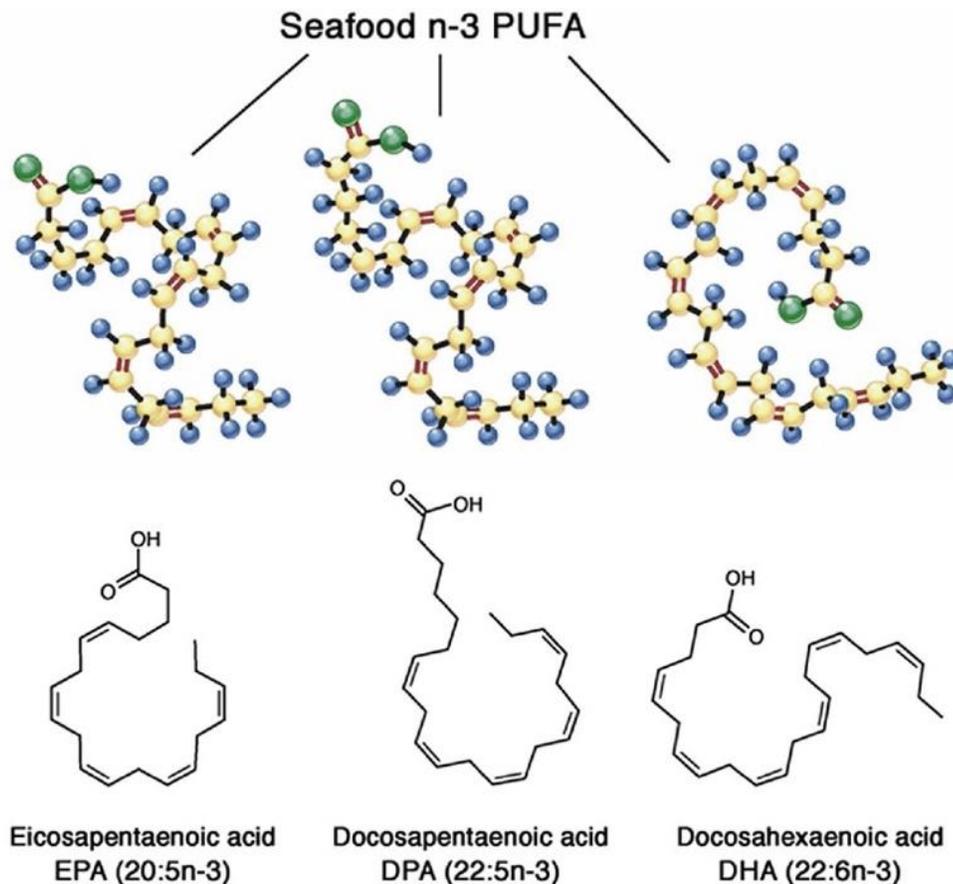
El aceite de pescado puede contener otros n-3 como el ácido alfa-linolénico (ALA) y el ácido docosapentaenoico (DPA) (164) e incluso puede contener otros FAs que no son n-3, lo cual depende de la fuente de la que se obtienen y del grado de refinamiento.

Debido a que algunas toxinas son de naturaleza liposoluble, el aceite de pescado puede contener metilmercurio (la forma bioacumulable del mercurio) y contaminantes ambientales persistentes como los bifenilos policlorados (PCBs), las dioxinas y los compuestos organoclorados (165–169), por lo que en caso de optar por tomar algún complemento de EPA y DHA se recomienda verificar que estén hechos con sardinas, arenques, anchoas, bacalao o krill, y evitar lo más posible especies que sean depredadoras o que se alimentan de restos del lecho marino debido a que estas especies pueden acumular a los contaminantes previamente mencionados (170–172). La profundidad del mar también puede estar correlacionada con los niveles de metilmercurio, lo que hace que los peces que habitan en superficie (*coryphaena hippurus*, *thunnus albacares*, *tetrapturus audax*) sean más seguros para el consumo humano (172).

Además de EPA y DHA los alimentos de origen marino poseen otros micro y macronutrientes que pueden actuar como variables de confusión sobre la medición de los efectos reales que poseen estos dos FAs en la salud humana, por lo que se ha optado por utilizar complementos alimenticios hechos a base de aceites de origen marino, principalmente aceite de pescado.

#### **1.4.2. Estructura y propiedades del EPA y el DHA**

La nomenclatura abreviada para EPA es 20:5n3 mientras que para DHA es 22:6n3; el primer número se refiere a los carbonos en la cadena lateral, el segundo número indica el recuento total de dobles enlaces y el último número significa la designación omega. (figura 16).



**Figura 16.** Estructura de los ácidos grasos n-3; EPA, DPA y DHA. Los PUFAs n-3 de cadena larga incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), predominantemente derivados del consumo de mariscos, así como el ácido docosapentaenoico (DPA) que se encuentra en cantidades más pequeñas en los mariscos y también se sintetiza endógenamente a partir de EPA. Tomado de Mozzafarian et. al. (173)

### 1.4.3. Complementos alimenticios de EPA y DHA

Existen diversas formulaciones de complementos alimenticios que se emplean para aumentar el consumo de EPA y DHA; triacilgliceroles, triacilgliceroles reesterificados, éster etílico y fosfolípidos. La formulación de fosfolípidos, obtenida principalmente del aceite de krill, ha demostrado tener una absorción superior a la formulación de los triacilgliceroles (174,175), mientras que la formulación de éster etílico ha demostrado tener una absorción inferior (aproximadamente 27% menor) en comparación a los

triacilgliceroles (176), por lo que parecería que los esteres etílicos podrían conferir menores beneficios que los triacilgliceroles (177). La esterificación de los FAs libres para la formación de triacilgliceroles podría mejorar su absorción de forma similar a la que se ha observado en los fosfolípidos (176). Sin embargo, aún no se han comparado estas dos formulaciones directamente, por lo que aún no se sabe cuál de los dos es superior en cuanto a absorción.

Existen también fuentes veganas de n-3, las cuales se extraen de microalgas (*Schizochytrium* sp.) y se les denomina de forma genérica como aceite de algas. Los FAs proveniente de estos microorganismos generalmente están enriquecidos principalmente DHA y en menor proporción EPA (178–180), aunque ya existen variantes transgénicas que pueden sintetizar mayor cantidad de EPA y DHA (181). Se ha demostrado que el DHA proveniente de algas es comparable, en cuanto a seguridad y efectividad clínica, al proveniente del pescado, por lo que pueden utilizarse de forma indistinta e intercambiable (182–184).

#### **1.2.4. Deficiencia y regulación del DHA**

Se podría pensar que en las personas que son vegetarianas o veganas podría existir deficiencia de EPA y DHA debido a que los alimentos que consumen contienen muy bajas concentraciones de ambos FAs y que solo se podría alcanzar la ingesta diaria recomendada a través de complementos. Sin embargo, esto solo ocurre parcialmente debido que existen mecanismos de adaptación genéticos que aumentan significativamente, pero no totalmente, la producción hepática de DHA a partir de ALA (185–189) y a la inversa, mecanismos compensatorios que disminuyen la síntesis de DHA cuando existe suficiente DHA en la dieta (190). Se asume que los mecanismos adaptativos para producir DHA son la causa del porque no es posible encontrar una deficiencia absoluta de n-3, por lo que el bajo consumo de EPA y DHA podría no ocasionar directamente una enfermedad, como sucede con la deficiencia de algunas vitaminas y otros nutrientes esenciales (191,192). Un ejemplo de ello es que, en experimentos realizado en modelos animales, murinos (193) y primates (194), la deficiencia de DHA en retina y cerebro solo pudo ocurrir después de la restricción

inducida en varias generaciones (agotamiento multigeneracional), lo cual da como resultado un deterioro funcional de los ojos y el cerebro (195,196).

Como se mencionará más adelante, la restricción en la ingesta de EPA y DHA no se asocia con ninguna enfermedad nutricional, pero si asocia con distintos trastornos en la fisiología celular y, en consecuencia, favorece en la incidencia de algunas enfermedades.

Es posible modificar la longitud de los PUFAs a través de una clase de enzimas conocidas elongasas (alargan) o desaturasas (desaturan). Por ejemplo, la enzima  $\Delta 6$  desaturasa es la responsable de regular los niveles de producción de DHA (197)(198). A través de la suplementación con aceite de pescado es posible eludir la limitación que  $\Delta 6$  desaturasa tiene sobre la producción de DHA (199,200). La tasa de conversión de ALA a DHA tiende a estar en el rango de 2 a 10 % en individuos que consumen pescado con relativa frecuencia (201,202). Probablemente la síntesis insuficiente de DHA se relacione al hecho de que el ser humano solía frecuentar más el consumo de este ácido grasos esencial. Los cambios en la dieta del siglo pasado han favorecido una deficiencia subclínica de DHA que podría estar relacionada con enfermedad cardiovascular (ECV), trastornos inflamatorios, enfermedades mentales y psiquiátricas, así como el neurodesarrollo subóptimo. La evidencia más sólida proviene de ensayos controlados aleatorios sugiere que cantidades suficiente de DHA en la dieta se asocia con una mortalidad reducida por ECV, un mejor desarrollo neurológico neonatal y una presión arterial más baja en la edad adulta, por lo que se puede concluir que el DHA es un ácido graso esencial (203).

#### **1.4.5. Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación**

Los mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación (SPMs) se derivan enzimáticamente de AA, EPA, DHA Y DPA, y tienen funciones importantes en la orquestación de la resolución de la inflamación tisular. Los SPMs son mediadores de lípidos que forman parte de una familia más grande de moléculas favorables a la resolución, que incluye proteínas que restringen la inflamación y resuelven la respuesta a la infección (figura 17 y 18) (204).

Los SPMs derivan de una respuesta de estrés que activa a la PLA2, la cual cataliza la hidrólisis de glicerofosfolípidos membranales en la posición sn-2 para liberar a un ácido graso. La activación de la PLA2 se da por inflamación, alteraciones vasculares (205,206), isquemia (207), estimulación del receptor NMDA (208) varias citoquinas inflamatorias; IL-1  $\beta$  (209), TNF- $\alpha$  (210) y PMA (211) y estrés oxidante (212).

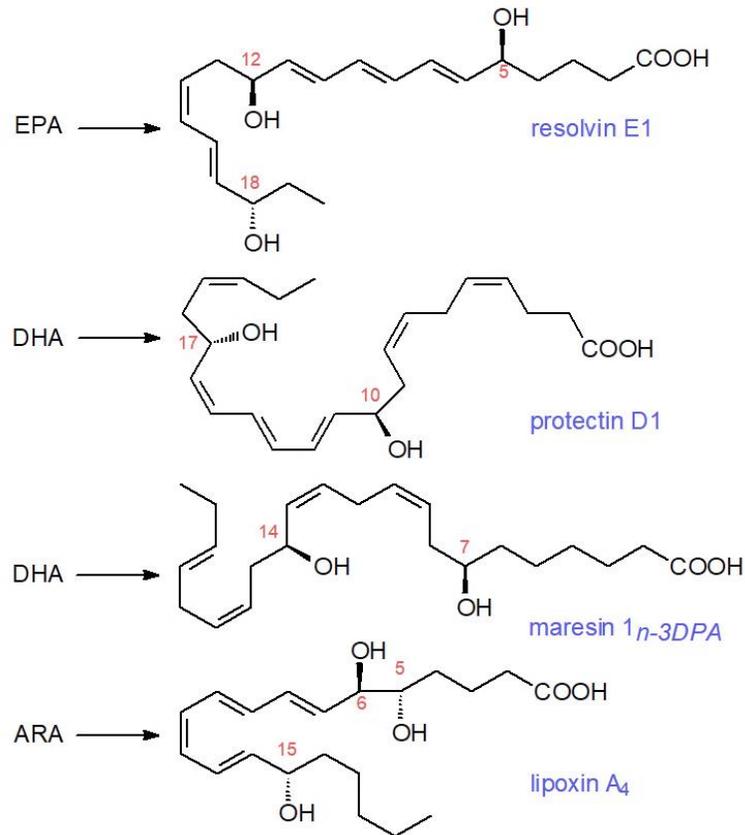
La proporción en los fosfolípidos de la membrana celular de n-3 y n-6 es importante debido a que la PLA2 no discrimina entre uno y otro, por lo que los eicosanoides producidos se correlacionan directamente con los PUFAs que conforman la fosfatidilcolina.

La dieta occidental que se consume regularmente en los Estados Unidos de América (E.U.A.) tiene una proporción aproximada de 15 a 20 veces mayor de n-6 que de n-3 (25,213,214), mientras que en Japón tienen una proporción de 4:1 (215).

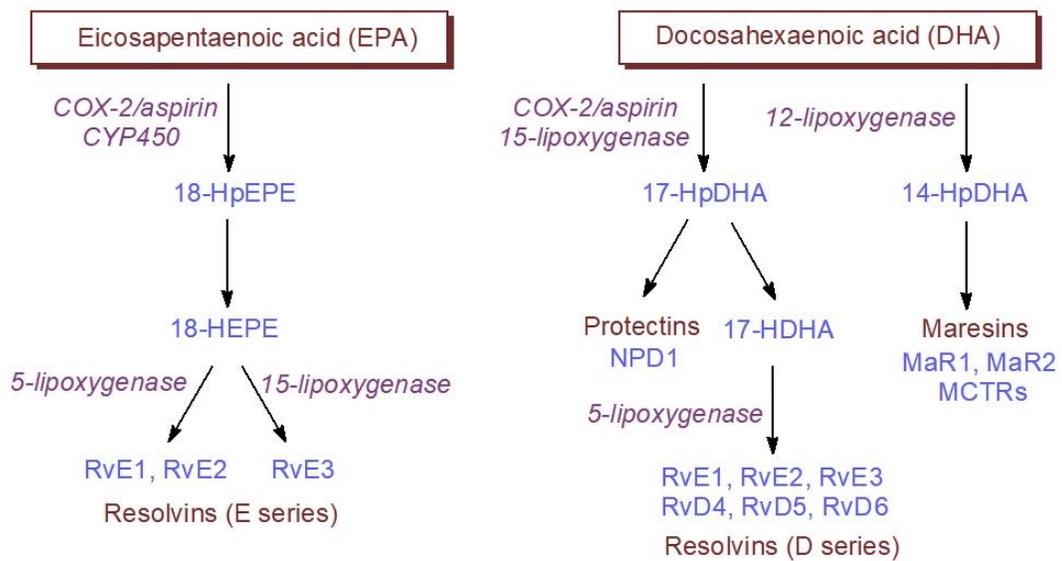
Se ha planteado la hipótesis de que los humanos en la época paleolítica tenían una ingesta muy baja de n-6 en su dieta, por lo que su proporción de n-6/n-3 podría haber sido menor a 1:1(25,216); en el mediterráneo tenían un rango estimado de n-6/n-3 de 2-1:1 (217). Los animales salvajes también presentan proporciones de 1:1, similares a las estimadas en los humanos de la era paleolítica (218,219).

Existe evidencia de que el consumo de n-6 ha aumentado en los últimos 150 años debido al desarrollo tecnológico (25,217). Con este hecho no se pretende sugerir que todos deberíamos llevar una dieta paleolítica o mediterránea, solo denota el hecho de cómo han cambiado nuestros hábitos alimenticios y como estos podrían estar afectando nuestra salud como sociedad.

La proporción n-3 y n-6 en la membrana celular es una forma cuantificable de predecir el tipo de eicosanoides que se producirán cuando exista estrés en la célula. Al grupo de eicosanoides que derivan de DHA.



**Figura 17.** Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación. Tomado de LIPIDMAPS (220).



**Figura 18.** Biosíntesis de los mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación. Tomado de LIPIDMAPS (220).

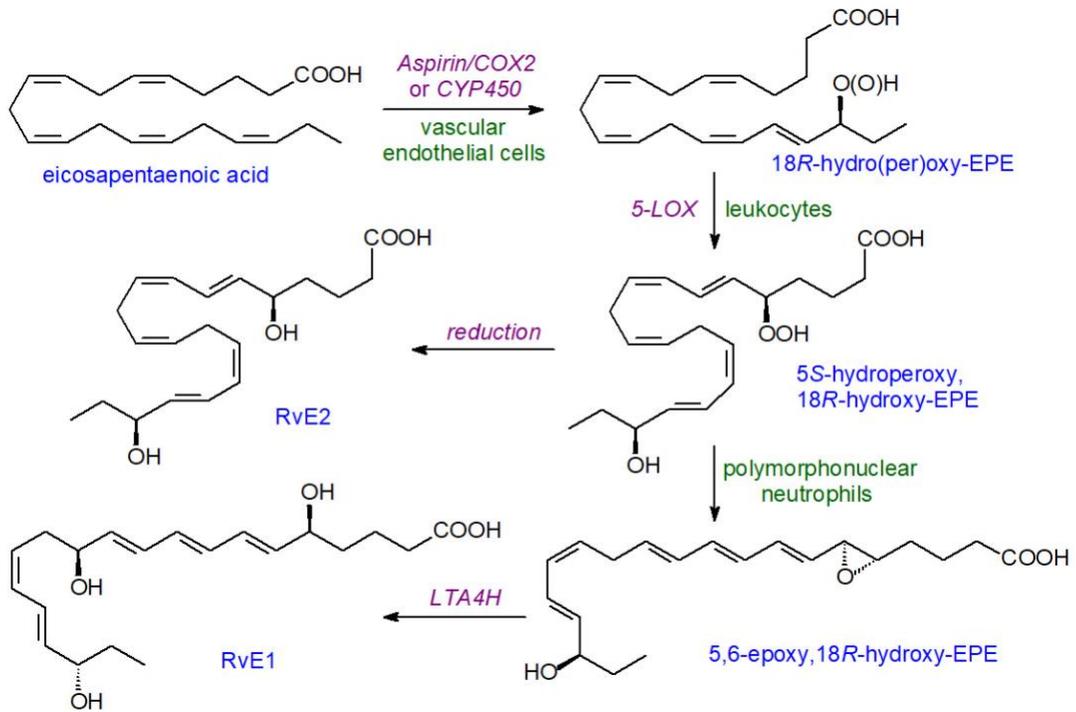
## Resolvinas

Las resolvinas son moléculas de señalización que reciben su nombre por la capacidad que tienen para "resolver" la inflamación (221). Estas moléculas derivan directamente de los n-3; si provienen de EPA; serie E y si provienen de DHA; serie D (222,223). La serie E de resolvinas involucra una de dos vías, la vía de la lipoxigenasa (LOX) (que favorece a los isómeros R) o la vía COX2/P450 (que favorece a los isómeros S). Independientemente de la vía, el primer intermediario después de EPA se conoce como 15-HEPE (222–224) DHA y la serie D siguen una vía LOX (225–227), aunque su primer intermediario es 15-H(p)DHA(223), el cual se ha observado que aumenta en plasma después de la suplementación con aceite de pescado (223).

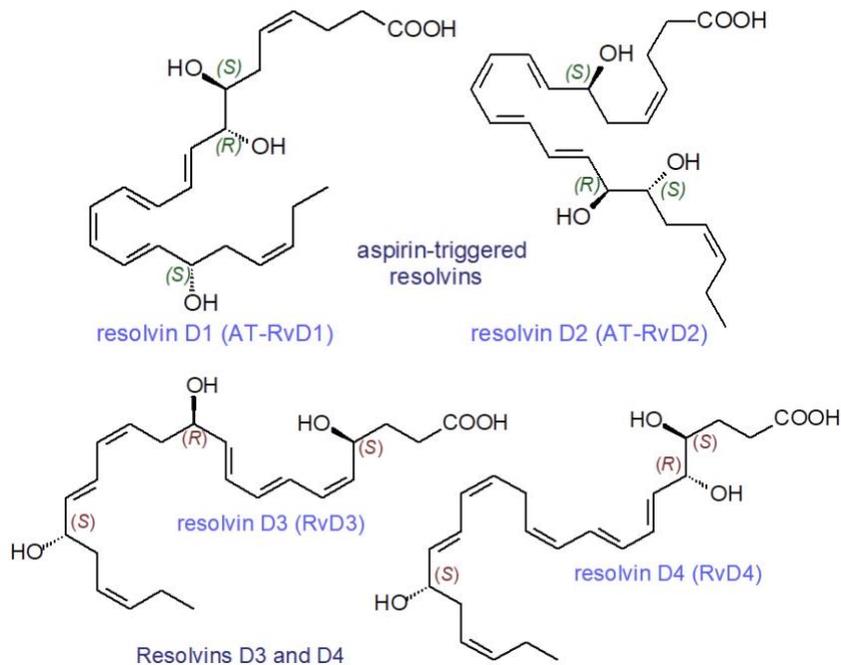
La conversión inducible por aspirina implica que la aspirina inhibe la enzima COX2 (228,229)) que a su vez favorece la conversión de DHA (227) y EPA (230) en R-resolvinas por disponibilidad de sustrato. La toma de aspirina sin la ingesta simultánea de DHA complementario parece aumentar de igual forma los niveles de resolvinas debido a que DHA está presente en el organismo sin la necesidad de la ingesta simultánea (227).

Las resolvinas de la serie E son: resolvina E1 (RvE1 o 5S,12R,18Rtrihidroxi-6Z,8E,10E,14Z,16E-ácido eicosapentaenoico (231)) y resolvina E2 (RvE2 o ácido 15S,18R-dihroxieicosapentaenoico (231)) (Figura 19).

El DHA se convierte en 17R-resolvinas mediante un mecanismo COX-2 activado por aspirina similar al anterior (en ausencia de aspirina, la COX-2 en las células endoteliales microvasculares humanas convierte el DHA en 13S-hidroxi-DHA). Por lo tanto, la epoxidación enzimática genera intermediarios 7S,8-epoxi o 4S,5-epoxi, sobre los cuales actúa la 5-lipoxigenasa con la ayuda de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa para producir las resolvinas. El primero produce las resolvinas D1 (RvD1 o 7S,8R,17R-trihidroxi-docosa-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-ácido hexaenoico) y D2 (RvD2 o 7S,16R,17S-trihidroxi-docosa-4Z,8E,10Z,12E,14E,19Z-ácido hexaenoico) activadas por aspirina (nomenclatura 'D' derivada de DHA), mientras que la última produce las resolvinas D3 y D4 activadas por aspirina y todas contienen un grupo hidroxilo 17R. AT-RvD1 es ácido 7S,8R,17R-trihidroxi-docosa-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-hexaenoico (figura 20).



**Figura 19.** Biosíntesis de las resolvinas de la serie E derivadas de EPA. Tomado de LipidMaps (220).

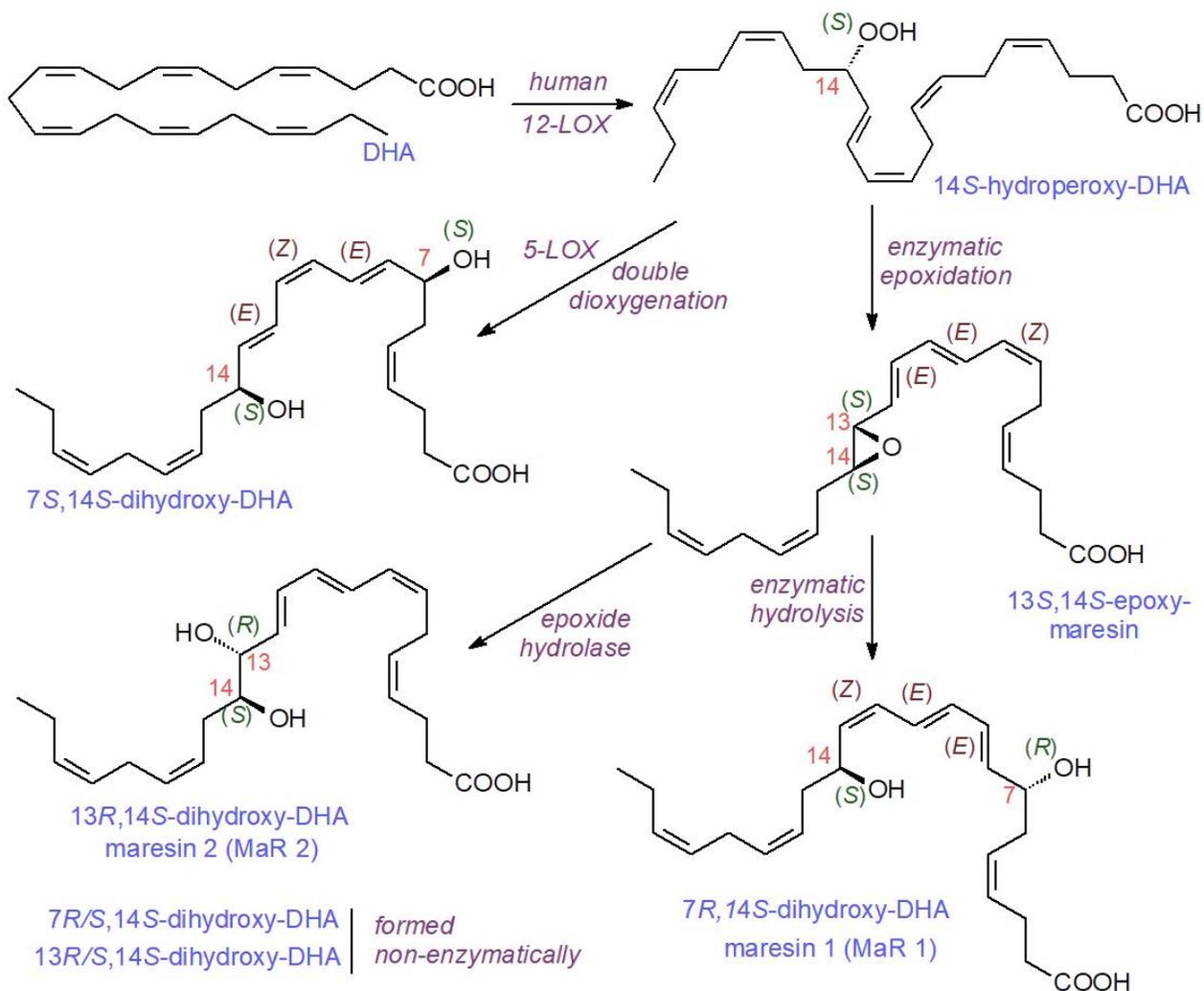


**Figura 20.** Estructura de las resolvinas de la serie D derivadas de DHA. Tomado de LipidMaps (220).

## Protectinas

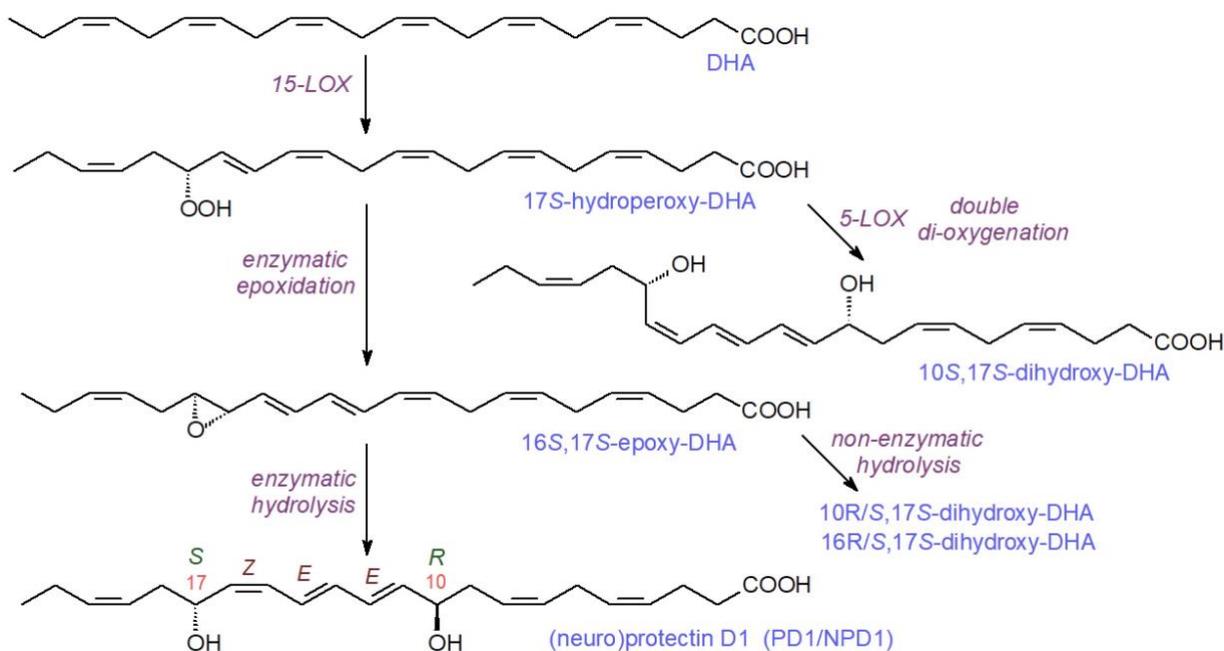
Las protectinas son moléculas que se producen a partir de DHA y son estructuralmente docosatrienos, junto con las resolvinas, median muchos beneficios asociados con la ingestión de aceite de pescado (231), las protectina conocidas son: neuroprotectina D1 (10,17S-docosatrieno de la vía de la lipoxigenasa (232)) y maresina 1 (7,14S-dihidroxi-docosa-4Z,8,10,12,16Z,19Z-ácidohexaenoico de la vía de la lipoxigenasa (231)).

La maresina 1 (figura 21) lleva el nombre de “mediador de macrófagos en la resolución de la inflamación” debido a que está presente en macrófagos y plaquetas. Se forma a través de las acciones de la 12-lipoxigenasa (231), sin embargo, aún ha sido poco estudiada.



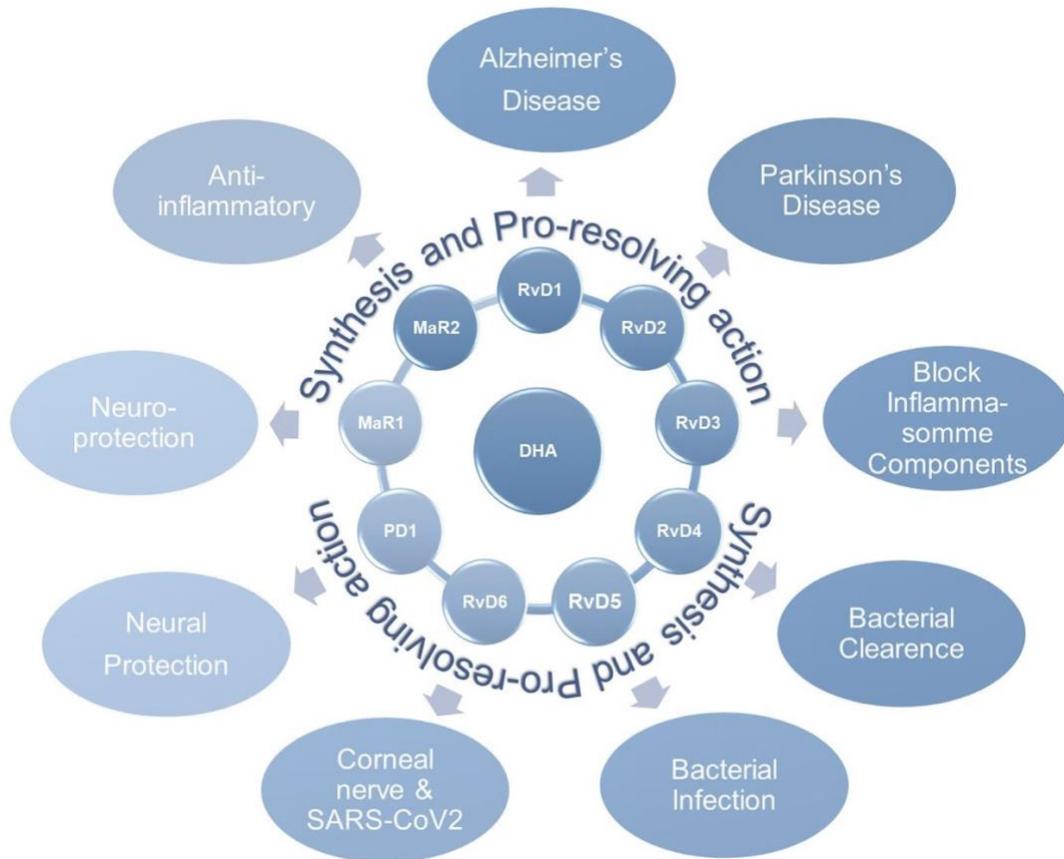
**Figura 21.** Biosíntesis de las maresinas 1 y 2. Tomado de LipidMaps (220).

La neuroprotectina D1 (NPD1) (figura 22) es producida por la 15-lipoxigenasa (233) después de la escisión producida por la fosfolipasa A2 (232) donde el metabolito 17SH(p)DHA (igual que la serie D de resolvinas) se convierte en un 16(17)-epóxido y luego reconfigurado a NPD1 (234). NPD1 parece tener potentes propiedades antiinflamatorias (al desregular la inducción de COX2 inducida por IL-1  $\beta$  (234)) en el cerebro en respuesta a eventos patológicos como el accidente cerebrovascular y la isquemia (235), así como acciones neuroprotectores y anti-Alzheimer al prevenir la respuesta inflamatoria a los agregados proteicos observados en el estado de enfermedad (236,237)). Esta protección es a través de un mecanismo dependiente de PPAR $\gamma$  (236) y como se ha observado que el DHA reduce la acumulación de amiloide en animales e in vitro (238–240) se cree que NPD1 puede mediar estos efectos.



**Figura 22.** Estructura de la neuroprotectina D1. Tomado de LipidMaps (220).

En la figura 23 se resumen algunas de las acciones pro-resolutivas que el DHA puede originar a través de la síntesis de SPMs: maresinas, protectinas y resolvinas.



**Figura 23.** Beneficios generales de las maresinas, protectinas y resolvinas derivadas de DHA (241).

#### 1.4.6. Rutas moleculares

##### Receptores activados por proliferadores peroxisomales

EPA y DHA interactúan con el sistema de receptores activados por proliferadores peroxisomales (por sus siglas en inglés “PPAR”), de los cuales existen 3 tipos; PPAR $\alpha$ , PPAR  $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ . PPAR son una clase de receptores que parecen responder a los lípidos de la dieta y a otras moléculas de estructura similar. Están involucrados en la diabetes mellitus (DM II) y el síndrome metabólico (a través de las clases de fármacos de fibratos y tiazolidinedionas), con efectos variables sobre la masa grasa; PPAR $\alpha$  aumenta la beta oxidación de los FAs (242), mientras que PPAR $\gamma$  promueve el almacenamiento de grasa y mejora la tolerancia a la insulina (243) y PPAR $\delta$  parece ser similar a PPAR $\alpha$  (244).

El metabolismo de los n-3 y n-6 produce moléculas que actúan como activadores de PPAR $\gamma$ , aunque algunos eicosanoides de origen n-3 y n-6 parecen activar PPAR $\alpha$  (245,246) parece que el leucotrieno B<sub>4</sub> (del metabolismo del AA) es el más potente y biológicamente relevante (247). El metabolito 18(S)HETE también parece ser 10 veces más débil (245), pero es más capaz de reclutar el coactivador de SRC-1 (248). PPAR $\alpha$  es activado por metabolitos de la vía del AA.

### **Proteína cinasa activada por adenosín monofosfato**

La proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) una enzima heretotrimérica que regula vías catabólicas y anabólicas durante el estrés celular. También funge como molécula de señalización intracelular y actúa como antagonista de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR por sus siglas en inglés de “mammalian target of rapamycin”), la cual se activa en períodos de ayuno.

El aceite de pescado activa a AMPK debido a que los eicosanoides activan PPAR $\gamma$ , lo que aumenta la actividad de AMPK. Mediante la activación de AMPK $\alpha$ 1, el DHA puede aumentar la expresión de sirtuina 1 (SIRT1) (249) y suprimir la inflamación al obstaculizar, a través de la desacetilación(250), la señalización del factor nuclear kappa B (NF-kB)(251); esta también es una vía antiinflamatoria. Se ha observado que EPA desregula la señalización inflamatoria en los adipocitos al suprimir las acciones del TNF- $\alpha$  (252,253).

La activación de AMPK por parte de la EPA puede ser la base de la liberación de adipocinas (254,255), inflamación leve, los macrófagos pueden limitar la activación de AMPK a través de SIRT1 (251) y la EPA lo preserva (249), mejora la función endotelial (256), brindar hepatoprotección (257), aumentar la sensibilidad a la insulina en el hígado (258), y promover la autofagia (259–261).

La activación de AMPK ha sido confirmada en ratones knockout que recibieron 500 mg/kg de EPA (256) y otro estudio en donde utilizaron aceite de pescado a 1 ml/kg (257). La activación de AMPK parece una vía relevante para explicar los beneficios de los n-3.

### **Receptores de ácidos grasos libres**

El receptor de FAs libres, también conocido como GRP120, es un receptor acoplado a proteína G (262–264). Este receptor se denomina receptor de FFA debido a que responde a una variedad de FAs (265). También se ha confirmado que los n-3 ALA y DHA son agonistas.

Se sabe que la activación del receptor FFA por n-3 ocasiona la secreción de algunas hormonas intestinales; el péptido similar al glucagón 1(266,267) y la colecistoquinina (268)) que está involucrada en la sensibilización a la insulina secundaria a efectos antiinflamatorios (264) y posibles efectos anti-obesidad; la pérdida de GRP120 es un factor de riesgo de obesidad y los ratones knockout para GRP120 son obesos (269).

Todavía no se ha confirmado si EPA y DHA son agonistas directos del receptor FFA o si actúan vía eicosanoides, aunque la capacidad del ácido alfa-linolénico para activar el GRP120 lo sugiere. Es probable que otros receptores de FFA (GPR40, GPR43, GPR41, GPR84) no sean objetivos moleculares de la suplementación con aceite de pescado, ya que responden a FAs de cadena más corta (270).

#### **1.4.7. Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación y las enfermedades.**

Parece haber pocas dudas de que los desequilibrios entre los SPMs que conducen a una resolución alterada están asociados con varias enfermedades humanas. Por lo tanto, ahora está bien establecido que la administración de lipoxinas, protectinas, resolvinas y maresinas in vivo e in vitro en modelos animales puede ayudar al proceso de recuperación de la inflamación sin comprometer las defensas del huésped al causar supresión inmunológica, y existe la opinión de que promover la resolución en lugar de inhibir la inflamación puede ser una ruta por seguir en el tratamiento de infecciones. Es evidente que los SPMs tienen un potencial considerable para la intervención terapéutica en la inflamación aguda o enfermedades inflamatorias crónicas, y se han probado en una amplia gama de modelos experimentales, que incluyen peritonitis, periodontitis, colitis, artritis, psoriasis, ojo seco, dolor inflamatorio, cardiovascular (incluida la aterosclerosis), depresión, trastornos neurodegenerativos y asma y otros trastornos pulmonares. Estos efectos dependen de la edad, el sexo y la raza.

Existe evidencia de que los SPMs pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son prometedores para la neuro protección en la enfermedad de Alzheimer al alterar la expresión de genes proinflamatorios y promover la resolución de la neuro inflamación (271). De manera similar, se ha observado que los elovanoides contrarrestan la expresión de genes para la proteína  $\beta$ -amiloide en un modelo de la enfermedad de Alzheimer, y protegen las células del epitelio pigmentario de la retina y mantienen la integridad de las células fotorreceptoras en la retina, por ejemplo, durante la degeneración macular relacionada con la edad; son neuroprotectores en el ictus isquémico experimental (272). En la enfermedad de Parkinson, los datos sugieren que los SPMs inhiben la activación microglial y disminuyen los marcadores de inflamación inducidos (272).

La inflamación en el microambiente tumoral es una propiedad definitoria de los cánceres que se ve exacerbada por los carcinógenos. Al estimular la resolución de la inflamación, los SPMs han sido importantes actividades anticancerígenas porque suprimen el crecimiento tumoral y mejoran la terapia contra el cáncer al estimular la eliminación de los restos tumorales por parte de los macrófagos (273). También inhiben la tormenta de eicosanoides/citoquinas producidas por mediadores proinflamatorios. En particular, los mediadores de pro-resolución especializados desencadenados por aspirina (AT-SPMs), como las resolvinas desencadenadas por aspirina (AT-RvD) y las lipoxinas (AT-LX), tienen una actividad antitumoral pronunciada y pueden proporcionar una explicación de la amplia eficacia de la aspirina en el tratamiento de muchos tipos de cáncer (además de su inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas). Los SPMs pueden reprogramar los macrófagos asociados al tumor a un fenotipo antitumoral. Dado que los SPMs son activos en concentraciones mucho más bajas que la aspirina, se espera que puedan ser una ruta no tóxica para aprovechar la actividad anticancerígena de la aspirina y así reducir la morbilidad y la mortalidad inducidas por carcinógenos (273).

En relación con la enfermedad cardiovascular, se ha informado que los efectos deletéreos del leucotrieno LTB<sub>4</sub> resultantes de una respuesta inflamatoria excesiva son contrarrestados por la presencia de SPMs, especialmente RvD1, en modelos experimentales de aterosclerosis, y se ha sugerido que este puede ser un nuevo

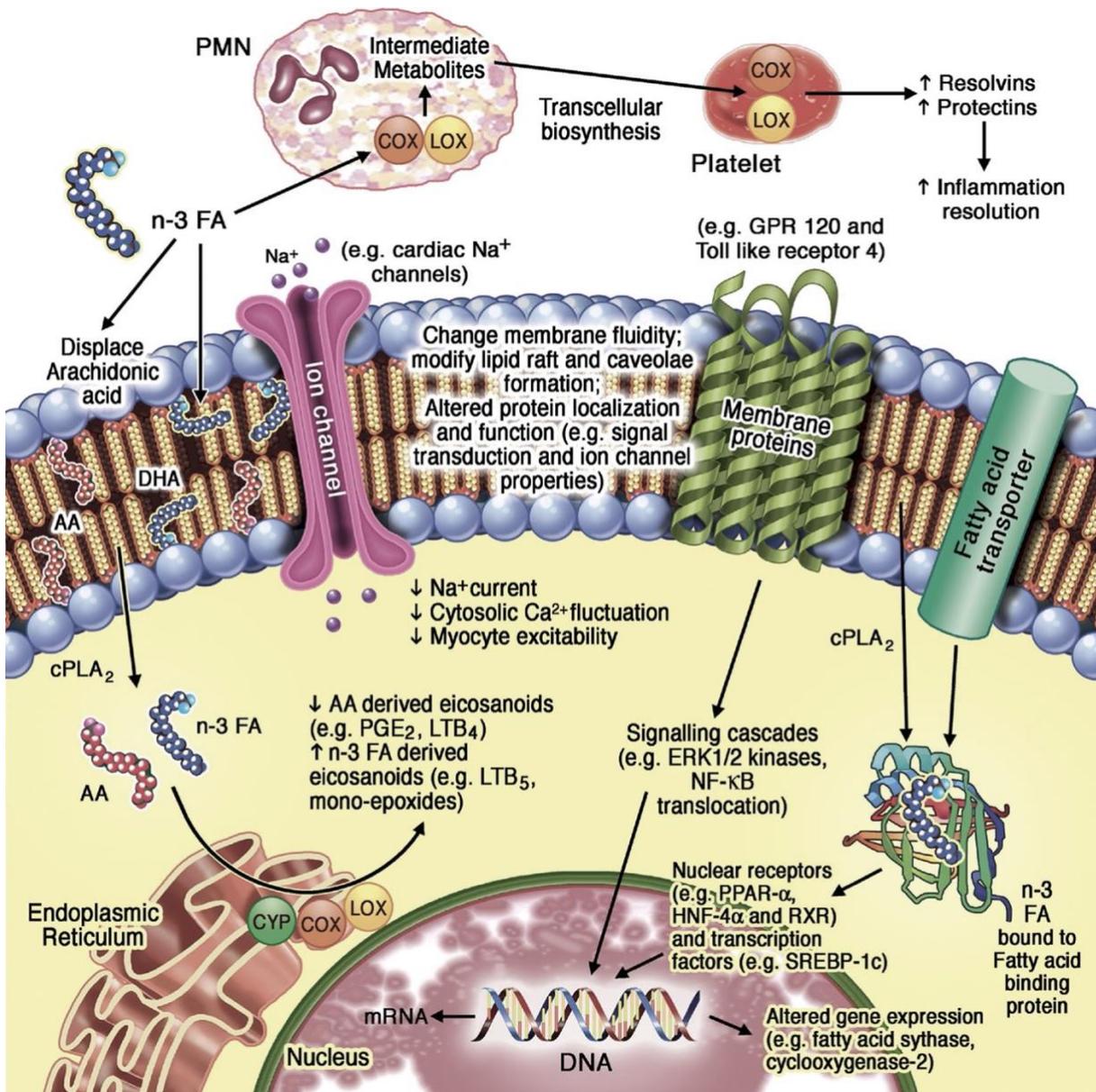
enfoque terapéutico para limitar la progresión de las placas ateroscleróticas y promover la estabilidad de la placa (274). De manera similar, RvE1 controla la inflamación vascular y protege contra la aterosclerosis al modificar la captación de LDL oxidada mientras mejora la fagocitosis de los macrófagos. Durante la coagulación de la sangre, se ha detectado un grupo de SPMs específico que consiste en RvE1, RvD1, RvD5, lipoxina B4 y maresina 1 en concentraciones bioactivas (0,1 a 1 nM), junto con eicosanoides, como PGs, TXs, y LXs (275). De manera similar, los estudios con modelos animales sugieren que la suplementación con RvD2 puede disminuir el daño cerebral causado por el infarto de miocardio y revertir la disfunción neurológica resultante (274).

RvD5n-3 DPA y PD1n-3 DPA protegen contra la inflamación y las enfermedades intestinales, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal; este último también promueve la resolución de la neuro inflamación y puede ser beneficioso en la epilepsia. RvD1 producido por las células caliciformes del ojo interactúa con sus receptores ALX/FPR2 y GPR32 para desencadenar una cadena de reacciones que resultan en la secreción de mucina en la película lagrimal para proteger la superficie ocular y mantener una interfaz saludable entre el ojo y el medio ambiente. Como ejemplos del potencial terapéutico de los SPM, está en marcha un ensayo clínico de fase III de un análogo de RvE1 contra el síndrome del ojo seco, y NPD1/PD1 está en desarrollo clínico para enfermedades neurodegenerativas. Existe la esperanza de que los SPM puedan resultar eficaces en el tratamiento de las afecciones inflamatorias de bajo nivel que se producen en la obesidad, incluida la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la enfermedad del hígado graso no alcohólico, y se consideran fármacos candidatos para tratar la inflamación crónica e infección en pacientes con fibrosis quística (276) (277).

En general, los SPMs parecen ser beneficiosos contra el ataque de bacterias, hongos, virus y parásitos, incluidas enfermedades debilitantes como la influenza y la malaria, al limitar la entrada de neutrófilos, estimular la fagocitosis, matar bacterias y eliminar los neutrófilos apoptóticos y los desechos celulares. Macrófagos. Las acciones biológicas de la RvD1 se suman a las de los antibióticos, por lo que se reducen las dosis necesarias para eliminar las infecciones por grampositivos y gramnegativos

(278). De manera similar, PDX tiene potencial terapéutico porque suprime la replicación del virus de la influenza, pero al inhibir la exportación nuclear de ARNm viral en lugar de regular la resolución de la inflamación. Se encontró que RvE1 y las lipoxinas aplicadas tópicamente tienen beneficios en el tratamiento de la periodontitis experimental. Aunque los SPMs tienden a ser relativamente inestables, se están utilizando como modelos para nuevos fármacos de diseño o miméticos para tratar enfermedades inflamatorias y, con suerte, reducirán la necesidad de antibióticos. Por ejemplo, la adición de un grupo metilo al carbono 15 de la lipoxina A4 para producir 15(R/S)-metil-LXA4 evita el metabolismo por deshidrogenación, pero conserva la actividad biológica de la LXA4 nativa y ha demostrado eficacia y seguridad en las primeras etapas clínicas. ensayos de pacientes con eccema infantil. Desde un punto de vista nutricional o de salud, se ha demostrado que los suplementos dietéticos del precursor de los n-3 tomados junto con aspirina, pueden estimular la síntesis de SPMs y pueden mejorar los síntomas clínicos de muchos trastornos inflamatorios al regular el curso temporal de resolución a través de la producción de resolvinas y protectinas entre otros efectos. Por supuesto, los n-3 pueden tener funciones beneficiosas en muchos procesos fisiológicos normales (279).

En la figura 24 se resumen las vías moleculares más relevantes por las cuales los PUFA n-3 actúan de forma individual o en conjunto, ocasionando cambios fisiológicos que pueden brindar beneficios clínicos.



**Figura 24.** Rutas moleculares relevantes por medio de las cuales los PUFA n-3 actúan sobre la fisiología celular (173).

### 1.4.8. Nutrifarmacología

#### Absorción

El EPA y el DHA son digeridos y absorbidos como cualquier otro ácido graso. Inicialmente serán liberados de triacilgliceroles o fosfolípidos por enzimas lipasa y serán integrados a micelas mixtas, con sales biliares fagocitadas e integrados a

triacilgliceroles o libres a quilomicrones, los cuales depositarán a los FAs en los adipocitos, los miocitos y el hígado.

### **Almacenes corporales**

Los valores séricos máximos de FAs en lipoproteínas son alcanzados después de aproximadamente 3 semanas de suplementación, sin que la dosis de ingesta brinde diferencias significativas de 210-630 mg de EPA y de 150-450 mg de DHA (280).

## **2. ANTECEDENTES**

### **Relación entre los ácidos grasos y la hipertensión arterial**

A través de la cromatografía de gases (GC) es posible cuantificar la cantidad de ácido grasos contenidos en los fosfolípidos que conforman las membranas biológicas. Ensayos clínicos en donde se ha estudiado el contenido de FAs en las membranas biológicas han propuesto marcadores como el índice de omega-3 (O3-I por sus siglas en inglés "Omega-3 Index"), la proporción n-6/n-3 y TFAs con el fin de buscar asociaciones que pudieran ayudar a entender mejor como es que las deficiencia o excesos de algunos FAs pueden intervenir sobre la salud humana. Uno de los marcadores más ampliamente estudiado es el O3-I, el cual se ha propuesto como un marcador predictivo que se ha asociado con la incidencia de cardiopatías, enfermedad vascular cerebral, demencia, depresión y algunos tipos de cáncer. También se ha observado que el O3-I, la n-6/n-3 y los TFAs pueden ser alterados con la modificación en la proporción de ingesta de FAs en la dieta (10,16,18,19,281–288).

Los n-3 de la dieta: EPA y DHA, brindan protección vascular al mejorar la función endotelial y reducir la presión arterial. Los mecanismos potenciales para estos efectos incluyen la captación de FAs y la incorporación en las membranas de las células endoteliales que modulan múltiples funciones celulares importantes (289). La incorporación de n-3 en la vasculatura aumenta la dilatación mediada por el flujo, reduce la presión arterial y la resistencia vascular sistémica. Otros efectos que ocasionan los n-3 son cambios en la permeabilidad de la pared mediante la disminución de la migración y la proliferación de las células del músculo liso, reducción en la actividad plaquetaria, inhibición de moléculas la adhesión celular, disminución de

la síntesis de citocinas proinflamatorias, producción de resolvinas y protectinas pro-resolutivas, reducción de la formación de oxígeno reactivo especies (ROS) (figura 25) (290).

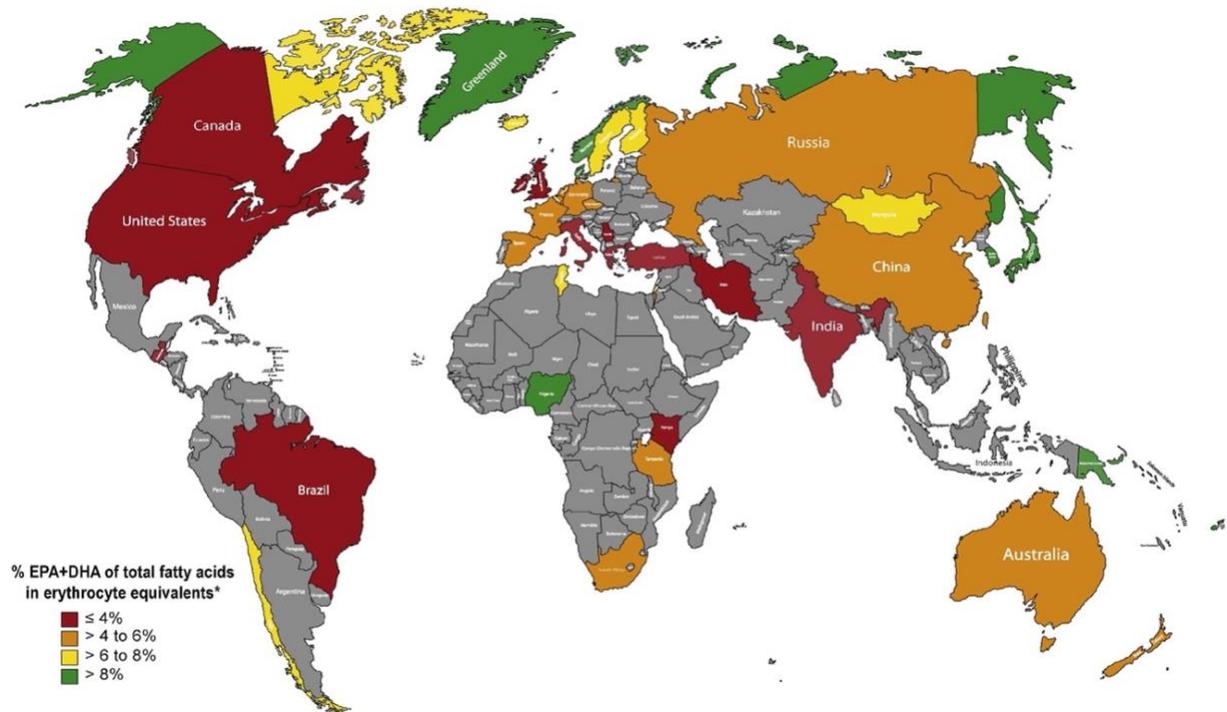


**Figura 25.** Mecanismos potenciales para los efectos cardioprotectores de los n-3 (290).

### Índice de omega-3

El O3-I es uno de los índices más frecuentemente utilizados en la investigación científica relacionada con los n-3. El cálculo del O3-I se infiere del porcentaje total de EPA + DHA que está contenido en la membrana plasmática de eritrocitos (17). Es posible modificar el resultado del O3-I aumentando la ingesta de EPA y DHA en forma de alimentos o suplementos (16). El O3-I fue descrito por primera vez por Harris y Von Schacky en 2004 y posteriormente patentando como índice de O3-I. De acuerdo con sus observaciones, ambos autores proponen que el HS-O3I tiene 3 puntos de cohorte;  $\leq 4\%$  bajo, 4-8 intermedio y  $\geq 8\%$  deseable. Un HS-O3I  $> 8\%$  se asocia con una disminución en el riesgo de muerte súbita, enfermedad coronaria y síndrome agudo coronario (18,291–293), así como una disminución de la presión arterial diastólica y sistólica (20,21)(294).

Se han identificado sistemáticamente estudios donde se reportan los valores de O3-I y EPA+DHA en sangre en diferentes países y regiones del mundo (Figura 26)(295). En México aún faltan estudios de referencia donde se reporten los valores de O3-I y EPA+DHA en sangre.



**Figura 26.** Mapa de los porcentajes O3-I (EPA+DHA) en países donde se han realizado estudios en adultos sanos. O3-I en color rojo  $\leq 4\%$ , en color naranja de 4 a 6%, en color amarillo de 6 a 8% y en color verde  $\geq 8\%$  (295).

### Proporción n-6/n-3

La proporción n-6/n-3 es un valor que se obtiene de la determinación en sangre total de n-6 y n-3 totales. Se ha sugerido que el Homo Sapien Sapiens podría haber evolucionado a partir de una dieta conformada por una proporción de n-6/n-3 de 1:1. También se ha sugerido que la dieta occidental actual se conforma de una proporción de n-6/n-3 de 15-20, lo cual podría estar asociado con un aumento en la prevalencia

de sobrepeso y obesidad, algunos tipos de cáncer, autoinmunidad y ECV (123,296,297).

### **Sumatoria de grasas trans**

La sumatoria de grasas trans ( $\Sigma$ TFA) es un valor que se calcula a partir de la determinación total de los FAs palmitoleico trans, oleico trans y linoleico trans hallados en sangre total.

Los TFAs son isómeros que se forman a partir de la producción de alimentos industrializados. Se ha propuesto que el consumo elevado de TFAs podría estar asociado con enfermedades cardiovascular, DM II y algunos tipos de cáncer (298–303).

Dos estudios independientes encontraron que los condados del estado de Nueva York que tuvieron 3 años o más de restricciones de TFAs de origen industrial tuvieron una reducción promedio del 7.8 % en la incidencia de infarto de miocardio y una reducción del 4.5 % en las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en comparación con los condados que no las tenían (304)(301).

Con el paso del tiempo el empleo de las grasas trans en la industria alimenticia ha caído en desuso paulatinamente debido a la creación de leyes más estrictas que limitan su empleo, obligando al fabricante a indicar que su producto los contiene. Sin embargo, no existe evidencia en México sobre si su consumo aún sigue siendo elevado y si en consecuencia podemos hallarlos elevados en sangre.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

### **RELEVANCIA**

La presente investigación resulta de interés científico ya que permite generar un primer antecedente sobre la determinación del perfil de FAs, O3-I, n-6/n-3 y TFAs en una población normotensa (NT) e hipertensa (HT) que residen en la ciudad de México. Además, esta investigación aporta información sobre los factores de riesgo de tipo conductuales involucrados en la incidencia y prevalencia de la HTA.

## **PERTINENCIA**

Con este trabajo se generó nueva información afín al campo de la bioquímica médica, dejando para trabajos futuros el análisis de las causas y los factores sociales que podrían estar involucrados en los resultados.

La información obtenida podría reflejar el estado de la proporción de consumo y asimilación de FAs; n-3, n-6 y TFAs en población mexicana, lo cual podría generar un mayor interés por parte de grupos de trabajo nacionales que se dediquen a la elaboración de guías alimenticias, normas oficiales y leyes que permitan impulsar hábitos alimenticios favorables en beneficio de la población y de los pacientes HT, lo que permite incrustarse en una emisión transdisciplinaria.

## **4. HIPÓTESIS**

Los pacientes HT tendrán un O3-I menor y un n-6/n-3, AA/EPA y TFAs significativamente mayor al de los pacientes NT.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo General**

- Conocer el perfil de FAs esterificados, O3-I, n-6/n-3 y TFAs de paciente HT y NT.

### **5.2 Objetivos particulares**

- Seleccionar un grupo representativo de pacientes HT y NT.
- Elaborar un cuestionario y valoración clínica dirigida a diferenciar a los pacientes HT y de los NT.
- Determinar el perfil de FAs esterificados, O3-I, n-6/n-3 y TFAS de pacientes HT y NT.
- Realizar un análisis histórico sobre la evolución de los ácidos grasos en el ser humano.
- Hacer una análisis de las muestras obtenidas como representativas del país como su comparación con trabajos realizados en personas de otros países.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética (número de registro 208/010/16/18) del Hospital General Ticomán, Ciudad de México y en acuerdo con la Declaración de Helsinki y el título segundo, Capítulo 1, Artículo 17, párrafo 2 de la Ley General de Investigación en Salud. Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado (ver anexos).

En el grupo NT e HT fueron incluidos adultos de ambos sexos de 40 a 65 años. Los participantes del grupo NT obtuvieron una PA <140/90 mmHg y no se encontraban tomando medicamentos para enfermedades agudas o crónicas. El grupo HT refirió tener el diagnóstico previo de HTA de más de un año de evolución y encontrarse bajo tratamiento antihipertensivo.

Los criterios de exclusión fueron embarazo, crisis hipertensiva (PA  $\geq$ 180/110 mmHg) o hipertensión arterial secundaria.

### **Población de estudio**

Se estudiaron un total 56 participantes, 46 mujeres y 10 hombres, de entre 40 a 65 años. Los participantes NT tuvieron una edad estadísticamente significativa menor en comparación al grupo HT (5.5 años). Los participantes en el estudio tienen una condición socioeconómica y cultural similar, por lo cual suponemos tienen los mismos hábitos alimenticios en cuanto a la calidad y el tipo de alimentos. Tanto el grupo NT como el HT fueron conformados por 28 personas cada uno (Tabla 1).

Veintitrés de los pacientes del grupo HT se encontraba bajo monoterapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (n=8), bloqueadores betaadrenérgicos (n=3), bloqueador de los canales de calcio (n=4) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (n=8), mientras que el restante tomaba alguna combinación de 2 o más de los fármacos mencionados (n=5).

### **Parámetros clínicos**

Los parámetros de la presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial sistólica (PAS) fueron obtenidos, previo reposo de 5 minutos, en brazo izquierdo de acuerdo con lineamientos internacionales (73), con un tensiómetro automático de la marca Beurer modelo BM 27. La presión arterial media (PAM) fue calculada con la fórmula  $PAM = 1/3 (PAS) + 2/3(PAD)$  (71,72). La circunferencia de cintura (CC) fue medida con una cinta antropométrica (Seca, Alemania). El peso y la estatura se midieron con una báscula mecánica con altímetro integrado. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula de  $IMC = \text{Peso}/\text{Altura}^2$ .

### **Obtención de muestras de sangre**

Previo a ayuno mínimo de 12 horas, fueron obtenidas de los participantes las muestras de sangre venosa periférica por medio de venopunción en un tubo Vacutainer® con EDTA. Posterior a realizar 5 inversiones del tubo que contenía la muestra, se procedió a tomar una alícuota de sangre para realizar el análisis de porcentajes de FAs. El resto de la muestra fue procesado o almacenado para futuros experimentos.

### **Análisis de porcentajes de ácidos grasos**

Una alícuota de 50  $\mu$ l de sangre total con EDTA se colocó en un papel Whatman 903 (General Electric, Schenectady, New York) el cual estaba pretratado con un cóctel de antioxidantes que fue provisto por el laboratorio OmegaQuant, y que sirve para evitar la oxidación de los FAs. Las muestras se secaron a temperatura ambiente por 15 min y se conservaron a -70C hasta que fueron enviadas para su análisis al laboratorio OmegaQuant (Sioux Falls, South Dakota, USA) donde se analizaron por medio de cromatografía de gases de acuerdo con la técnica previamente descrita por Harris (305).

### **Análisis estadístico**

Las pruebas estadísticas se realizaron con el programa GraphPad Prism versión 9.1 para Mac (GraphPad Software, San Diego, California EE. UU., [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)).

Para las pruebas de normalidad se utilizó la prueba D'Agostino & Pearson con la cual se observó que varias de las muestras obtenidas no se ajustaron a distribuciones normales. En los datos que presentaron normalidad, se utilizó la prueba múltiple de t de student (Welch t-student) y para los datos no normales se utilizó la prueba múltiple de t de student de Mann Whitney.

Para los ejercicios en donde se utilizó la prueba de ANOVA, se emplearon las pruebas de ANOVA de una vía de Brown-Forsythe & Welch para los datos normales y ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis para los datos no normales.

Para identificar los valores atípicos (outliers) se empleó el método ROUT (Q=1%) que se basa en la tasa de descubrimiento falso (306).

## **7. RESULTADOS**

De un total de 56 participantes, 46 (82.1%) eran del sexo femenino. La edad media total fue de  $51.7 \pm 7.6$  años;  $49 \pm 5.9$  años para el grupo NT y  $54.4 \pm 8.1$  años para el grupo HT ( $p= 0.0062$ ). El peso, la talla, el IMC y la CC no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos NT y HT. De acuerdo con el IMC, el 80.4% del total de participantes presentaron sobrepeso u obesidad y el 92.9% del total obtuvieron una CC por encima de lo recomendado (Tabla 5).

En la tabla 5 se muestran los valores de PAD, PAS y PAM de los grupos NT y HT. Como era de esperarse, existe un aumento estadísticamente significativo de los valores de PAS, PAD y PAM en el grupo HT en comparación con el grupo NT. En el grupo NT, ninguno de los participantes incluidos en el estudio tenía una PAS  $>140$  mmHg o una PAD  $> 90$  mmHg. Sin embargo, un 14.3% obtuvieron una PAM superior al límite considerado como normal ( $>100$ ). En el grupo HT el 57.1% obtuvieron una PAS  $> 140$  mmHg, 42.9%, una PAD  $> 90$  mmHg y el 87.5%, una PAM  $> 100$ .

**Tabla 5.** Antropometría de los grupos de estudio.

	<b>Total</b> <b>n=56</b>	<b>NT</b> <b>n=28</b>	<b>HT</b> <b>n=28</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Mujeres</b>	46 (82.1%)	26 (92.9%)	20 (71.4%)	0.0776 <sup>a</sup>
<b>Edad (años)</b>	51.7 ± 7.6	49 ± 5.9	54.4 ± 8.1	<b>0.0062</b> <sup>b</sup>
<b>Peso (kg)</b>	73.6 ± 14.7	72.1 ± 13.2	75.2 ± 16.2	0.4331 <sup>b</sup>
<b>Altura (m)</b>	1.57 ± 0.1	1.59 ± 0.1	1.56 ± 0.1	0.4958 <sup>b</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.8 ± 5.5	28.6 ± 4.4	30.9 ± 6.2	0.1150 <sup>b</sup>
<b>CC (cm)</b>	99 ± 12	96 ± 11	102 ± 13	0.1098 <sup>b</sup>

Normotensos (NT), Hipertensos (HT), Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia de Cintura (CC). Los valores presentados son medias con desviación estándar. Pruebas de normalidad realizadas con la prueba de D'Agostino & Pearson. a: valor calculado con la prueba de chi-cuadrada, b: pruebas t de Student no pareadas para valores normales y pruebas múltiples de Mann-Whitney para valores no normales.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre NT y HT marcadas en negritas (valor de p <0.05).

**Tabla 6.** Presión arterial sistólica, diastólica y media de los grupos participantes.

<b>PA</b>	<b>Total</b> <b>n =56</b>	<b>NT</b> <b>n=28</b>	<b>HT</b> <b>n=28</b>	<b>Valor de p</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	133 ± 18.6	121 ± 10.3	144 ± 17.9	<b>&lt;0.0001</b>
<b>PAD (mmHg)</b>	83 ± 11.1	77 ± 8.4	89 ± 10.3	<b>&lt;0.0001</b>
<b>PAM</b>	100 ± 11.8	92 ± 7.9	108 ± 9.6	<b>&lt;0.0001</b>

Presión arterial (PA), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM). Los valores presentados son medias con desviación estándar.

\*Diferencias estadísticamente significativas entre NT y HT marcadas en negritas (valor de p <0.05).

En la tabla 7 se observa que el porcentaje de FAs tanto en participantes NT como HT fue similar y únicamente fue posible observar un incremento estadísticamente significativo en el ácido gamma linoleico (GLA) del grupo HT ( $p= 0.0330^*$ ). También se presentan en la misma tabla las sumatorias de SFAs, MUFAs, TFAs, PUFAs, n-3, n-6, así como O3-I, EPA+DHA, n-6/n-3 y AA/EPA; en ninguno de estos parámetros se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre NT y HT.

**Tabla 7.** Porcentajes ácidos grasos esterificados en participantes.

Porcentaje de ácidos grasos esterificados (%)	Total n=56	Intervalos n=56	NT n=28	HT n=28	valor de p
<b>ΣSFA</b>	35.1 ± 2.12	31.6 - 42.5	35.1 ± 1.93	35.1 ± 2.34	0.7177
Mirístico (C14:0)	0.61 ± 0.22	0.21 - 1.05	0.60 ± 0.21	0.63 ± 0.23	0.6121
Palmítico (C16:0)	21.7 ± 1.26	19.5 - 25.1	21.6 ± 1.26	21.7 ± 1.27	0.5499
Esteárico (C18:0)	11.0 ± 1.63	8.30 - 17.1	11.0 ± 1.41	10.9 ± 1.85	0.2874
Araquídico (C20:0)	0.17 ± 0.03	0.11 - 0.28	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.04	0.3736
Behénico (C22:0)	0.66 ± 0.09	0.41 - 0.95	0.66 ± 0.08	0.66 ± 0.10	0.9426
Lignocerico (C24:0)	1.04 ± 0.33	0.46 - 2.68	1.04 ± 0.22	1.04 ± 0.42	0.3635
<b>ΣMUFA</b>	21.6 ± 2.44	16.0 - 29.4	21.5 ± 2.05	21.7 ± 2.81	0.5830
Palmitoleico (C16:1n7)	1.25 ± 0.53	0.22 - 3.13	1.18 ± 0.46	1.32 ± 0.59	0.1356
Oleico (C18:1n9)	19.1 ± 2.32	13.3 - 26.9	19.1 ± 1.91	19.2 ± 2.71	0.3813
Eicosenoico (C20:1n9)	0.20 ± 0.05	0.13 - 0.38	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.05	0.2711
Nervonico (C24:1n9)	1.06 ± 0.36	0.47 - 2.70	1.06 ± 0.26	1.06 ± 0.43	0.4563
<b>ΣTFA</b>	1.28 ± 0.43	0.65 - 2.71	1.19 ± 0.26	1.37 ± 0.55	0.1277
Palmitelaidico (C16:1n7t)	0.17 ± 0.05	0.08 - 0.33	0.16 ± 0.03	0.18 ± 0.06	0.4297
Elaidico (C18:1t)	0.81 ± 0.39	0.28 - 2.20	0.72 ± 0.24	0.90 ± 0.48	0.0804
Linoelaidico (C18:2n6t)	0.31 ± 0.08	0.15 - 0.50	0.32 ± 0.08	0.30 ± 0.07	0.3764
<b>Σn-3</b>	3.66 ± 0.48	2.62 - 4.93	3.68 ± 0.46	3.65 ± 0.50	0.7922
α-linolénico (C18:3n3)	0.44 ± 0.17	0.07 - 0.27	0.42 ± 0.14	0.46 ± 0.19	0.2762
Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	0.29 ± 0.11	0.11 - 0.66	0.26 ± 0.07	0.32 ± 0.14	0.1416
Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	1.08 ± 0.25	0.75 - 2.05	1.07 ± 0.25	1.10 ± 0.27	0.7296
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	1.85 ± 0.37	1.11 - 2.87	1.92 ± 0.35	1.77 ± 0.39	0.1362
<b>Σn-6</b>	38.3 ± 2.44	31.7 - 43.2	38.5 ± 2.33	38.1 ± 2.56	0.5206
Linoleico (C18:2n6)	23.5 ± 3.10	13.1 - 28.2	23.7 ± 2.87	23.3 ± 3.34	0.6055
γ-linolénico (C18:3n6)	0.27 ± 0.11	0.11 - 0.63	0.25 ± 0.07	0.31 ± 0.13	<b>0.0330</b>
Eicosadienoico (C20:2n6)	0.30 ± 0.06	0.18 - 0.49	0.30 ± 0.05	0.29 ± 0.07	0.5319
Dihomo-γ-linolénico (C20:3n6)	1.76 ± 0.35	0.95 - 2.89	1.71 ± 0.34	1.81 ± 0.36	0.3637
Arachidonico (AA, C20:4n6)	10.2 ± 1.58	6.19 - 14.8	10.2 ± 1.54	10.1 ± 1.64	0.9773
Docosatetraenoico (C22:4n6)	1.70 ± 0.51	0.88 - 4.04	1.70 ± 0.53	1.70 ± 0.50	0.9514
Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)	0.64 ± 0.15	0.39 - 1.16	0.65 ± 0.14	0.63 ± 0.15	0.4963

<b>O3-I</b>	3.75 ± 0.44	2.89 - 4.89	3.81 ± 0.42	3.70 ± 0.45	0.3432
<b>EPA+DHA</b>	2.14 ± 0.39	1.38 - 3.14	2.19 ± 0.37	2.09 ± 0.40	0.3510
<b>n-6/n-3</b>	10.6 ± 1.55	6.74 - 14.2	10.6 ± 1.45	10.7 ± 1.67	0.9552
<b>AA/EPA</b>	39.1 ± 13.6	14.5 - 88.7	40.7 ± 9.56	37.6 ± 16.8	0.1575

Normotensos (NT), Hipertensos (HT). Los valores presentados son medias con desviación estándar.

ΣSFA: suma de ácidos grasos saturados, ΣMUFA: suma de ácidos grasos monosaturados, ΣPUFA: suma de ácidos grasos poliinsaturados, Σn-3: suma de ácidos grasos n3, Σn6: suma de ácidos grasos n6, O3-I: O3-I, EPA+DHA: suma de EPA+DHA, n-6/n-3: relación entre n-6 y n-3 y AA/EPA: relación entre AA y EPA. Los valores presentados son medias con desviación estándar.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre NT y HT marcadas en negritas (valor de p <0.05).

Debido a que no fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NT y HT en 32 de los 33 indicadores analizados, se decidió estudiar los porcentajes de FAs esterificados de ambas poblaciones como una sola unidad y realizar una matriz de correlaciones con el coeficiente de correlación de Spearman (tabla 8 y 9).

En la tabla 8 se observan diversas correlaciones positivas y negativas, algunas de relevancia fisiológica y otras no relevantes por no existir evidencia científica suficiente para saber si estas correlaciones podrían ser de importancia, solo se describirán aquellas que se ha propuesto que pudieran estar relacionadas. Algunos ejemplos de correlaciones negativas que podría ser de relevancia fisiológica son la del ácido oleico (C18:n9), el más abundante de los MUFA, con los FAs esteárico, behénico, lignocérico, DPA n-3, AA, docosatetraenoico. Se observó una correlación positiva entre el ácido nervónico (C24:1n9) y los FAs esteárico, behénico, lignocérico, AA, docosatetraenoico y DPA n-6. El ácido α-linolénico (C18:3n3) se correlacionó negativamente con los FAs behénico, eicosenónico, AA y docosatetraenoico. El DPA n-3 se correlacionó positivamente con los FAs esteárico, α-linolénico, AA y docosatetraenoico. El AA se correlacionó negativamente con los FAs mirístico, palmitoleico, oleico, α-linolénico, y positivamente con los FAs esteárico, behénico, lignocérico, nervónico, DPA n-3 y docosatetraenoico.

El ácido graso docosatetraenoico se correlacionó negativamente con los FAs mirístico, oleico y α-linolénico, y positivamente con los FAs esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, nervónico, AA y DPA n-6, y destacando por ser el ácido graso con mayor

número de correlaciones con otros FAs, solo por debajo del AA. En los n-3 EPA y DHA no se observó ninguna correlación, más que una correlación positiva entre EPA y DPA n-3 (0.5).

En la tabla 9 se observan las correlaciones obtenidas entre los grupos de FAs estudiados, donde se observa una correlación negativa entre los n-3 y los MUFAs, así como entre los n-6 y los MUFAs. También se observa una correlación positiva entre los n-3 y los SFA.

	Myristico	Palmitico	Estearico	Arachidico (C20:0)	Behenico (C22:0)	Lignoceroico (C24:0)	Palmitoleico (C16:1n7)	Oleico (C18:1n9)	Eicosenoico (C20:1n9)	Nervonico (C24:1n9)	Palmitelaídico (C16:1n7)	Elaidico (C18:1)	Linoleaídico (C18:2n6)	α-Linolénico (C18:3n3)	Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	Linoleico (C18:2n6)	γ-Linolénico (C18:3n6)	Eicosadienoico (C20:2n6)	Dihomo-γ-linolénico (C20:3n6)	Arachidonico (AA, C20:4n6)	Docosatetraenoico (C22:4n6)	Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)
Myristico (C14:0)		0.43	-0.54	-0.45	-0.45	-0.37	0.62	0.49	-0.06	-0.47	-0.30		-0.06	0.51	0.18	-0.35	-0.36	-0.11	0.43	-0.17	-0.16	-0.53	-0.56	-0.50
Palmitico (C16:0)	0.43		-0.14	-0.10	-0.18	-0.08	0.65	0.09	-0.30	-0.11	-0.40	-0.32	-0.14	0.07	0.21	0.01	0.06	-0.49	0.23	-0.31	0.17	-0.23	-0.15	-0.18
Estearico (C18:0)	-0.54	-0.14		0.42	0.44	0.50	-0.54	-0.70	0.02	0.51	0.05	-0.05		-0.48	0.07	0.52	0.34	-0.14	-0.30	0.19	0.19	0.58	0.71	0.58
Arachidico (C20:0)	-0.45	-0.10	0.42		0.65	0.43	-0.38	-0.36	0.07	0.50	0.10	0.09	0.07	-0.47	0.05	0.29	0.12	-0.15	-0.12	-0.21	-0.09	0.42	0.54	0.33
Behenico (C22:0)	-0.45	-0.18	0.44	0.65		0.78	-0.37	-0.52	0.02	0.69	0.13	0.07	2.09*10 <sup>-2</sup>	-0.58	0.12	0.47	0.17	-0.12	-0.10	0.02	0.02	0.59	0.52	0.32
Lignoceroico (C24:0)	-0.37	-0.08	0.50	0.43	0.78		0.39	-0.63	-0.04	0.71	0.09	0.02	-0.49	0.03	0.44	0.34	0.34	-0.11	-0.23	0.06	0.04	0.56	0.51	0.32
Palmitoleico (C16:1n7)	0.62	0.65	-0.54	-0.38	-0.37	-0.39		0.42	-0.19	-0.35	-0.36	-0.19	-0.05	0.36	0.21	-0.20	-0.30	-0.27	0.42	-0.25	0.18	-0.50	-0.40	-0.48
Oleico (C18:1n9)	0.49	0.09	-0.70	-0.36	-0.52	-0.63	0.42		0.29	-0.48	-0.13	0.01	0.06	0.37	-0.25	-0.57	-0.36	-0.02	0.13	-0.21	-0.19	-0.70	-0.58	-0.46
Eicosenoico (C20:1n9)	-0.06	-0.30	0.02	0.07	0.02	-0.04	-0.19	0.29		0.11	0.01	0.01	0.08	0.02	-0.33	-0.14	-0.06	-0.12	-0.15	0.32	0.07	-0.03	0.22	0.25
Nervonico (C24:1n9)	-0.47	-0.11	0.51	0.50	0.69	0.71	-0.35	-0.48	0.11		0.16	-0.08	-0.03	-0.66	-0.09	0.41	0.44	-0.27	-0.35	0.10	0.12	0.55	0.61	0.56
Palmitelaídico (C16:1n7)	-0.30	-0.40	0.05	0.10	0.13	0.09	-0.36	-0.13	0.01	0.16		0.53	0.50	-0.26	-0.17	-0.04	-0.12	0.18	-0.30	0.14	-0.11	0.22	0.13	0.14
Elaidico (C18:1)		-0.32	-0.05	0.09	0.07		-0.19	0.01	0.01	-0.08	0.53		0.25	-0.19	-0.19	-0.17	-0.23	0.06	-0.33	0.15	-0.11	-0.06		-0.07
Linoleaídico (C18:2n6)	-0.06	-0.14		0.07	2.09*10 <sup>-2</sup>	0.02	-0.05	0.06	0.08	-0.03	0.50	0.25		-0.01	-0.11	-0.09	-0.16	0.04	0.05	-0.03	-0.23		0.05	0.05
α-Linolénico (C18:3n3)	0.51	0.07	-0.48	-0.47	-0.58	-0.49	0.36	0.37	0.02	-0.66	-0.26	-0.19	-0.01		0.05	-0.41	-0.35	0.34	0.42	-0.12	-0.23	-0.57	-0.50	-0.40
Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	0.18	0.21	0.07	0.05	0.12	0.03	0.21	-0.25	-0.33	-0.09	-0.17	-0.19	-0.11	0.05		0.50	-0.02	-0.34	0.46	-0.22	-0.01	0.31	0.03	-0.17
Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	-0.35	0.01	0.52	0.29	0.47	0.44	-0.20	-0.57	-0.14	0.41	-0.04	-0.17	-0.09	-0.41	0.50		0.18	-0.40	0.07	0.01	0.08	0.73	0.60	0.29
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	-0.36	0.06	0.34	0.12	0.17	0.34	-0.30	-0.36	-0.06	0.44	-0.12	-0.23	-0.16	-0.35	-0.02	0.18		-0.30	-0.21	-0.07	0.13	0.46	0.16	0.44
Linoleico (C18:2n6)	-0.11	-0.49	-0.14	-0.15	-0.12	-0.11	-0.27	-0.02	-0.12	-0.27	0.18	0.06	0.04	0.34	-0.34	-0.40	-0.30		-0.04	0.16	-0.17	-0.26	-0.24	-0.22
γ-Linolénico (C18:3n6)	0.43	0.23	-0.30	-0.12	-0.10	-0.23	0.42	0.13	-0.15	-0.35	-0.30	-0.33	0.05	0.42	0.46	0.07	-0.21	-0.04		-0.47	-0.20	-0.05	-0.24	-0.24
Eicosadienoico (C20:2n6)	-0.17	-0.31	0.19	-0.21	0.02	0.06	-0.25	-0.21	0.32	0.10	0.14	0.15	-0.03	-0.12	-0.22	0.01	-0.07	0.16	-0.47		2.47*10 <sup>-2</sup>	0.20	0.11	
Dihomo-γ-linolénico (C20:3n6)	-0.16	0.17	0.19	-0.09	0.02	0.04	0.18	-0.19	0.07	0.12	-0.11	-0.11	-0.23	-0.23	-0.01	0.08	0.13	-0.17	-0.20	0.30		0.01	0.20	0.26
Arachidonico (AA, C20:4n6)	-0.53	-0.23	0.58	0.42	0.59	0.56	-0.50	-0.70	-0.03	0.55	0.22	-0.06		-0.57	0.31	0.73	0.46	-0.26	-0.05	2.47*10 <sup>-2</sup>	0.01		0.59	0.50
Docosatetraenoico (C22:4n6)	-0.56	-0.15	0.71	0.54	0.52	0.51	-0.40	-0.58	0.22	0.61	0.13		0.05	-0.50	0.03	0.60	0.16	-0.24	-0.24	0.20	0.20		0.59	0.61
Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)	-0.50	-0.18	0.58	0.33	0.32	0.32	-0.48	-0.46	0.25	0.56	0.14	-0.07	0.05	-0.40	-0.17	0.29	0.44	-0.22	-0.24	0.11	0.26	0.50		

Negativa

Sin correlación

Positiva

**Tabla 8.** Matriz de correlaciones de porcentajes de ácidos grasos esterificados del total de participantes. Correlaciones positivas (>0.5) marcadas en color verde, correlaciones negativas (<-0.5) marcadas en color rojo y sin correlación marcadas sin color.

**Tabla 9.** Matriz de correlaciones de sumas de ácidos grasos esterificados del total de participantes. Correlaciones positivas (>0.5) marcadas en color verde, correlaciones negativas (<-0.5) marcadas en color rojo y sin correlaciones marcadas sin color.

	ΣSFA	ΣMUFA	ΣTFA	Σn-3	Σn-6
ΣSFA		-0.44	-0.28	0.54	-0.48
ΣMUFA	-0.44		0.19	-0.51	-0.55
ΣTFA	-0.28	0.19		-0.34	-0.06
Σn-3	0.54	-0.51	-0.34		-0.10
Σn-6	-0.48	-0.55	-0.06	-0.10	

Negativa      Sin correlación      Positiva

Suponiendo que los participantes conformaban una sola unidad, se realizó la división de las sumatorias de las distintas familias de FAs (SFAs, MUFAs, TFAs, n-6 y n-3) en terciles, dando particular énfasis en el comportamiento del tercil superior con relación al inferior.

En la tabla 10 y en las gráficas 1a y 1b se muestra el resultado de la distribución de FAs e indicadores derivados de los mismos cuando la población se divide por terciles de acuerdo con los rangos bajo (n=18, 31.6-34.4%), medio (n=19, 34.4-35.5%) y alto (n=19, 35.5-42.5%) de SFA. En el tercil mayor de SFA se encontraron porcentajes menores ( $p < 0.05$ ) de FAs oleico, palmitelaidico, ALA y LA y TFAs, n-6 y n-6/n-3. Y porcentajes mayores ( $p < 0.05$ ) de nervónico, docosapentaenoico (DPA), docosahexaenoico (DHA) y dihomo- $\gamma$ -linolénico (DGLA) y de los índices n-3, O3-I y EPA+DHA (Tabla 10).

**Tabla 10.** Distribución de MUFA, TFA, n-3 y n-6 según valores de terciles de SFA bajo, medio y alto.

	<b>ΣSFA bajo</b>	<b>ΣSFA medio</b>	<b>ΣSFA alto</b>	
<b>Porcentaje de ácidos grasos esterificados (%)</b>	<b>31.6 - 34.4%</b>	<b>34.4 - 35.5%</b>	<b>35.5 - 42.5%</b>	
	<b>n=18</b>	<b>n=19</b>	<b>n=19</b>	<b>valor de p</b>
<b>ΣMUFA</b>	22.6 ± 2.81	21.2 ± 1.53	21.1 ± 2.62	0.1117
Oleico (C18:1n9)	20.4 ± 2.60	18.7 ± 1.44	18.3 ± 2.39	<b>0.0196</b>
Nervónico (C24:1n9)	0.91 ± 0.16	1.08 ± 0.17	1.18 ± 0.54	<b>0.0310</b>
<b>ΣTFA</b>	1.51 ± 0.56	1.23 ± 0.29	1.13 ± 0.35	<b>0.0240</b>
Palmitelaídico (C16:1n7t)	0.17 ± 0.04	0.18 ± 0.05	0.15 ± 0.05	<b>0.0223</b>
<b>Σn-3</b>	3.47 ± 0.42	3.68 ± 0.38	3.83 ± 0.56	0.0706
α-linolénico (C18:3n3)	0.55 ± 0.19	0.36 ± 0.07	0.41 ± 0.16	<b>0.0017</b>
Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	0.98 ± 0.15	1.05 ± 0.16	1.22 ± 0.35	<b>0.0225</b>
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	1.68 ± 0.35	1.98 ± 0.34	1.88 ± 0.39	<b>0.0434</b>
<b>Σn-6</b>	39.3 ± 2.59	39.0 ± 1.47	36.7 ± 2.33	<b>0.0009</b>
Linoleico (C18:2n6)	25.4 ± 2.08	24.1 ± 1.43	21.1 ± 3.64	<b>&lt;0.0001</b>
Dihomo-γ-linolénico (C20:3n6)	1.58 ± 0.29	1.83 ± 0.29	1.86 ± 0.39	<b>0.0259</b>
<b>O3-I</b>	3.52 ± 0.38	3.90 ± 0.39	3.81 ± 0.46	<b>0.0201</b>
<b>EPA+DHA</b>	1.94 ± 0.33	2.27 ± 0.34	2.20 ± 0.40	<b>0.0197</b>
<b>n-6/n-3</b>	11.4 ± 1.29	10.7 ± 1.16	9.81 ± 1.74	<b>0.0043</b>

Los valores presentados son medias con desviación estándar. Diferencias estadísticamente significativas marcadas en negritas (valor de p <0.05). Solo se muestra resultados estadísticamente significativos.

En la tabla 11 y en las gráficas 2a y 2b se muestra el resultado de la distribución de FAs y sus índices cuando la población se divide por terciles de acuerdo con los rangos bajo (n=18, 16.0-20.5%), medio (n=19, 20.6-22.0%) y alto (n=19, 22.0-29,4%) de MUFA.

En el tercil mayor de MUFA se encontró una distribución con menores porcentajes (p=<0.05) de esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, DPA n-3, DHA,

eicosadienóico, araquidónico (AA), docosatetraenoico y DPA n-6, y los índices n-3, n-6, O3-I, EPA+DHA. En el tercil mayor de MUFA se encontraron menores porcentajes ( $p < 0.05$ ) de mirístico. La proporción de elaidico fue menor en el tercil medio (tabla 9).

**Tabla 11.** Distribución de SFA, TFA, n-3 y n-6 según terciles de MUFA bajo, medio y alto.

	$\Sigma$ MUFA bajo	$\Sigma$ MUFA medio	$\Sigma$ MUFA alto	
Porcentaje de ácidos	16.0 - 20.5%	20.6 - 22.0%	22.0 - 29.4%	
grasos esterificados (%)	n=18	n=19	n=19	valor de p
<b><math>\Sigma</math>SFA</b>	36.2 $\pm$ 2.71	34.8 $\pm$ 1.19	34.4 $\pm$ 1.88	0.1210
Mirístico (C14:0)	0.52 $\pm$ 0.17	0.56 $\pm$ 0.19	0.76 $\pm$ 0.21	<b>0.0008</b>
Estearico (C18:0)	12.2 $\pm$ 2.24	10.8 $\pm$ 0.42	9.95 $\pm$ 0.77	<b>&lt;0.0001</b>
Araquídico (C20:0)	0.18 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.03	<b>0.0494</b>
Behénico (C22:0)	0.71 $\pm$ 0.10	0.67 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.09	<b>0.0044</b>
Lignocerico (C24:0)	1.23 $\pm$ 0.50	1.02 $\pm$ 0.09	0.88 $\pm$ 0.17	<b>0.0005</b>
<b><math>\Sigma</math>TFA</b>	1.39 $\pm$ 0.38	1.09 $\pm$ 0.29	1.37 $\pm$ 0.55	0.0516
Elaidico (C18:1t)	0.91 $\pm$ 0.34	0.61 $\pm$ 0.23	0.91 $\pm$ 0.48	<b>0.0140</b>
<b><math>\Sigma</math>n-3</b>	3.94 $\pm$ 0.50	3.69 $\pm$ 0.42	3.37 $\pm$ 0.32	<b>0.0008</b>
Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	1.27 $\pm$ 0.34	1.03 $\pm$ 0.13	0.96 $\pm$ 0.13	<b>0.0009</b>
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	1.99 $\pm$ 0.35	1.91 $\pm$ 0.38	1.65 $\pm$ 0.31	<b>0.0112</b>
<b><math>\Sigma</math>n-6</b>	39.3 $\pm$ 2.48	39.1 $\pm$ 1.36	36.7 $\pm$ 2.49	<b>0.0010</b>
Eicosadienoico (C20:2n6)	0.32 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.06	<b>0.0492</b>
Arachidonico (AA, C20:4n6)	11.4 $\pm$ 1.59	10.1 $\pm$ 0.77	8.99 $\pm$ 1.28	<b>&lt;0.0001</b>
Docosatetraenoico (C22:4n6)	2.08 $\pm$ 0.72	1.59 $\pm$ 0.11	1.45 $\pm$ 0.25	<b>0.0019</b>
Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)	0.74 $\pm$ 0.16	0.61 $\pm$ 0.11	0.57 $\pm$ 0.11	<b>0.0008</b>
<b>O3-I</b>	3.94 $\pm$ 0.40	3.82 $\pm$ 0.45	3.50 $\pm$ 0.35	<b>0.0042</b>
<b>EPA+DHA</b>	2.31 $\pm$ 0.35	2.20 $\pm$ 0.39	1.92 $\pm$ 0.31	<b>0.0042</b>

Los valores presentados son medias con desviación estándar. Diferencias estadísticamente significativas marcadas en negritas (valor de  $p < 0.05$ ). Solo se muestra resultados estadísticamente significativos.

En la tabla 12 y en la gráfica 3 se muestra el resultado de la distribución de FAs y sus índices cuando la población se divide por terciles de acuerdo con los rangos bajo (n=18, 0.65-1.0%), medio (n=19, 1.02-1.35%) y alto (n=19, 1.40-2.71%) de TFA.

En el tercil mayor de TFAs se encontró una distribución con menores porcentajes ( $p < 0.05$ ) de palmítico, palmitoleico, eicosapentaenoico (EPA) y GLA, y los índices n-3, O3-I y EPA+DHA. En el tercil mayor de TFA se encontró una distribución con mayores porcentajes ( $p < 0.05$ ) en n-6/n-3 y AA/EPA (tabla 11).

**Tabla 12.** Distribución de SFA, MUFA, n-3 y n-6 según valores de terciles de TFA bajo, medio y alto.

Porcentaje de ácidos grasos esterificados (%)	$\Sigma$ TFA bajo	$\Sigma$ TFA medio	$\Sigma$ TFA alto	valor de p
	0.65 - 1.00%	1.02 - 1.35%	1.40 - 2.71%	
	n=18	n=19	n=19	
<b><math>\Sigma</math>SFA</b>	35.7 $\pm$ 2.15	35.0 $\pm$ 1.33	34.6 $\pm$ 2.64	0.0623
Palmítico (C16:0)	22.2 $\pm$ 1.30	22.0 $\pm$ 1.24	20.9 $\pm$ 0.89	<b>0.0042</b>
<b><math>\Sigma</math>MUFA</b>	21.7 $\pm$ 2.28	21.8 $\pm$ 1.79	21.4 $\pm$ 3.16	0.8798
Palmitoleico (C16:1n7)	1.45 $\pm$ 0.67	1.30 $\pm$ 0.37	1.03 $\pm$ 0.45	<b>0.0239</b>
<b><math>\Sigma</math>n-3</b>	3.95 $\pm$ 0.43	3.48 $\pm$ 0.41	3.57 $\pm$ 0.47	<b>0.0042</b>
Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	0.35 $\pm$ 0.13	0.25 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.11	<b>0.0154</b>
<b><math>\Sigma</math>n-6</b>	37.8 $\pm$ 2.51	38.5 $\pm$ 2.17	38.67 $\pm$ 2.66	0.5354
$\gamma$ -linolénico (C18:3n6)	0.30 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.10	0.23 $\pm$ 0.11	<b>0.0315</b>
<b>O3-I</b>	3.97 $\pm$ 0.49	3.62 $\pm$ 0.36	3.67 $\pm$ 0.40	<b>0.0286</b>
<b>EPA+DHA</b>	2.34 $\pm$ 0.43	2.03 $\pm$ 0.31	2.07 $\pm$ 0.35	<b>0.0284</b>
<b>n-6/n-3</b>	9.67 $\pm$ 1.25	11.2 $\pm$ 1.39	11.0 $\pm$ 1.59	<b>0.0036</b>
<b>AA/EPA</b>	32.0 $\pm$ 9.81	41.2 $\pm$ 10.1	43.8 $\pm$ 17.2	<b>0.0199</b>

Los valores presentados son medias con desviación estándar. Diferencias estadísticamente significativas marcadas en negritas (valor de p < 0.05). Solo se muestra resultados estadísticamente significativos.

En la tabla 13 y en las gráficas 4a, 4b y 4c se muestra el resultado de la distribución de FAs y sus índices cuando la población se divide por terciles de acuerdo con los rangos bajo (n=19, 2.62-3.38%), medio (n=19, 3.44-3.84%) y alto (n=18, 3.84-4.93%) de n-3.

En el tercil mayor de n-3 se encontró una distribución con menores porcentajes ( $p < 0.05$ ) de oleico, elaidico y LA, y los índice MUFA y TFA. En el tercil mayor de n-3 se encontró una distribución con mayores porcentajes ( $p < 0.05$ ) de esteárico y AA, y el índice SFA. O3-I EPA+DHA, n-6/n-3 y AA/EPA no fueron considerados en esta tabla para evitar sesgos (Tabla 12).

**Tabla 13.** Distribución de SFA, MUFA, TFA y n-6 según valores de terciles de n-3 bajo, medio y alto.

	$\Sigma$ n-3 bajo	$\Sigma$ n-3 medio	$\Sigma$ n-3 alto	
	2.62 - 3.38%	3.44 - 3.84%	3.84 - 4.93%	
Porcentaje de ácidos grasos esterificados (%)	n=19	n=19	n=18	valor de p
<b><math>\Sigma</math>SFA</b>	33.9 $\pm$ 1.56	35.3 $\pm$ 1.22	36.2 $\pm$ 2.76	<b>0.0133</b>
Esteárico (C18:0)	10.2 $\pm$ 0.83	10.9 $\pm$ 0.76	11.8 $\pm$ 2.42	<b>0.0165</b>
<b><math>\Sigma</math>MUFA</b>	22.8 $\pm$ 2.69	21.7 $\pm$ 1.82	20.3 $\pm$ 2.13	<b>0.0023</b>
Oleico (C18:1n9)	20.4 $\pm$ 2.56	19.2 $\pm$ 1.53	17.7 $\pm$ 1.97	<b>0.0008</b>
<b><math>\Sigma</math>TFA</b>	1.48 $\pm$ 0.51	1.25 $\pm$ 0.37	1.11 $\pm$ 0.33	<b>0.0347</b>
Elaidico (C18:1t)	1.00 $\pm$ 0.47	0.74 $\pm$ 0.30	0.68 $\pm$ 0.31	<b>0.0449</b>
<b><math>\Sigma</math>n-6</b>	38.6 $\pm$ 2.56	38.2 $\pm$ 2.30	38.2 $\pm$ 2.57	0.8534
Linoleico (C18:2n6)	24.9 $\pm$ 2.13	23.5 $\pm$ 1.62	22.1 $\pm$ 4.36	<b>0.0245</b>
Arachidonico (AA, C20:4n6)	9.15 $\pm$ 1.22	10.1 $\pm$ 1.09	11.2 $\pm$ 1.70	<b>0.0002</b>

Los valores presentados son medias con desviación estándar. Diferencias estadísticamente significativas marcadas en negritas (valor de  $p < 0.05$ ). Solo se muestra resultados estadísticamente significativos.

En la tabla 14 y en las gráficas 5a y 5b se muestra el resultado de la distribución de FAs y sus índices cuando la población se divide por terciles de acuerdo con los rangos bajo (n=18, 31.7-37.6%), medio (n=19, 37.7-39.5%) y alto (n=19, 39.5-43.2%) de n-6. En el tercil mayor de n-6 se encontró una distribución con menores porcentajes ( $p < 0.05$ ) de mirístico, palmítico, palmitoleico, oleico y eicosenoico y los índices SFA y MUFA. En el tercil mayor de n-3 se encontró una distribución con mayores porcentajes ( $p < 0.05$ ) de n-6/n-3.

**Tabla 14.** Distribución de SFA, MUFA, TFA y n-3 según valores de terciles de n-6 bajo, medio y alto.

	$\Sigma$ n-6 bajo	$\Sigma$ n-6 medio	$\Sigma$ n-6 alto	
	31.7 - 37.6%	37.7 - 39.5%	39.5 - 43.2%	
Porcentaje de ácidos grasos esterificados (%)	n=18	n=19	n=19	valor de p
<b><math>\Sigma</math>SFA</b>	36.4 $\pm$ 2.90	34.7 $\pm$ 1.34	34.2 $\pm$ 1.14	<b>0.0053</b>
Mirístico (C14:0)	0.74 $\pm$ 0.27	0.57 $\pm$ 0.18	0.54 $\pm$ 0.12	<b>0.0100</b>
Palmítico (C16:0)	22.6 $\pm$ 1.54	21.4 $\pm$ 0.70	21.1 $\pm$ 0.89	<b>0.0004</b>
<b><math>\Sigma</math>MUFA</b>	22.9 $\pm$ 3.30	21.8 $\pm$ 1.64	20.2 $\pm$ 1.16	<b>0.0036</b>
Palmitoleico (C16:1n7)	1.58 $\pm$ 0.75	1.17 $\pm$ 0.34	1.03 $\pm$ 0.23	<b>0.0068</b>
Oleico (C18:1n9)	20.0 $\pm$ 3.24	19.4 $\pm$ 1.72	18.0 $\pm$ 1.21	<b>0.0339</b>
Eicosenoico (C20:1n9)	0.20 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.03	<b>0.0004</b>
<b><math>\Sigma</math>TFA</b>	1.36 $\pm$ 0.60	1.19 $\pm$ 0.32	1.31 $\pm$ 0.35	0.4779
<b><math>\Sigma</math>n-3</b>	3.72 $\pm$ 0.59	3.65 $\pm$ 0.39	3.63 $\pm$ 0.46	0.8337

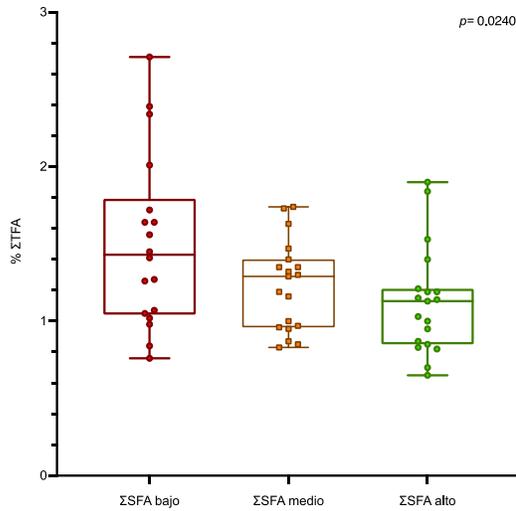
Los valores presentados son medias con desviación estándar. Diferencias estadísticamente significativas marcadas en negritas (valor de  $p < 0.05$ ). Solo se muestra resultados estadísticamente significativos.

El desglose de los ejercicios estadísticos realizados con las sumatorias de los porcentajes de FAs; SFA, MUFA, TFA, n-3 y n-6, se presenta a continuación (Gráficas 1 a 5).

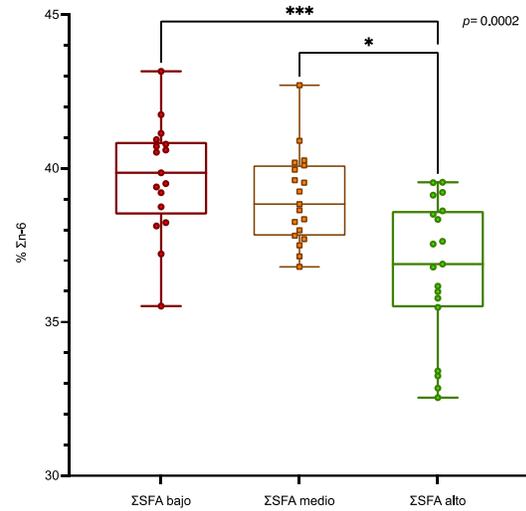
**Gráfica 1a y 1b:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de SFA y las sumatorias de TFA ( $p= 0.0240$ ) y n-6 ( $p= 0.0002$ ).

\* Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ).

**1a)**



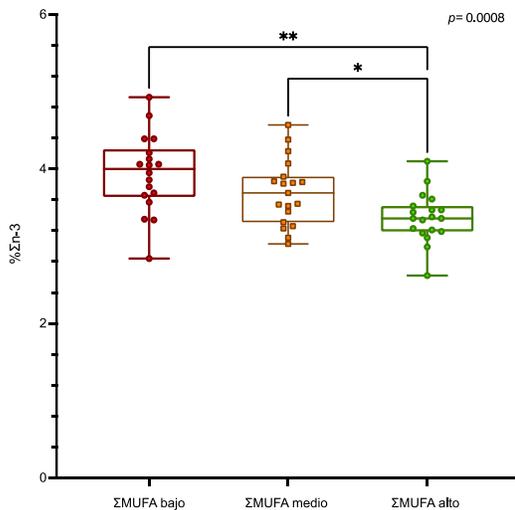
**1b)**



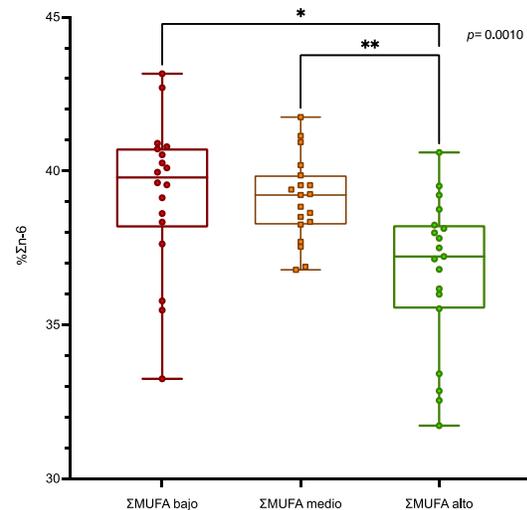
**Gráfica 2a y 2b:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de MUFA y las sumatorias de n-3 ( $p= 0.0008$ ) y n-6 ( $p= 0.0010$ ).

Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ).

**2a)**

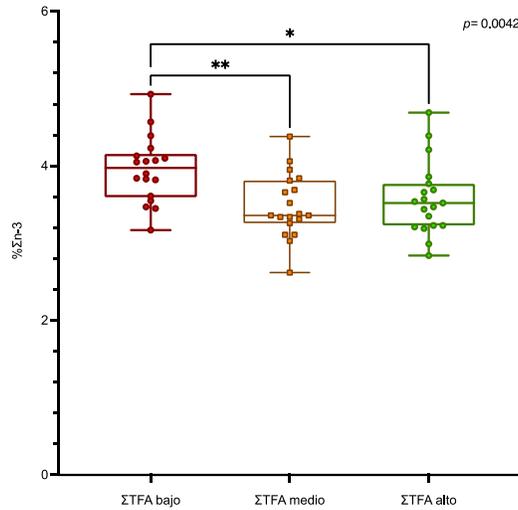


**2b)**



**Gráfica 3:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de TFA y la sumatoria de n-3 (p= 0.0042).

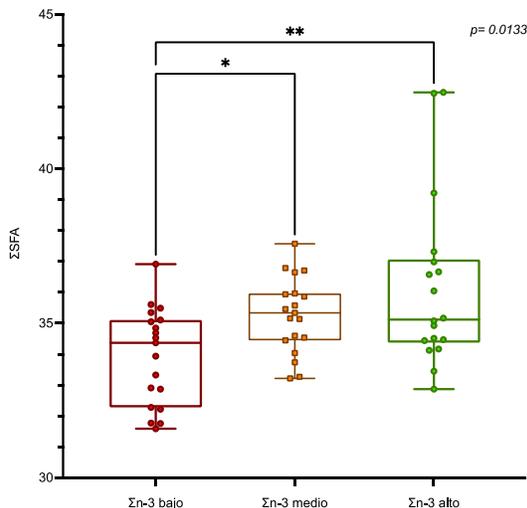
Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (p=<0.05).



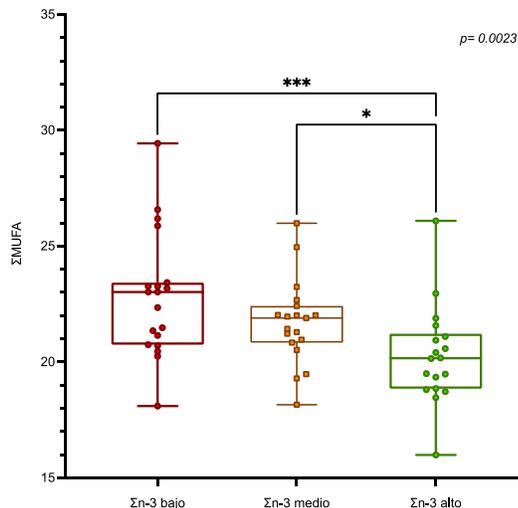
**Gráfica 4a, 4b y 4c:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de n-3 y las sumatorias de SFA (p= 0.0133), MUFA (p= 0.0023) y TFA (p= 0.0347).

Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (p=<0.05).

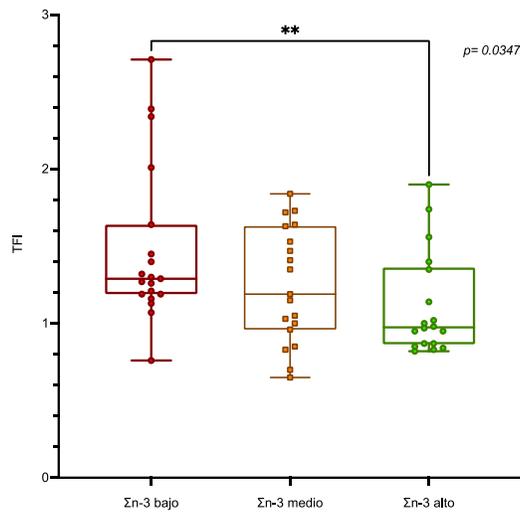
**4a)**



**4b)**



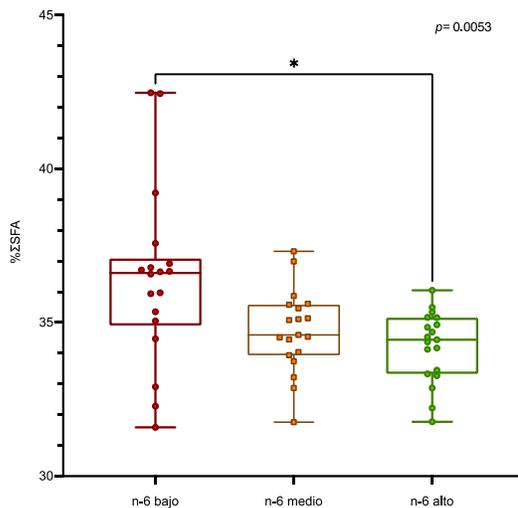
4c)



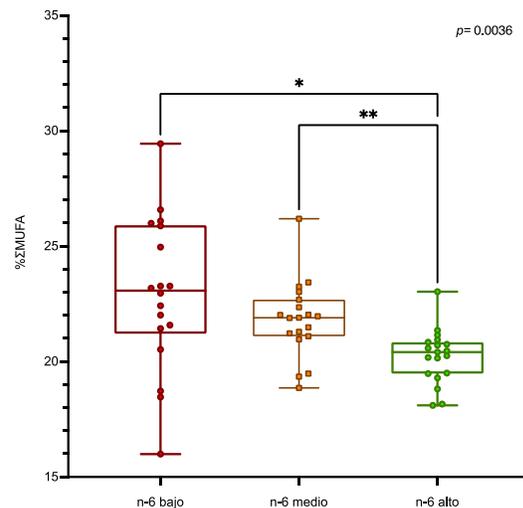
**Gráfica 5a y 5b:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo (n=18), medio (n=19) y alto (n=19) de n-6 y las sumatorias de SFA (p= 0.0053) y MUFA (p= 0.0036).

Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (p<0.05).

5a)



5b)



Tomando en cuenta la misma referencia de que todos los participantes se comportaban como una sola unidad debido a que no se observaron diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos NT y HT, se buscaron correlaciones entre las sumatorias de los porcentajes de FAs (tabla 15).

**Tabla 15.** Correlaciones entre las sumatorias de los porcentajes de ácidos grasos.

	ΣSFA	ΣMUFA	ΣTFA	Σn-3	Σn-6
ΣSFA		-	↓	-	↓↓↓
ΣMUFA	-		-	↓↓↓	↓↓
ΣTFA	-	-		↓↓	-
Σn-3	↑	↓↓	↓		-
Σn-6	↓↓	↓↓	-	-	

**Flecha hacia arriba:** Correlación positiva.

**Flecha hacia abajo:** Correlación negativa.

Cada flecha representa en nivel de significancia estadística; 1 flecha equivale a una p entre 0.05 y 0.01, 2 flechas equivalen a una p entre 0.009 y 0.001, 3 flechas equivalen a una p entre 0.0009 y 0.0001

También se realizó una tabla de correlaciones entre los n-3; ALA, EPA, DPA y DHA y el resto de los porcentajes de FAs con la finalidad de encontrar asociaciones estadísticamente significativas (tabla 16).

**Tabla 16.** Correlaciones entre los porcentajes de ALA, EPA, DPA y DHA y el resto de los porcentajes de los FAs. **Flecha hacia arriba:** Correlación positiva. **Flecha hacia abajo:** Correlación negativa.

Cada flecha representa en nivel de significancia estadística; 1 flecha equivale a una p entre 0.05 y 0.01, 2 flechas equivalen a una p entre 0.009 y 0.001, 3 flechas equivalen a una p entre 0.0009 y 0.0001

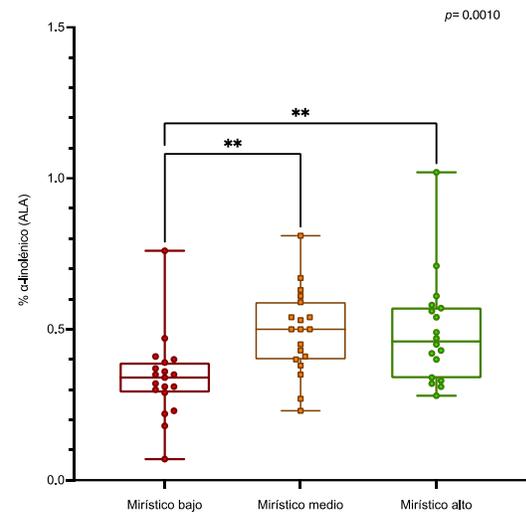
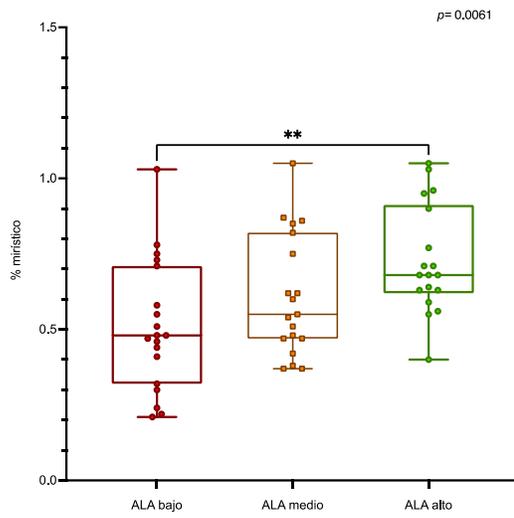
	Σn-3				ΣSFA				ΣMUFA				ΣTFA				Σn-6							
	α-linolénico (C18:3n3)	Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	Docosapentaenoico-n3 (DPA n-3, C22:5n3)	Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	Mirístico (C14:0)	Palmitico (C16:0)	Estearico (C18:0)	Araquídico (C20:0)	Behénico (C22:0)	Lignocérico (C24:0)	Palmitoleico (C16:1n7)	Oleico (C18:1n9)	Eicosenico (C20:1n9)	Nervónico (C24:1n9)	Palmitoleico (C16:1n7)	Eláidico (C18:1t)	Linoleico (C18:2n6t)	Linoleico (C18:2n6)	γ-linolénico (C18:3n6)	Eicosadienoico (C20:2n6)	Dihomo-γ-linolénico (C20:3n6)	Araquidónico (AA, C20:4n6)	Docosatetraenoico (C22:4n6)	Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)
α-linolénico (C18:3n3)	-	-	-	-	↑↑	-	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↑	↑↑	-	↓↓↓	-	↓	-	↑	↑↑	-	-	↓↓↓	↓↓	↓↓
Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	-	-	↑↑↑	-	-	-	-	-	↑	↑	-	↓	-	-	-	-	↓	↑↑	-	-	-	-	↓	-
Docosapentaenoico-n3 (DPA n-3, C22:5n3)	↓↓	↑↑↑	-	-	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↓	↓↓↓	-	↑↑	-	↓↓	-	-	-	-	-	-	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	↓↓	-	-	-	↓	-	↑	-	↑	↓	↓↓	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	↑↑↑	-	↑

**Gráfica 6:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de ALA y los porcentajes de ácidos grasos mirístico (a), esteárico (b), araquídico (c), behénico (d), lignocérico (e), palmitoleico (f), oleico (g), nervónico (h), eláidico (i), linoleico (j), γ-linolénico (k), araquidónico (l), docosatetraenoico (m) y docosapentaenoico n-6 (n), así como su correlación en sentido opuesto.

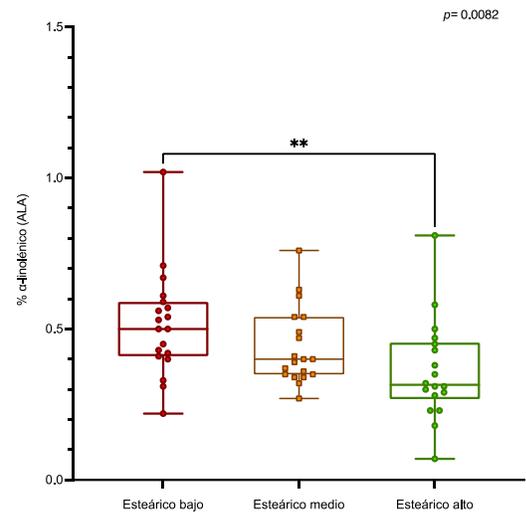
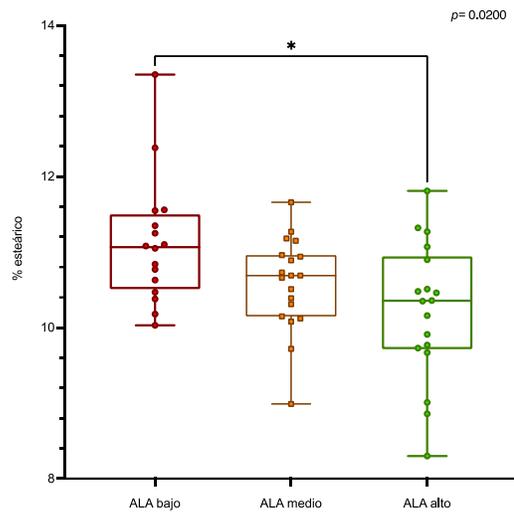
Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas por lo menos en un sentido ( $p < 0.05$ ).

Diferencias estadísticamente significativas marcadas con \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  y \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

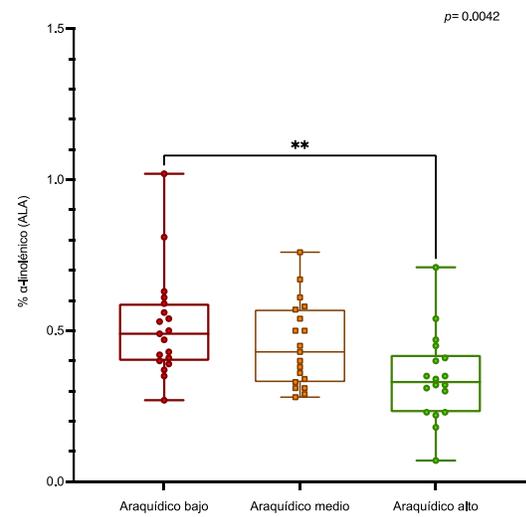
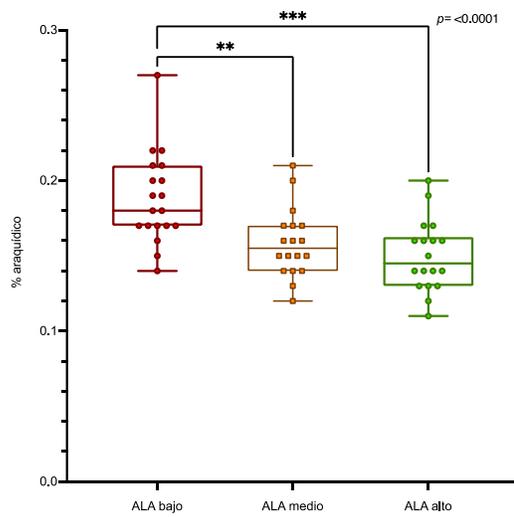
6a)



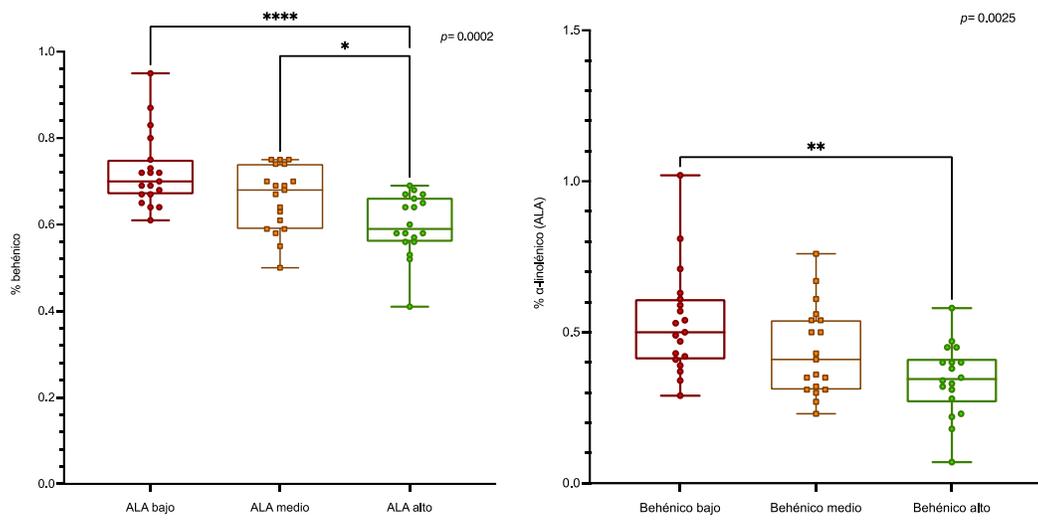
6b)



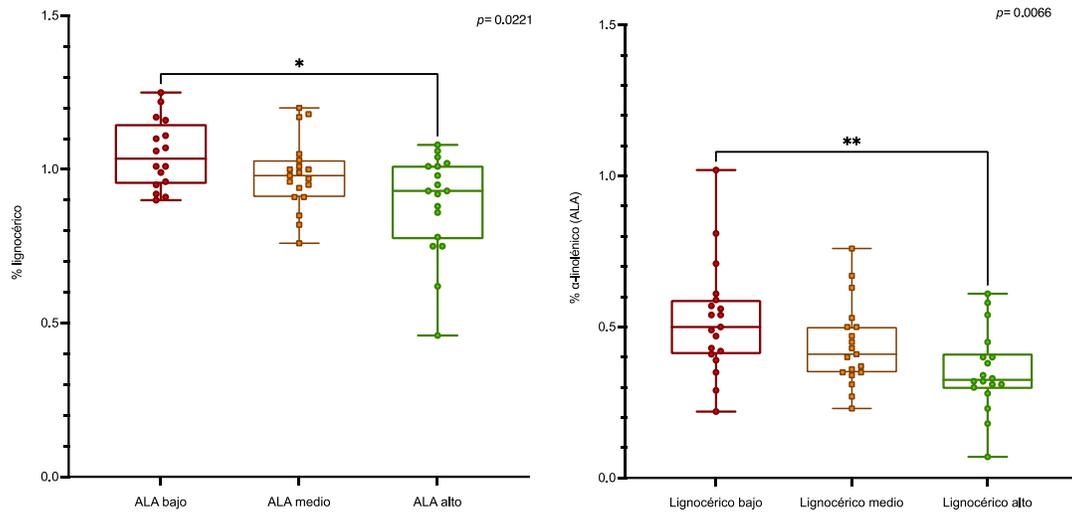
6c)



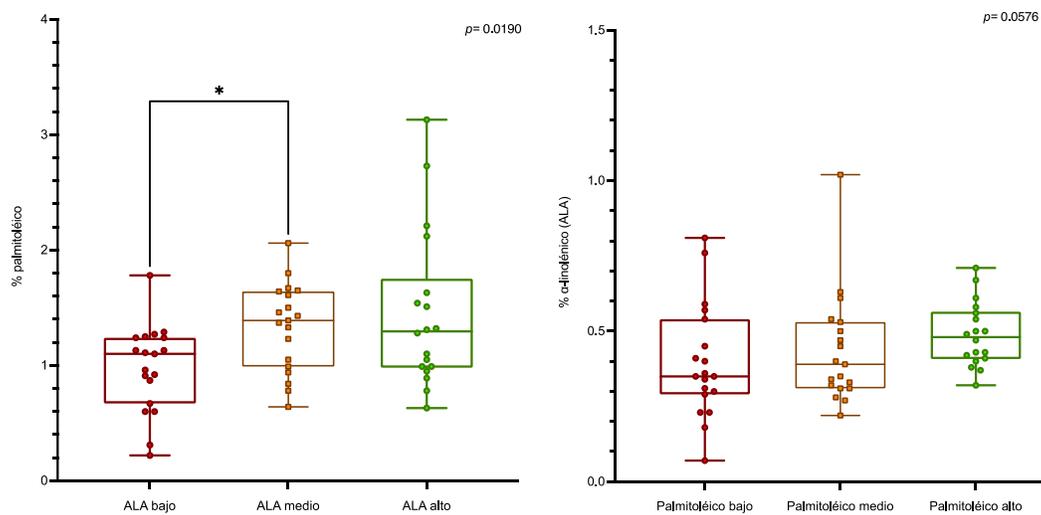
6d)



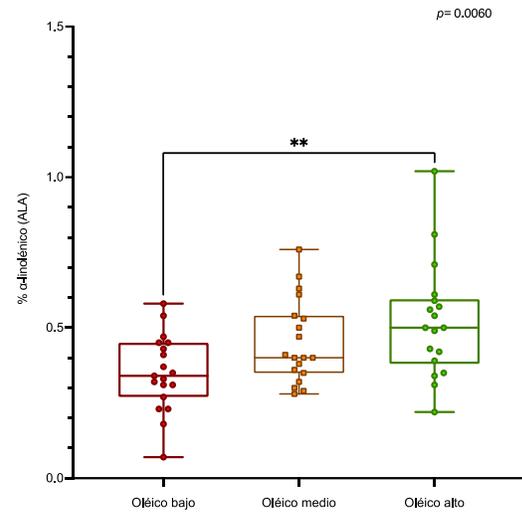
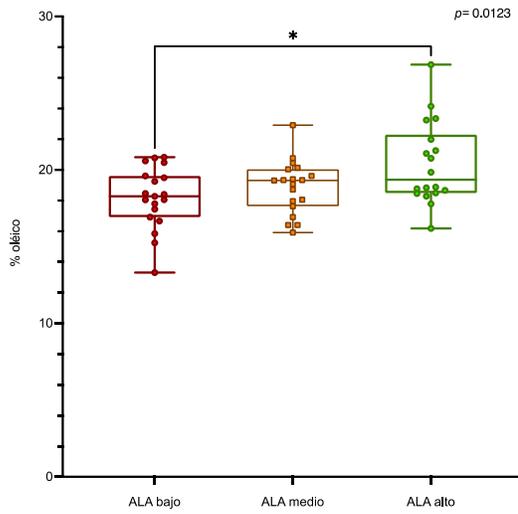
6e)



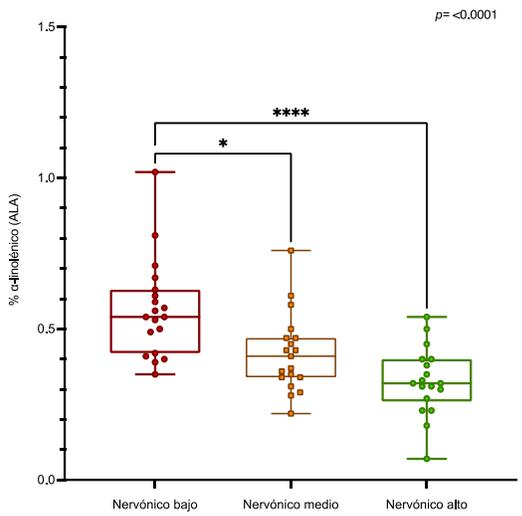
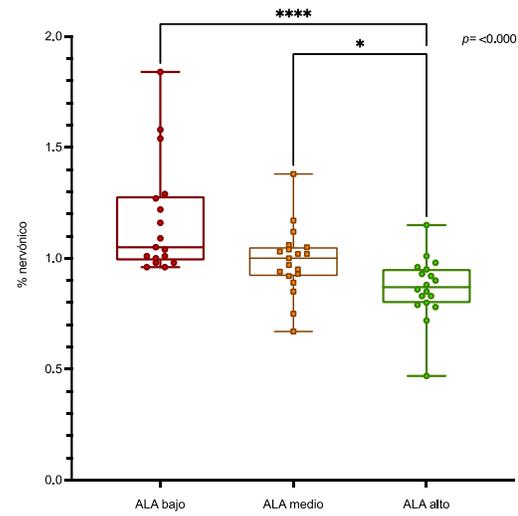
6f)



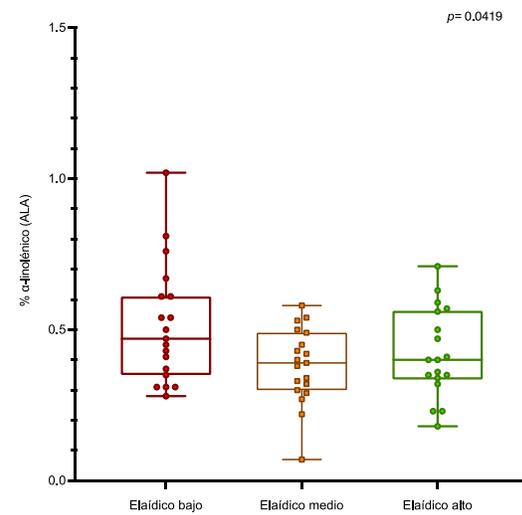
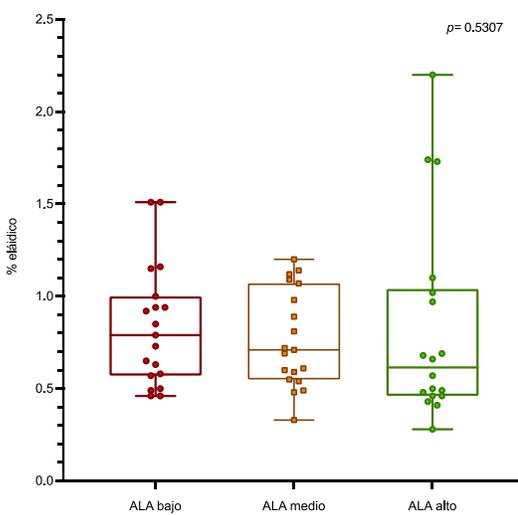
6g)



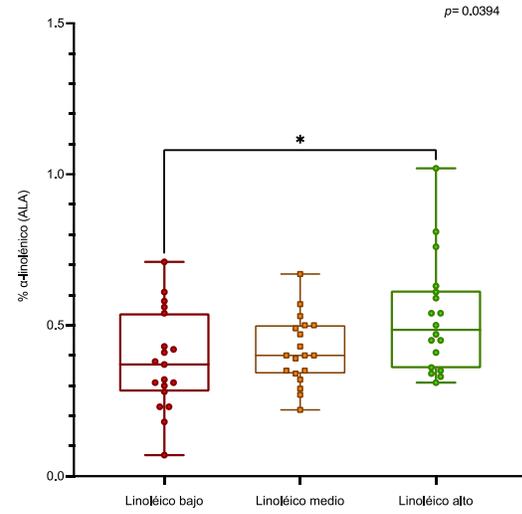
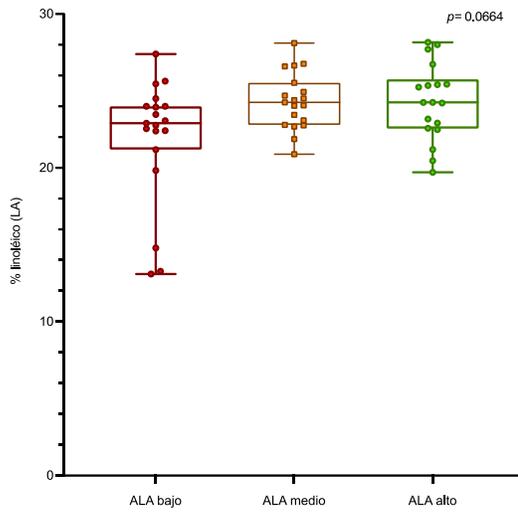
6h)



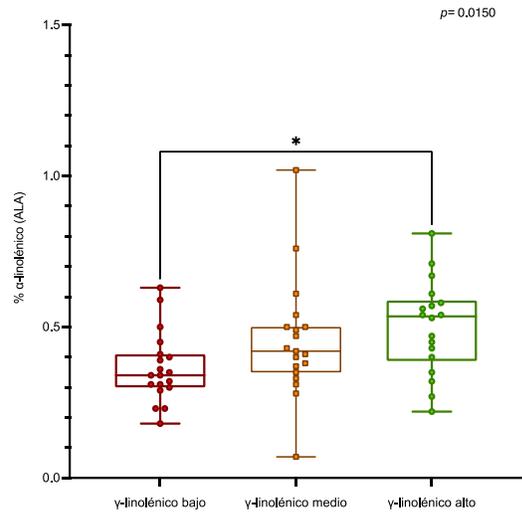
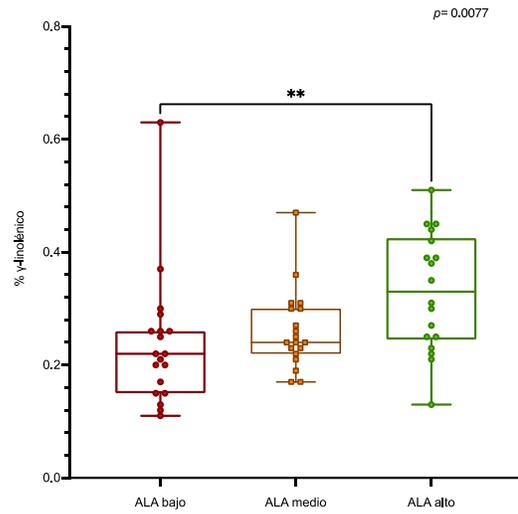
6i)



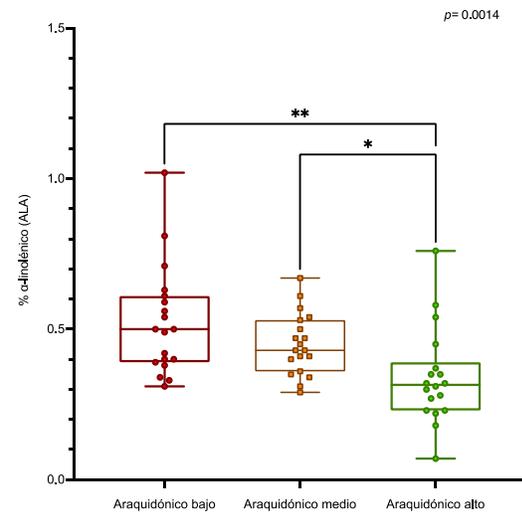
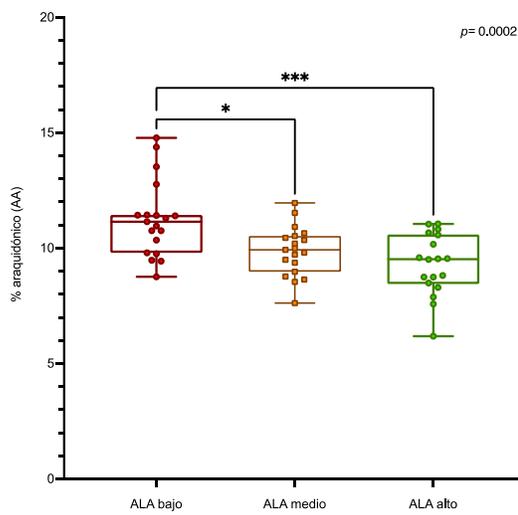
6j)



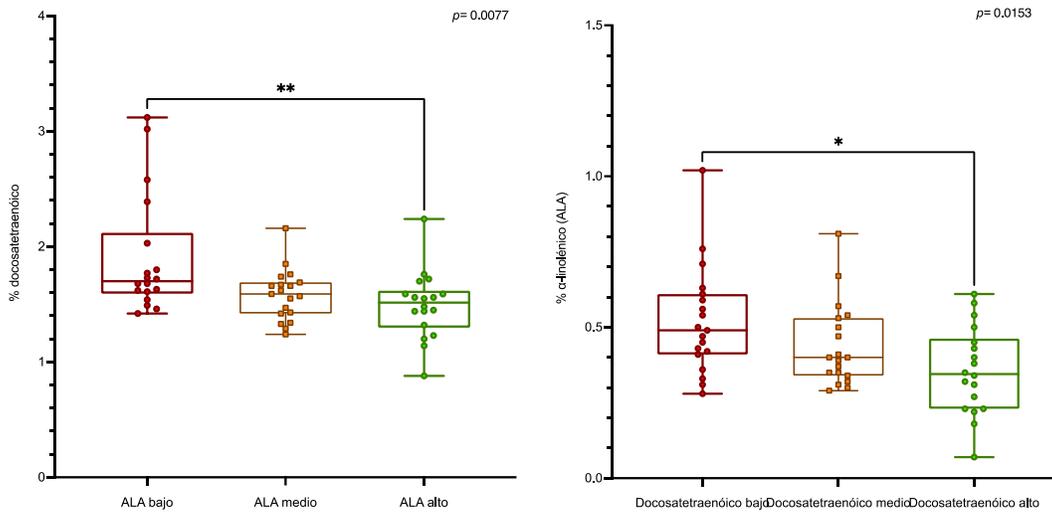
6k)



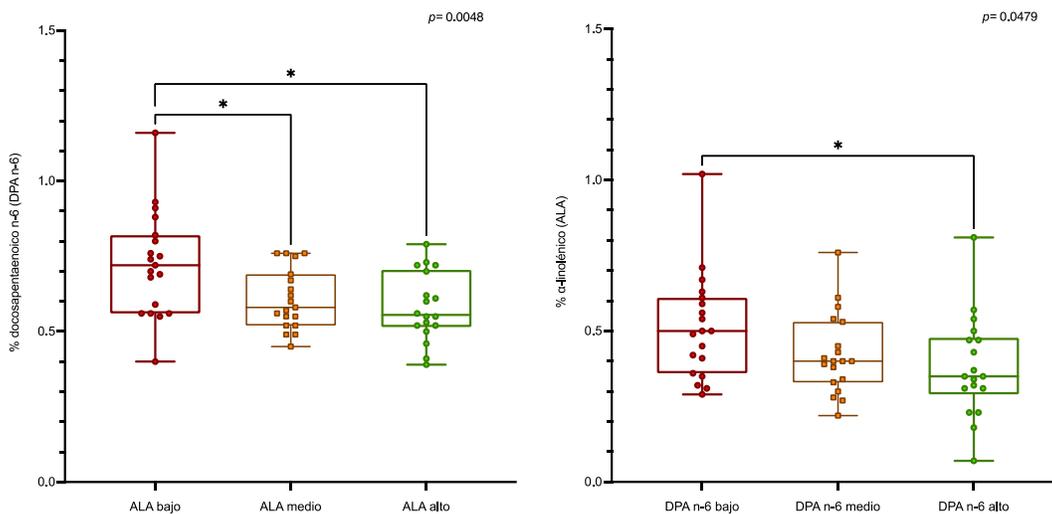
6l)



6m)



6n)

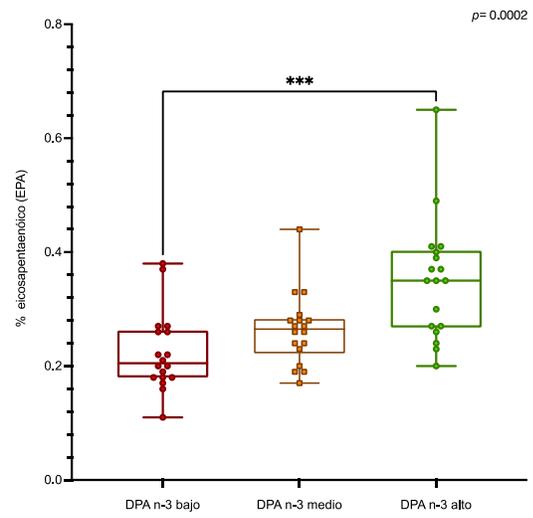
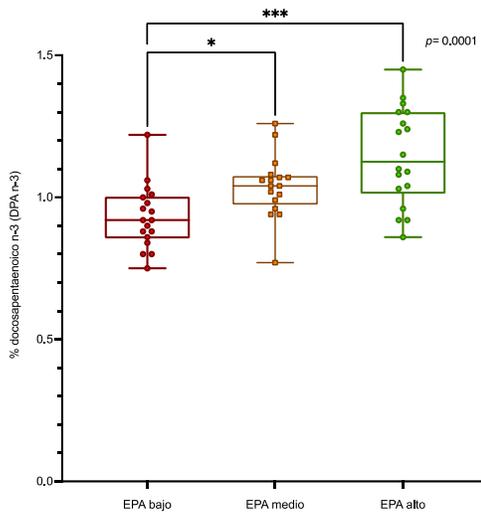


**Gráfica 7:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de EPA y los porcentajes de ácidos grasos docosapentaenico (a), behénico (b), palmitoleico (c), eicosenóico (d), linoleico (e),  $\gamma$ -linolénico (f) y docosatetraenico (g), así como su correlación en sentido opuesto.

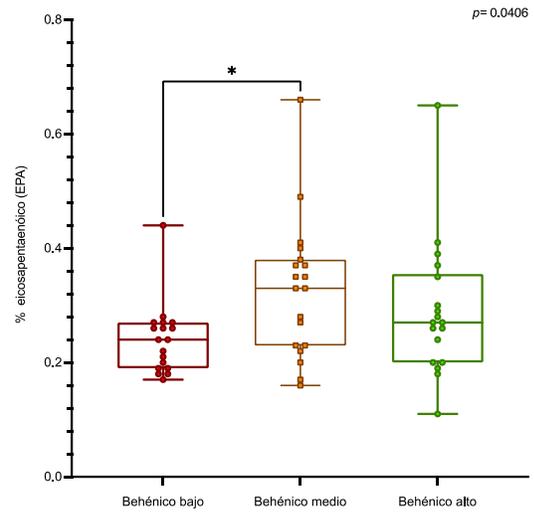
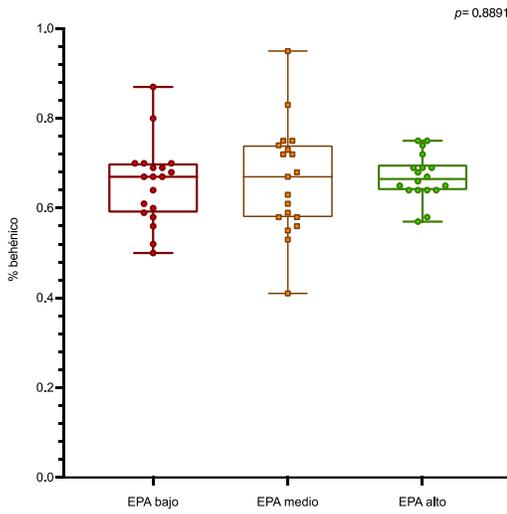
Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas por lo menos en un sentido ( $p < 0.05$ ).

Diferencias estadísticamente significativas marcadas con \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  y \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

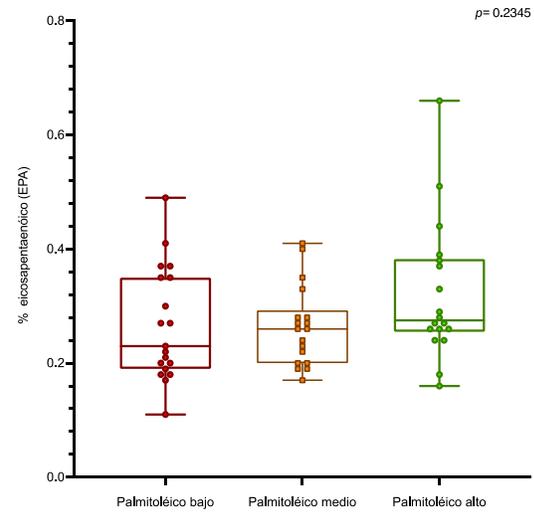
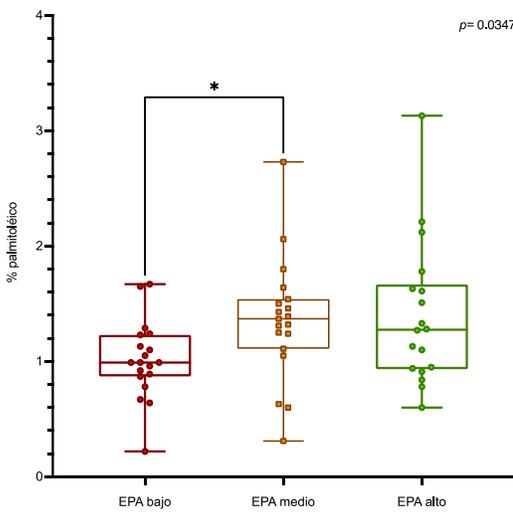
7a)



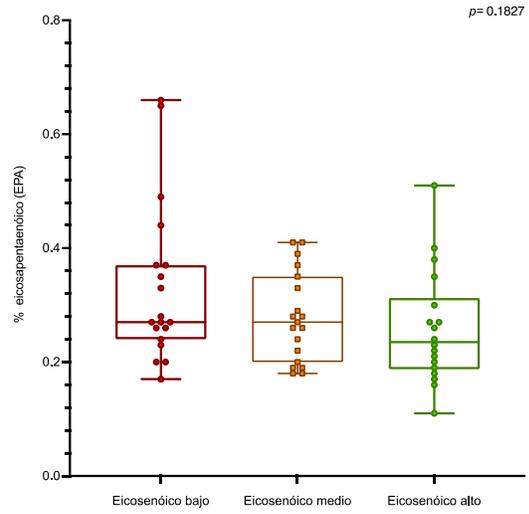
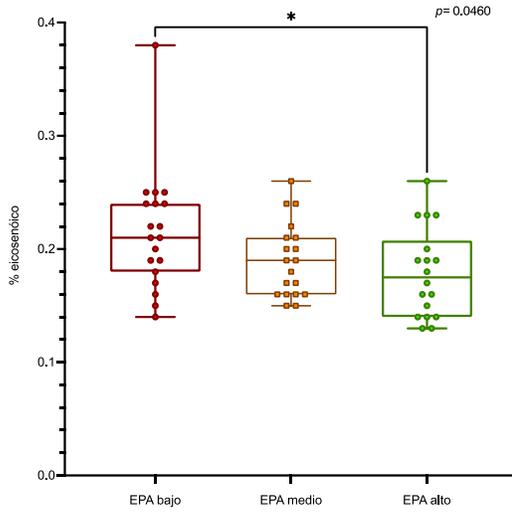
7b)



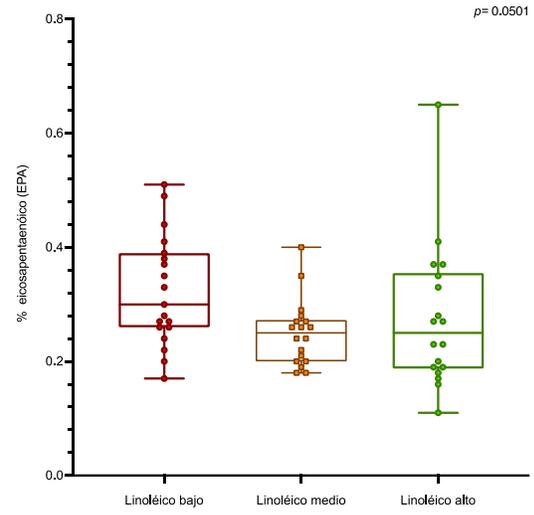
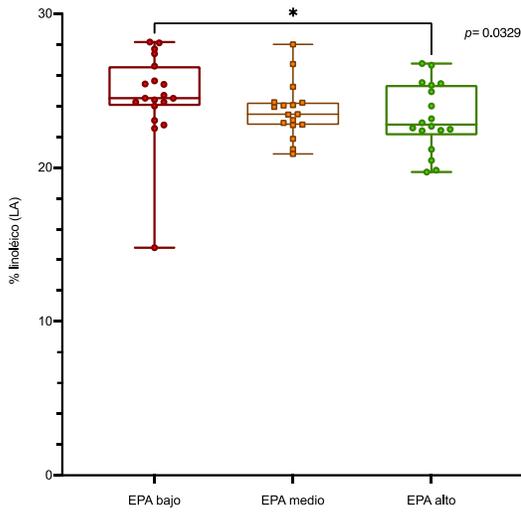
7c)



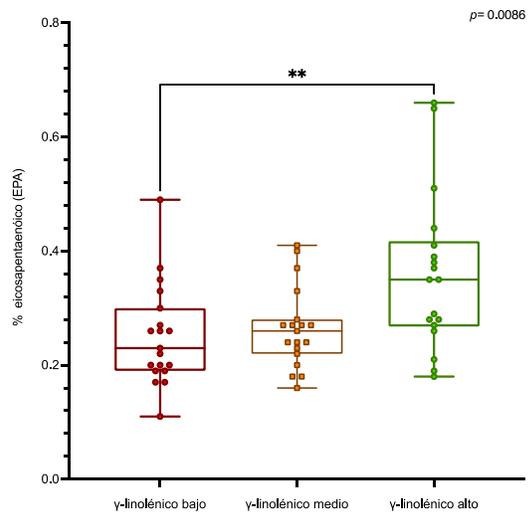
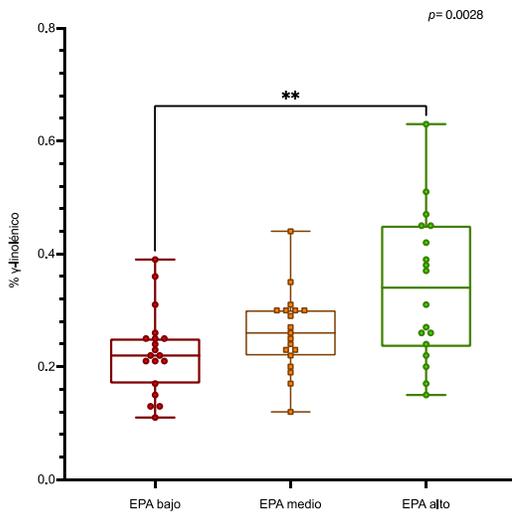
7d)



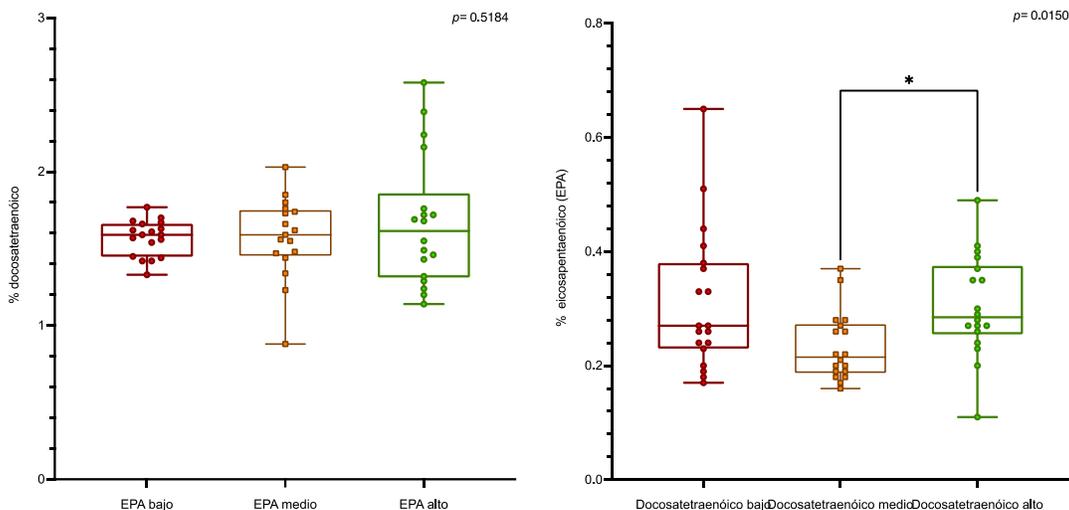
7e)



7f)



7g)

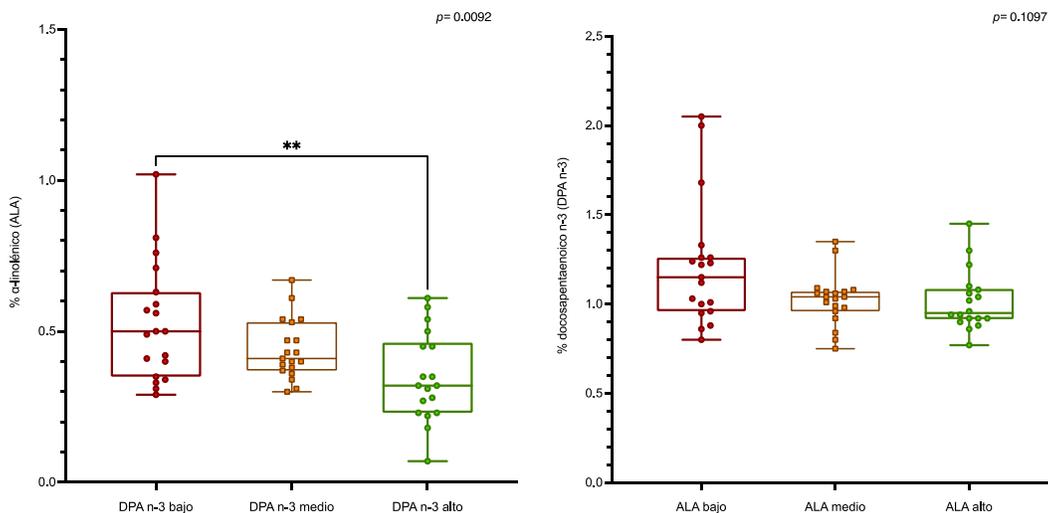


**Gráfica 8:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de DPA n-3 y los porcentajes de ácidos grasos  $\alpha$ -linolénico (a), eicosapentaenoico (b), palmítico (c), esteárico (d), araquídico (e), behénico (f), lignocérico (g), palmitoleico (h), oleico (i), nervónico (j), eláidico (k), linoleico (l), araquidónico (m) y docosatetraenico (n), así como su correlación en sentido opuesto.

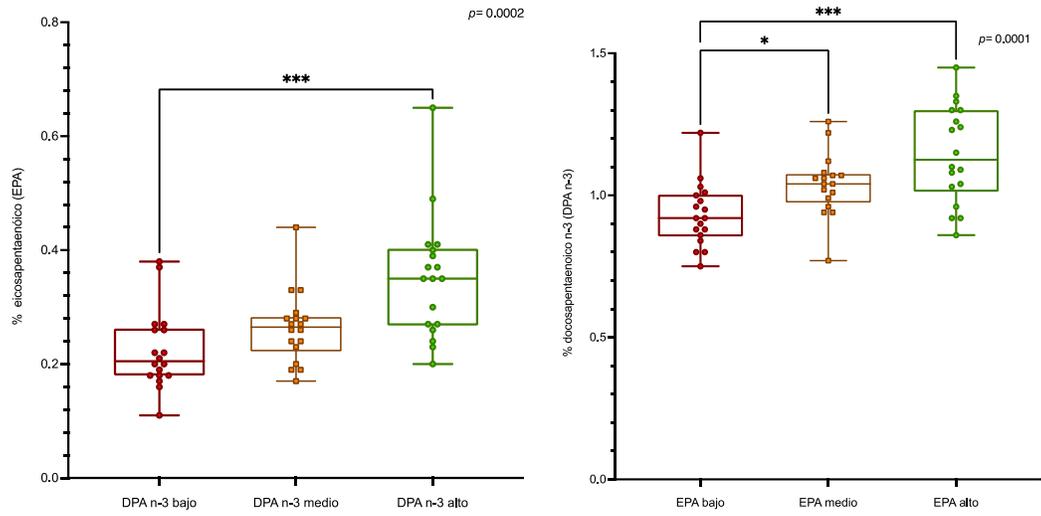
Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas por lo menos en un sentido ( $p < 0.05$ ).

Diferencias estadísticamente significativas marcadas con \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  y \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

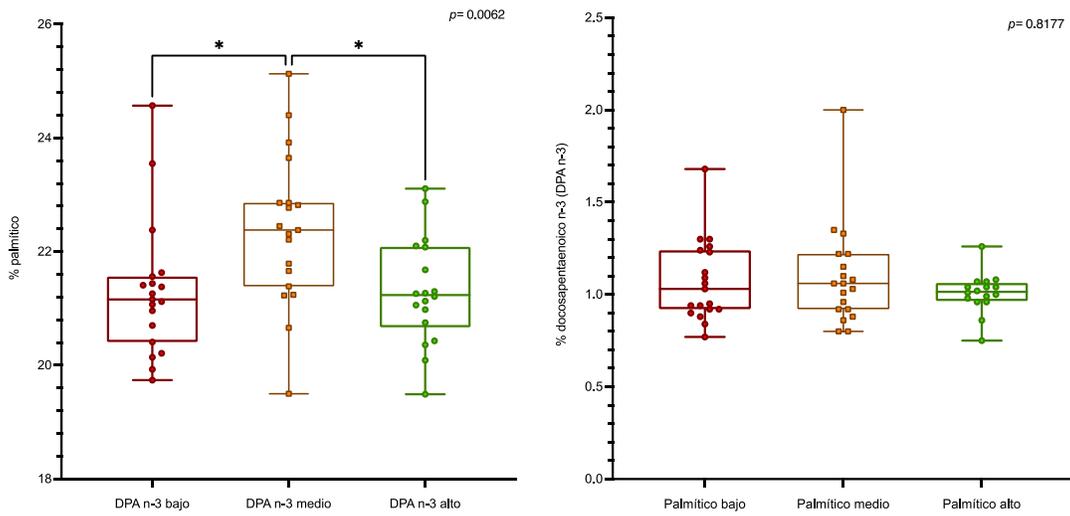
8a)



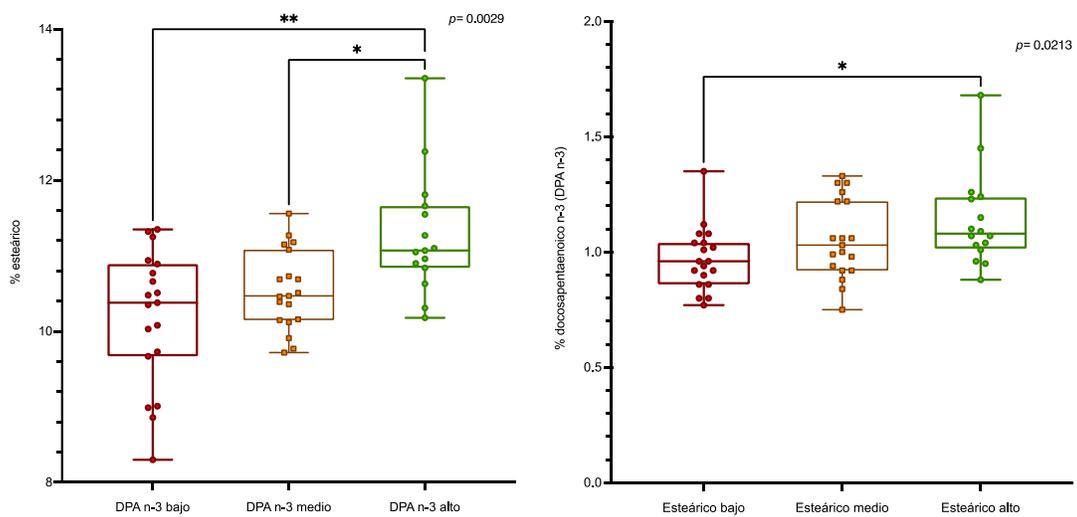
8b)



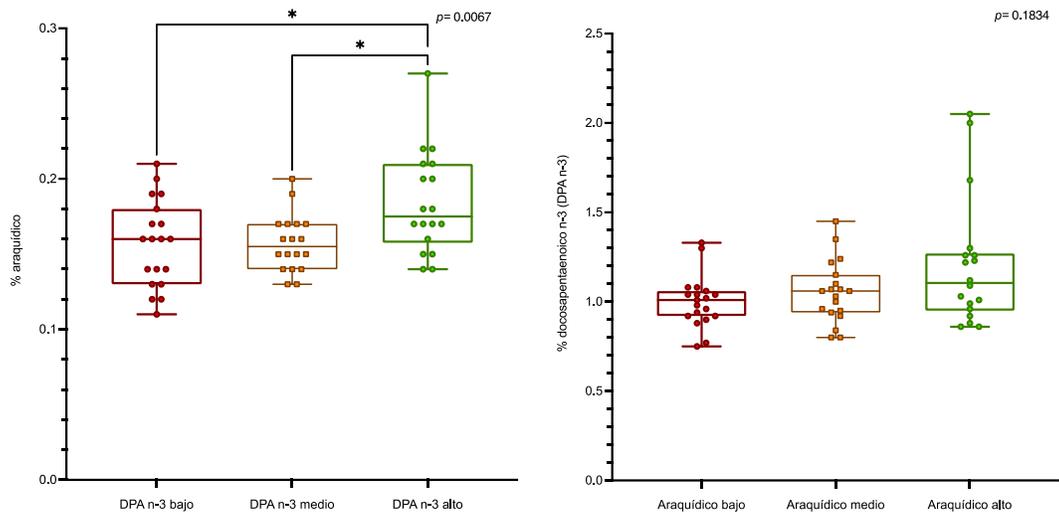
8c)



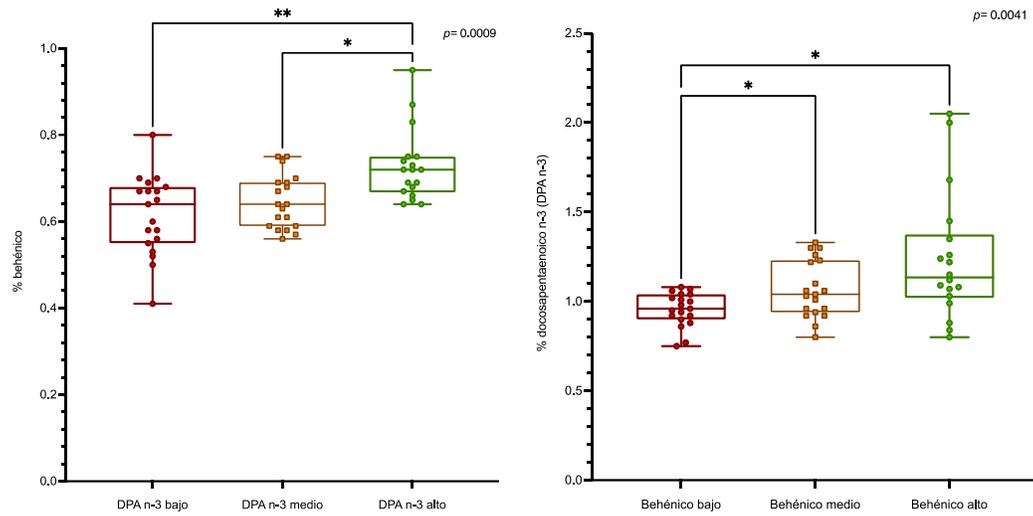
8d)



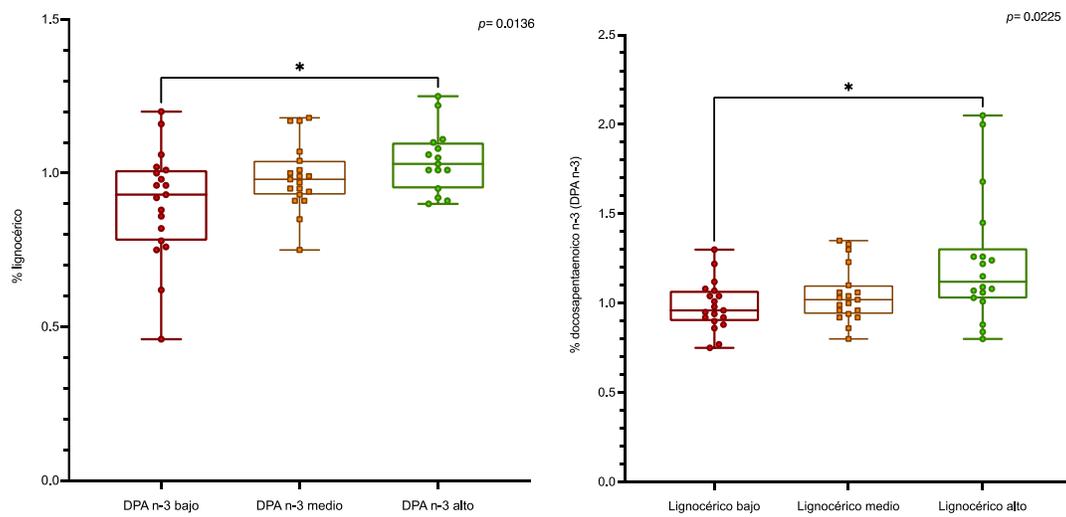
8e)



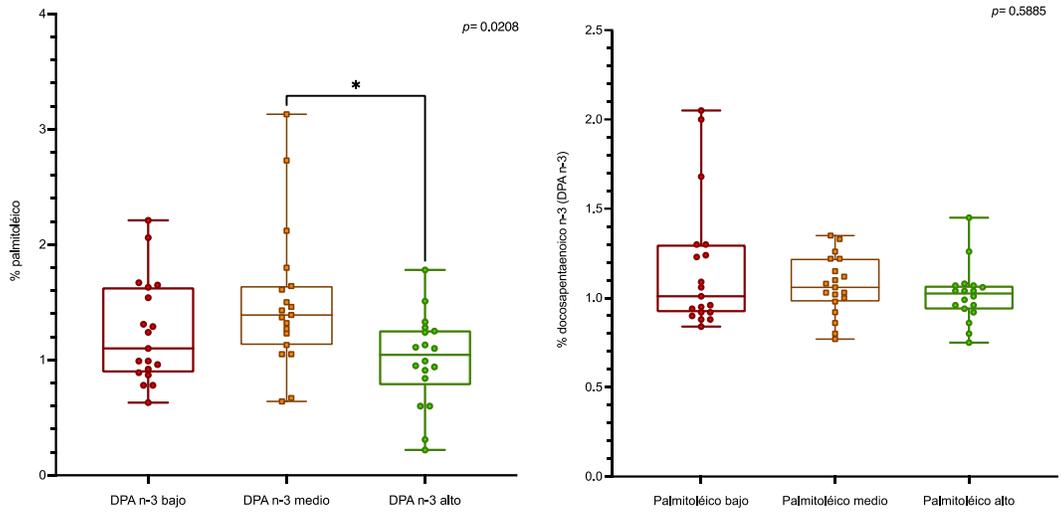
8f)



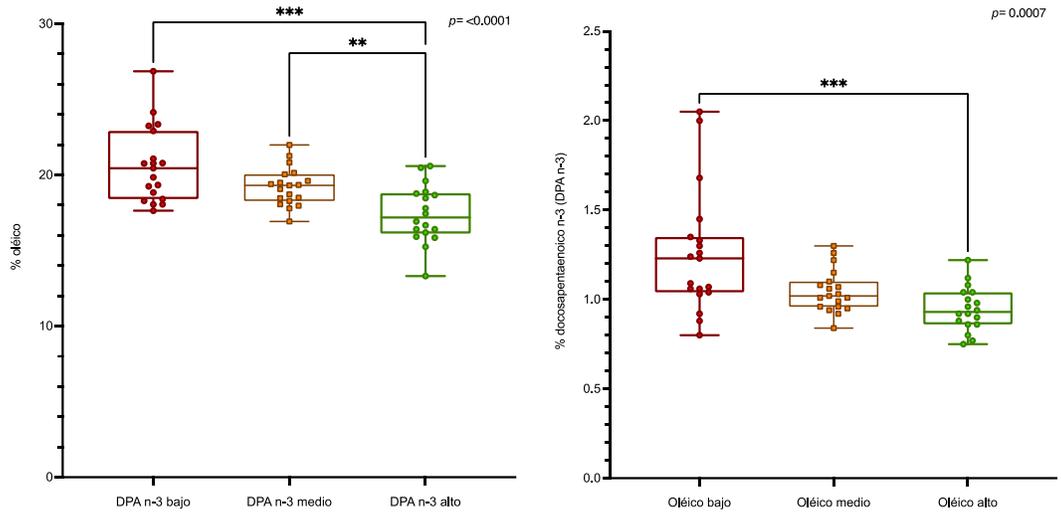
8g)



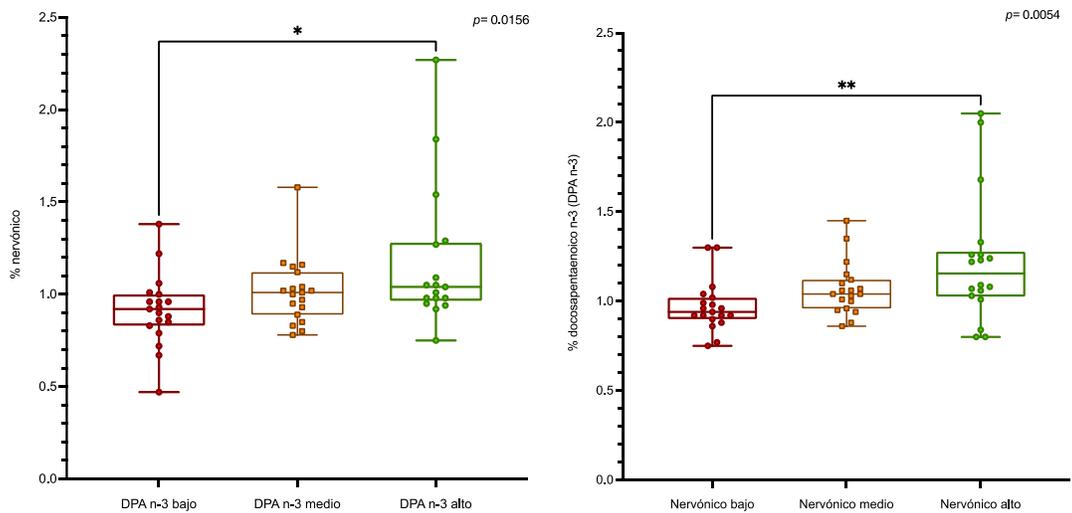
8h)



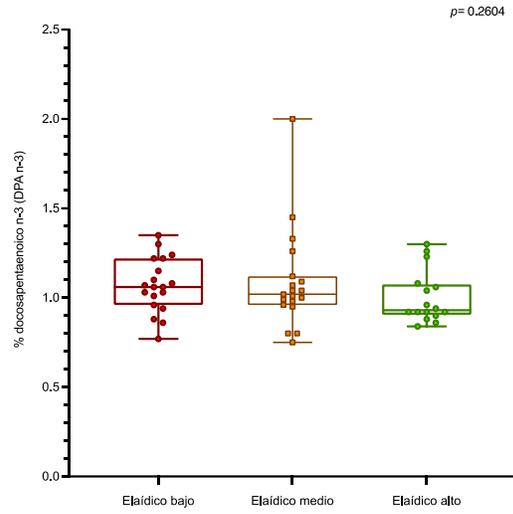
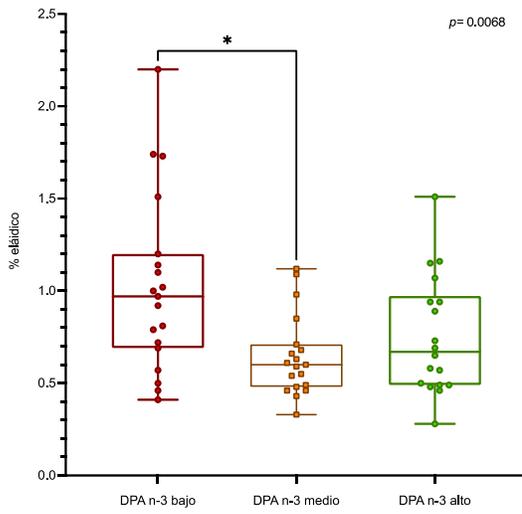
8i)



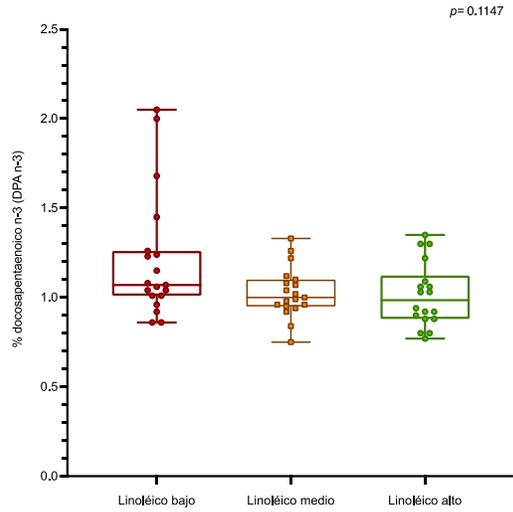
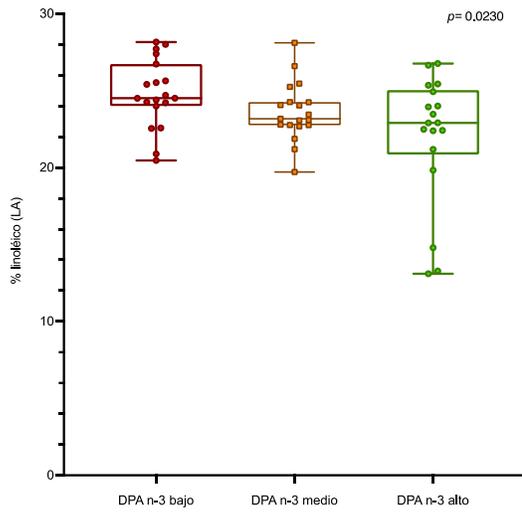
8j)



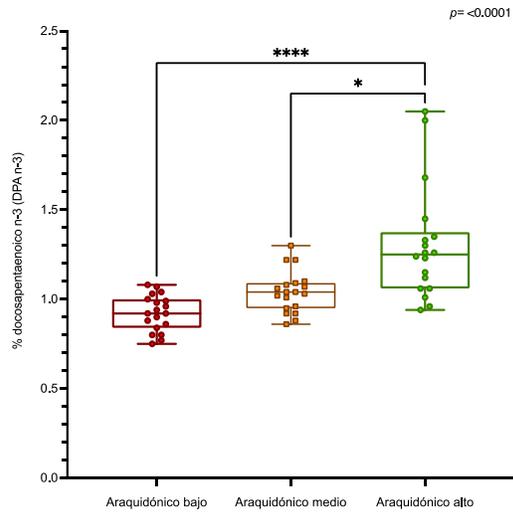
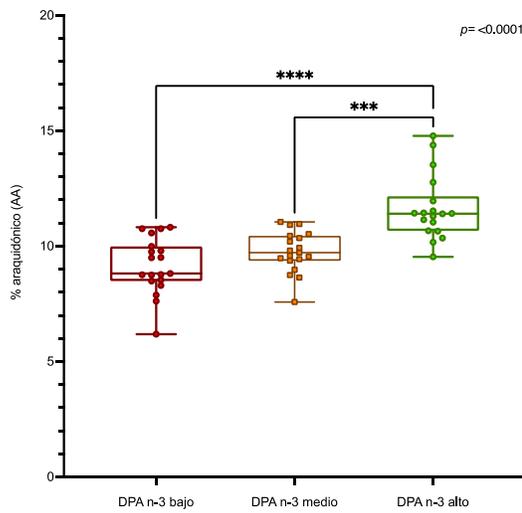
8k)



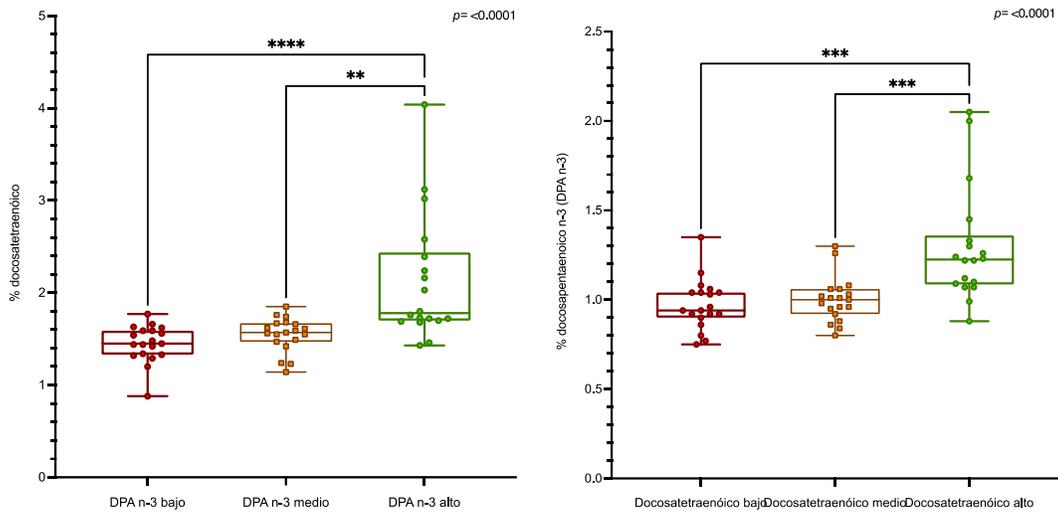
8l)



8m)



8n)

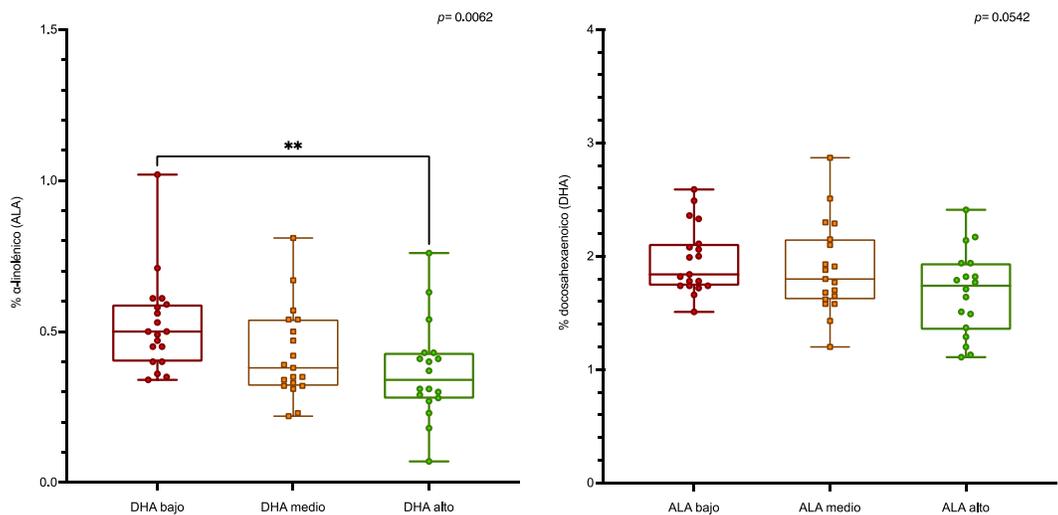


**Gráfica 9:** Gráficas de boxplot de los terciles bajo, medio y alto de DHA y los porcentajes de ácidos grasos  $\alpha$ -linolénico (a), mirístico (b), esteárico (c), lignocérico (d), palmitoleico (e), oleico (f), nervónico (g), araquidónico (h) y docosapentaenoico n-6 (i), así como su correlación en sentido opuesto.

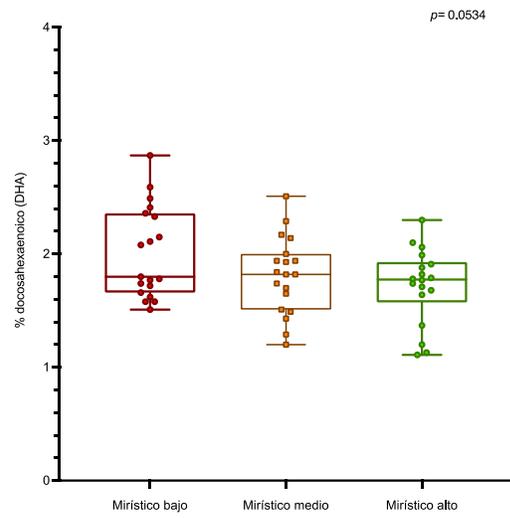
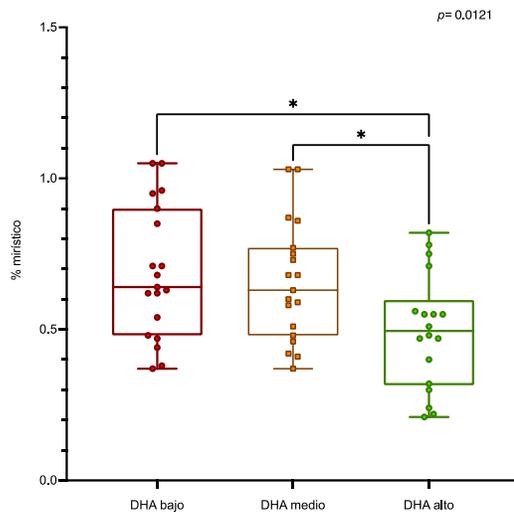
Se graficaron únicamente los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas por lo menos en un sentido ( $p < 0.05$ ).

Diferencias estadísticamente significativas marcadas con \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  y \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

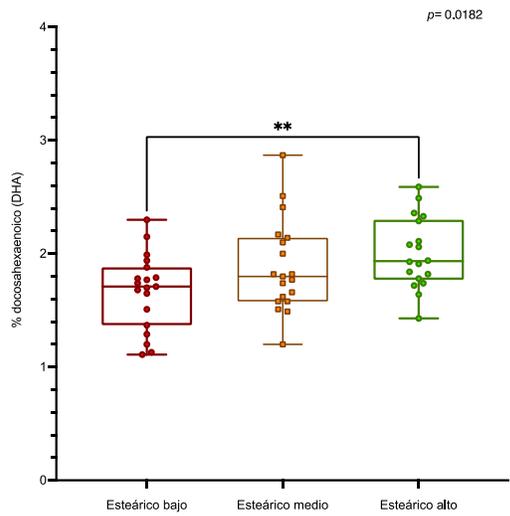
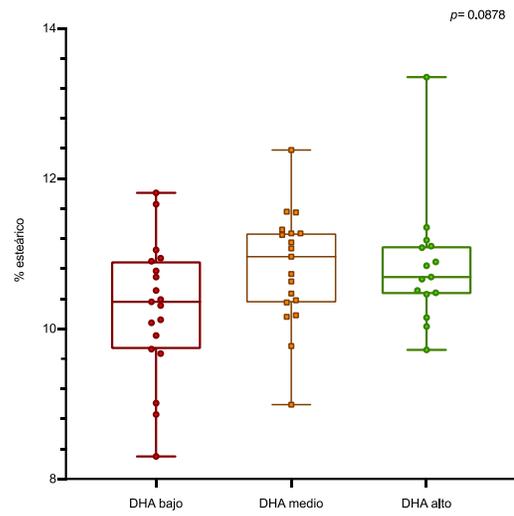
9a)



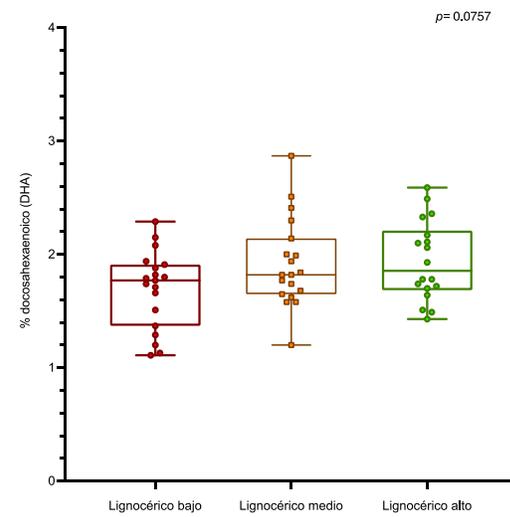
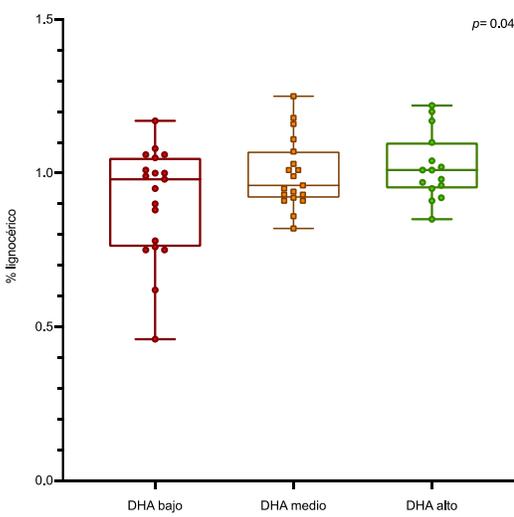
9b)



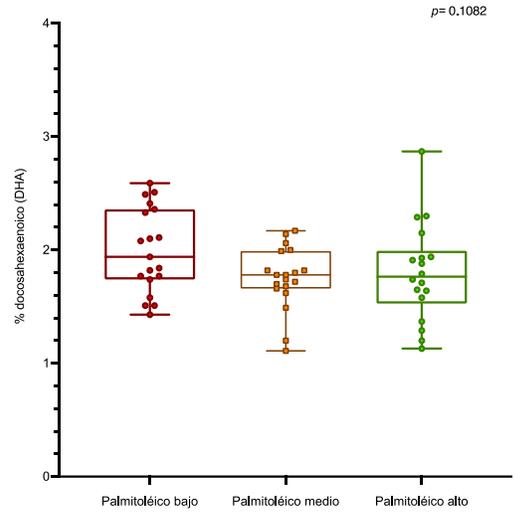
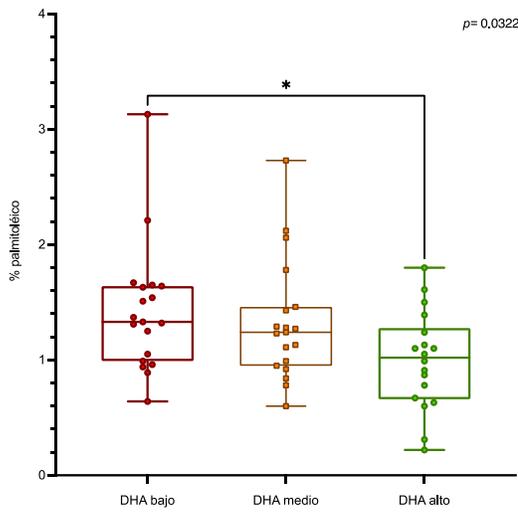
9c)



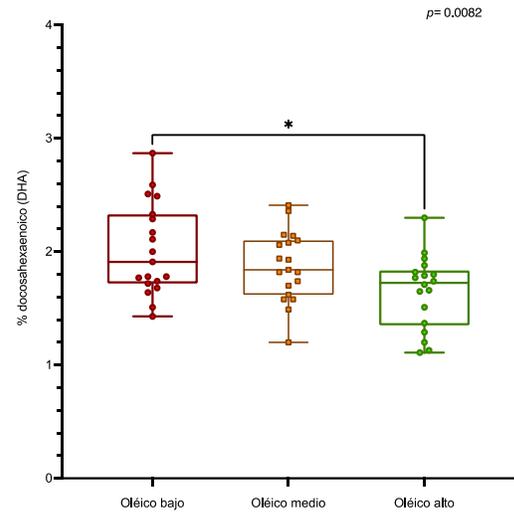
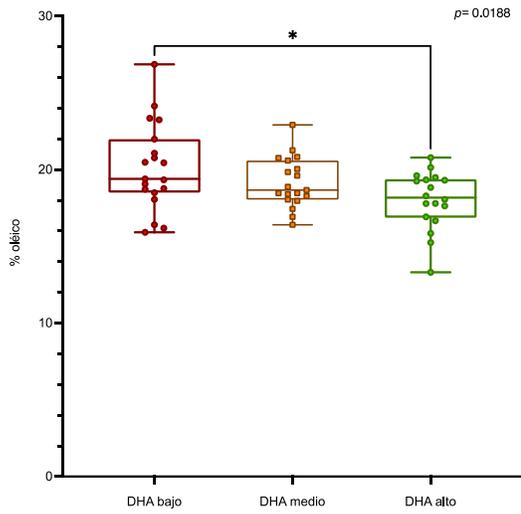
9d)



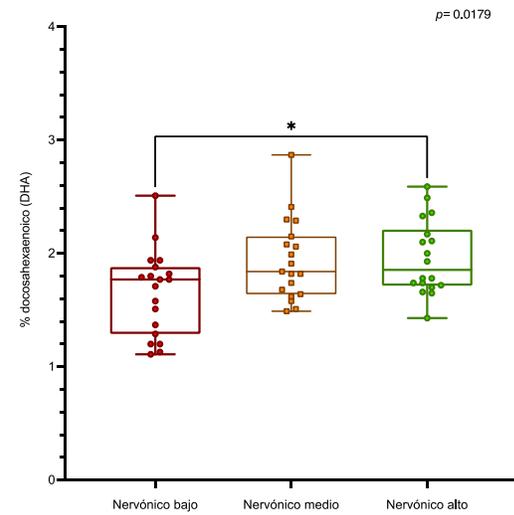
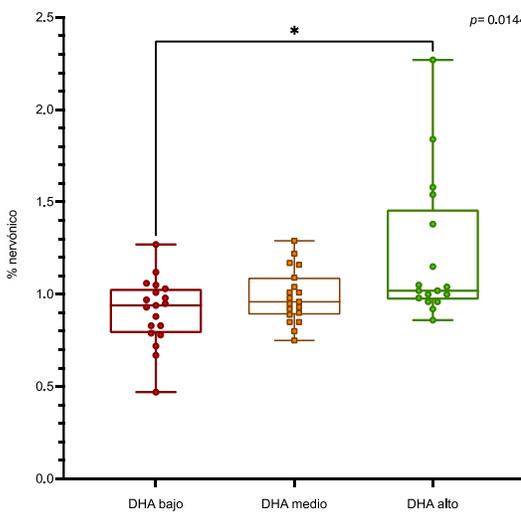
9e)



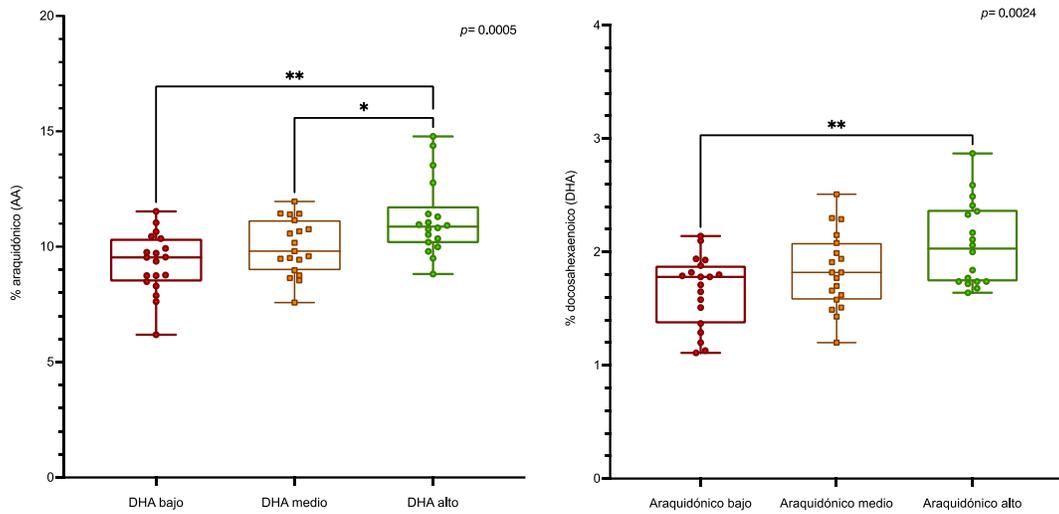
9f)



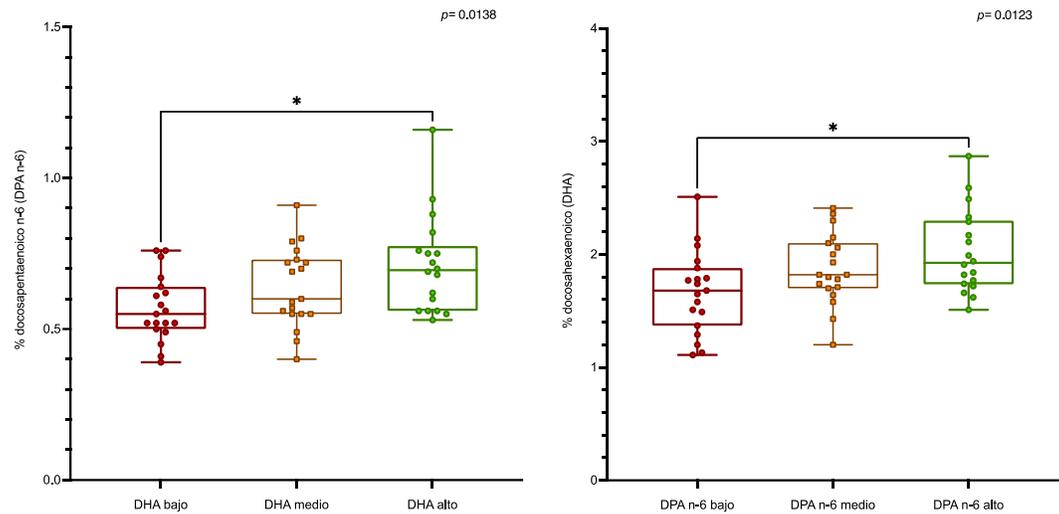
9g)



9h)



9i)



Debido a que existe un particular interés por conocer más sobre la probable relación existente en los n-3 con la HTA, se realizó un ejercicio estadístico el cual tomo en cuenta a los FAs ALA, EPA, DPA n-3 y DHA como porcentajes únicos del total de los FAs contenidos en las muestras de los participantes NT y HT (tabla 17).

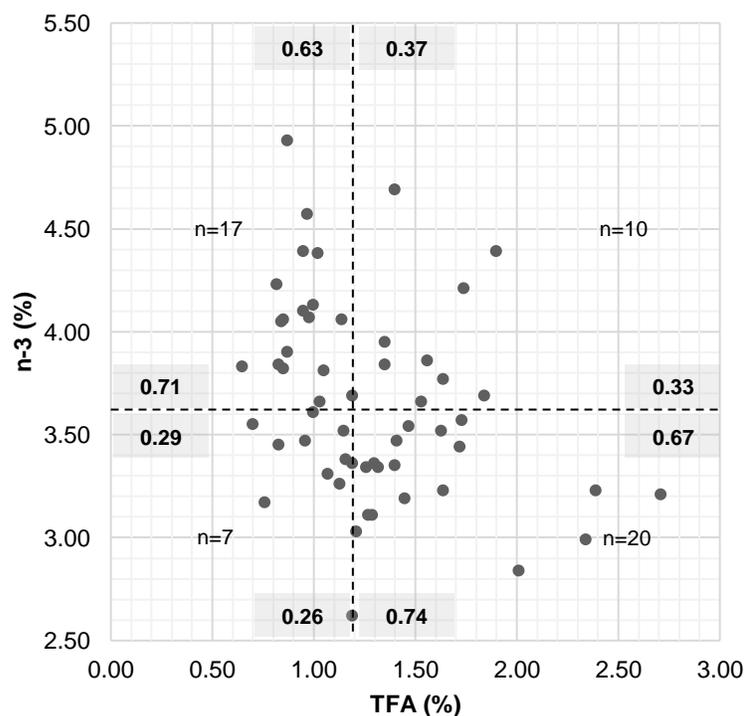
**Tabla 17.** Porcentajes totales de ácidos grasos ALA, EPA, DPA n-3 y DHA en participantes NT y HT.

	Normotensos	Hipertensos	valor de p
<b>a.Linolenic</b>	11.7 ± 4.2	12.9 ± 5.8	0.3467
<b>EPA</b>	7.2 ± 1.7	8.7 ± 3.4	<b>0.0435*</b>
<b>DPA n-3</b>	29 ± 4.6	30 ± 4.6	0.3681
<b>DHA</b>	52.1 ± 5.6	48.4 ± 6.4	<b>0.0245*</b>

\* Diferencias estadísticamente significativas entre NT y HT marcadas en negritas (valor de p <0.05).

En la gráfica 10 se presenta la dispersión de datos de los TFA y los n-3. Para hacer el análisis de discriminación se utilizó la media como punto de cohorte.

**Gráfica 10.** Grafica de dispersión de datos de las sumatorias de los porcentajes de n-3 y TFA. Los parámetros de corte se realizaron en la media de ambos parámetros. Se puede observar que la frecuencia de participantes con TFA alto es menor cuando el O3-I es mayor y viceversa.



País del estudio	México	Canada	Italia	E.U.A.	Alemania	España	R de C	Japón
n	56	4025	461	86,012	446	198	2403	262
Mujeres	82%	50%	23%	55%	100%	48%	55%	0%
Población	Sanos e HTA	Sanos	Falla Cardiaca	Sanos y enfermos	Sanos	Factores RCV	Sanos	Sanos
Rango o media de edad en años	52	20–79	67	66	49	66	61	45
Media del porcentaje de la distribución porcentual de ácidos grasos								
<b>ΣSFA</b>	33.74	–	40.35	40.51	39.95	–	41.82	40.84
Palmitico (C16:0)	21.70	23.50	23.50	21.30	22.60	22.50	24.00	23.70
Estearico (C18:0)	11.00	17.80	16.30	18.00	16.50	14.30	17.50	16.90
Lignocericico (C24:0)	1.04	–	0.55	1.21	0.85	–	0.32	0.24
<b>ΣMUFA</b>	21.61	–	20.71	15.93	17.48	18.99	15.14	17.31
Palmitoleico (C16:1n7)	1.25	0.35	0.76	0.29	0.43	0.53	1.07	0.43
Oleico (C18:1n9)	19.10	14.20	18.90	14.20	15.90	17.60	13.50	16.50
Eicosenoico (C20:1n9)	0.20	–	0.30	0.28	0.29	0.30	0.25	0.24
Nervonico (C24:1n9)	1.06	–	0.75	1.16	0.86	0.56	0.32	0.14
<b>ΣTFA</b>	1.28	0.59	0.66	0.91	–	–	1.05	0.65
Palmitelaidico (C16:1n7t)	0.17	0.17	0.13	–	–	–	0.18	0.07
Elaidico (C18:1t)	0.81	0.27	0.40	0.66	–	–	0.54	0.41
Linoelaidico (C18:2n6t)	0.31	0.15	0.13	0.25	–	–	0.33	0.17
<b>Σn-3</b>	3.66	7.24	6.47	8.11	8.12	9.01	12.28	12.37
α-linolenico (C18:3n3)	0.44	0.29	0.10	0.15	0.17	0.17	0.39	0.26
Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	0.29	0.76	0.55	0.80	0.82	0.94	1.88	2.08
Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	1.08	2.43	1.61	2.66	2.47	1.81	2.63	2.53
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	1.85	3.76	4.21	4.50	4.66	6.09	7.38	7.50
<b>Σn-6</b>	38.37	–	31.11	33.54	32.76	–	28.86	28.30
Linoleico (C18:2n6)	23.50	13.20	11.80	11.40	11.60	13.40	12.00	12.70
γ-Linolenico (C18:3n6)	0.27	0.10	0.15	–	0.09	0.12	0.16	0.17
Eicosadienoico (C20:2n6)	0.30	–	0.28	0.30	0.22	–	0.36	0.25
Dihomo-γ-linolenico (C20:3n6)	1.76	1.86	1.79	1.69	1.74	1.93	1.29	1.36
Arachidonico (AA, C20:4n6)	10.20	14.70	13.90	16.00	15.50	16.50	12.50	11.70
Docosatetraenoico (C22:4n6)	1.70	2.96	2.60	3.54	2.97	–	2.10	1.79
Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)	0.64	0.44	0.59	0.61	0.64	–	0.45	0.33
<b>EPA+DHA</b>	<b>2.14</b>	4.52	4.76	5.30	5.48	7.03	9.26	9.58
<b>n-6/n-3</b>	<b>10.60</b>	–	4.81	4.14	4.03	–	2.35	2.29
<b>AA/EPA</b>	<b>39.10</b>	19.34	25.27	20.00	18.90	17.55	6.65	5.63

**Tabla 18.** Comparación de los porcentajes, sumatorias y proporciones de ácidos grasos esterificados en sangre total de pacientes sanos o con enfermedades cardiovasculares de estudios realizados en poblaciones de México (nuestro estudio), Canada, Italia, Estados Unidos de América (E.U.A.), Alemania, España, República de Corea (R. de C.) y Japón (307,308). Riesgo cardiovascular (RCV).

En la tabla 18 observamos la comparación de los porcentajes de FAs esterificados en sangre total de pacientes sanos o con enfermedades cardiovasculares de estudios realizados en poblaciones de México (nuestro estudio) y otros países que realizaron las determinaciones de FAs empleando la misma metodología de GC en el laboratorio OmegaQuant. Las cohortes difieren en tamaño, género y estado de salud de los participantes (307,308).

La  $\Sigma$ SFA en el estudio realizado en México existe una menor proporción de SFAs en comparación con los estudios de los otros países, sobre todo del ácido esteárico, el país con la mayor proporción fue de República de Corea.

La  $\Sigma$ MUFA y  $\Sigma$ TFA en el estudio realizado en México fue mayor en comparación con la de los estudios de los otros países. Se encontró que el porcentaje de ácido eláidico es de casi el doble.

Para el caso de la  $\Sigma$ n-3 se observó que el estudio de los participantes de México tiene una menor cantidad de n-3; sobre todo en EPA, DPA y DHA. Evidentemente EPA+DHA fue menor el estudio realizado en México.

La  $\Sigma$ n-6 fue mayor en nuestro estudio en México en comparación con la media de otros países, incrementando notablemente el linoleico y el  $\gamma$ -linolénico. Con los datos obtenidos fue notable que las relaciones n-6/n-3 y AA/EPA fueron mayores en nuestro estudio que para la de otros países.

País de origen del estudio	Media		Diferencia porcentual
	México	Otros países	
<b>ΣSFA</b>	33.74	40.69	<b>17.09 ↓</b>
Palmitico (C16:0)	21.70	23.01	5.71 ↓
Estearico (C18:0)	11.00	16.76	<b>34.36 ↓</b>
Lignocericico (C24:0)	1.04	0.63	39.04 ↑
<b>ΣMUFA</b>	21.61	17.59	<b>18.59 ↑</b>
Palmitoleico (C16:1n7)	1.25	0.55	55.89 ↑
Oleico (C18:1n9)	19.10	15.83	<b>17.13 ↑</b>
Eicosenoico (C20:1n9)	0.20	0.28	27.71 ↓
Nervonico (C24:1n9)	1.06	0.63	40.41 ↑
<b>ΣTFA</b>	1.28	0.77	<b>39.69 ↑</b>
Palmitelaidico (C16:1n7t)	0.17	0.11	35.29 ↑
Elaidico (C18:1t)	0.81	0.46	<b>43.70 ↑</b>
Linoelaidico (C18:2n6t)	0.31	0.21	33.55 ↑
<b>Σn-3</b>	3.66	9.09	<b>59.72 ↓</b>
α-linolenico (C18:3n3)	0.44	0.22	<b>50.32 ↑</b>
Eicosapentaenoico (EPA, C20:5n3)	0.29	1.12	<b>74.07 ↓</b>
Docosapentaenoico-n3 (C22:5n3)	1.08	2.31	<b>53.16 ↓</b>
Docosahexaenoico (DHA, C22:6n3)	1.85	5.44	<b>66.01 ↓</b>
<b>Σn-6</b>	38.37	30.91	<b>19.43 ↑</b>
Linoleico (C18:2n6)	23.50	12.30	<b>47.66 ↑</b>
γ-Linolenico (C18:3n6)	0.27	0.11	<b>58.20 ↑</b>
Eicosadienoico (C20:2n6)	0.30	0.28	6.00 ↑
Dihomo-γ-linolenico (C20:3n6)	1.76	1.67	5.36 ↑
Arachidonico (AA, C20:4n6)	10.20	14.40	<b>29.17 ↓</b>
Docosatetraenoico (C22:4n6)	1.70	2.66	36.09 ↓
Docosapentaenoico-n6 (C22:5n6)	0.64	0.51	20.31 ↑
<b>EPA+DHA</b>	2.14	6.56	<b>67.39 ↓</b>
<b>n6:n3</b>	10.60	3.52	<b>66.76 ↑</b>
<b>AA:EPA</b>	39.10	16.19	<b>58.59 ↑</b>

**Tabla 19.** Comparación de los porcentajes, sumatorias y proporciones de ácidos grasos esterificados en sangre total de pacientes sanos o con enfermedades cardiovasculares de estudios realizados en poblaciones de México (nuestro estudio), y la media de los otros países estudiados en la tabla X (307,308). Se muestra la diferencia porcentual y la flecha indica si existe un aumento (↑) o disminución (↓) con respecto a nuestro estudio.

Con la información de la tabla 18, se elaboró otra tabla en donde se calculó la media de los porcentajes, sumatorias y proporciones de FAs esterificados de los países estudiados para absorber la comparación sin tener que hacer una evaluación individual, con esta información se indica el porcentaje de cambio que tiene esa media de los países con respecto a nuestro estudio (México) (tabla 19). Con respecto a la media de los estudios realizados en otros países, en nuestro estudio se encontró que los pacientes en México tienen un mayor porcentaje de la  $\Sigma$ MUFA (18.6%),  $\Sigma$ TFA (39.7%),  $\Sigma$ n-6 (19.4%), las relaciones n-6/n-3 (66.8%) y AA/EPA (58.6%), y una menor proporción de  $\Sigma$ SFA (17.1%),  $\Sigma$ n-3 (59.7%) y EPA+DHA (67.4%). En particular, es importante resaltar la mayor proporción del MUFA oléico (17.1%), el TFA elaidico (43.7%), el n-3 ALA (59.7%) y los n-6 linoléico (47.7%),  $\gamma$ -linolenico (58.2%) y AA (29.2%); así como la menor proporción del SFA esteárico (34.4%) y los n-3 EPA (74.1%), DPA (53.2%) y DHA (66%).

## 8. DISCUSIÓN

Se estudiaron 56 participantes de los cuales 82.1% eran del sexo femenino. Lo anterior a pesar de que la HTA es más prevalente en hombres que en mujeres (87). La falta de una distribución más homogénea en cuanto al sexo de la población estudiada podría deberse a que, en la población estudiada, existe una mayor tasa de participación económica para el hogar, en hombres (74.3%), en mujeres (40.9%), lo que podría haber influido en que menos hombres se encontraran disponibles en el horario en el que se realizó la convocatoria del estudio (309). De igual forma existe evidencia que sugiere que las mujeres acuden con mayor frecuencia a los servicios de salud y son más participativas para los análisis clínicos (87,310).

A pesar de los criterios de inclusión definidos para la edad (40 a 65 años) el grupo NT mostró una edad estadísticamente significativa menor a la del grupo HT, lo cual podría explicarse debido a que la HTA es más prevalente en grupos de mayor edad (311).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la antropometría (peso, talla, IMC y CC) entre los grupos NT y HT (ver tabla 5). Sin embargo, de acuerdo al IMC, el 80.4% del total de los participantes padecía de sobrepeso u obesidad, lo

cual es semejante a las cifras nacionales en México en adultos (> de 20 años ), en donde el porcentaje es del 75% (312).

Tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados a la inflamación de bajo grado (313), por lo que podríamos suponer que la mayoría de la población estudiada presenta un estado pro-inflamatorio que podría estar favoreciendo una mayor síntesis de SPMs (resolvinas y protectinas) con la finalidad de contrarrestar la producción de eicosanoides inflamatorios y que, como se detallara más adelante, esto puede ocasionar la eventual reducción de EPA y DHA en sangre. También se ha descrito una asociación negativa entre el IMC y los valores plasmáticos de n-3 que podría ser atribuible a un mayor estrés oxidativo y, en consecuencia, una mayor utilización de FAs insaturados (314,315).

En donde evidentemente se tenían que observar diferencias estadísticamente significativas fue en los valores de PAS, PAD y PAM entre el grupo NT y HT debido a que fue la base de caracterización de los participantes (ver tabla 6).

En el análisis entre los porcentajes de los FAs esterificados, así como en las sumatorias y los indicadores de interés (O3-I, AA/EPA y n-6/n-3) en los dos grupos de estudio (NT y HT), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas más que en el GLA que fue mayor en los pacientes HT (ver tabla 7). El GLA es un ácido graso n-6 que es precursor del DGLA, el cual posee la capacidad de producir eicosanoides de menor potencia inflamatoria (316), por lo que encontrar un porcentaje incrementado de GLA podría llegar tener algún significado fisiológico.

Una de las probables causas por las que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mayoría de los porcentajes de los FAs esterificados y los indicadores de interés en los grupos NT y HT podría ser debido al hecho de que la etiología de la HTA es multifactorial, lo cual limita que puedan existir asociaciones de causa efecto con el consumo o asimilación de FAs, o con sus valores sanguíneos dado que evidentemente existen elementos etiológicos claramente definidos y evidentemente predominantes.

Otras de las causas que podrían haber influido para no encontrar diferencias estadísticamente significativas en los FAs esterificados entre los grupos NT y HT son un tamaño limitado de muestra, una distribución de la población no homogénea y

mayoritariamente femenina (82.1%), y grupos de estudios con diferencias estadísticamente significativas para la edad a favor de los pacientes con HTA (23). La razón por la cual no fue posible incluir un mayor número de participantes obedece principalmente a factores logísticos y económicos, ya que para la determinación de los FAs esterificados en sangre las muestras tuvieron que ser enviadas a un laboratorio privado en el extranjero (OmegaQuant) el cual cuenta con una amplia trayectoria y experiencia en la determinación de FAs en sangre, todo esto con la finalidad de tener un mayor control sobre la estandarización del análisis debido a que existen varias técnicas de análisis de GC para realizar estudios de lipidómica y la falta de un consenso general para la determinación de FAs en sangre como estándar de oro.

En un inicio se pensó que sería probable encontrar diferencias significativas en los valores de EPA y DHA entre el grupo NT y HT debido a que en otros estudios se ha reportado que el consumo de n-3, junto con el aumento del O3-I, mejoraba el funcionamiento endotelial y provocaba una disminución de la PA (20,21). Sin embargo, entre el grupo NT y HT no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de EPA y DHA, así como en los indicadores derivados de los mismos (O3-I, EPA+DHA,  $\Sigma$ n-3, AA/EPA, n-6/n-3), por lo que suponemos que tener bajos niveles de EPA y DHA en sangre no impacta sobre las cifras de PA. En nuestros participantes, también se observó que los niveles de O3-I encontrados fueron notablemente menores al 8% (3.75%), que es el porcentaje que se propone como óptimo (16), por lo que no fue posible corroborar si pudieran existir cambios en la PA en individuos con un O3-I mayor a 8%. Aún más, se observó que el 75% de los participantes tenía un O3-I <4%, el cual es considerado como un rango bajo (317).

Debido a que todos los participantes habitan en una zona urbana en la periferia del hospital donde se realizó este trabajo, se podría suponer que los participantes tienen un nivel socioeconómico y cultural semejante, y, por lo tanto, hábitos alimenticios similares (318). Los bajos valores de n-3 encontrados podrían estar relacionados con las preferencias alimenticias de los participantes y de una gran parte de la población mexicana. Se ha estimado que, en México, la media de consumo de pescado al día es de 10 gramos (319) (3.65 kg al año), mientras que, en Japón, la media es de 173 gramos al día (63.2 kg al año)(320). Al comparar la mortalidad asociada a HTA entre

ambos países, encontramos que la tasa de mortalidad por HTA en México es de 14.3 por cada 100 mil habitantes, mientras que en Japón es de 1.07 por cada 100 mil habitantes) (321–323) por lo que podría existir una asociación con la menor ingesta de n-3.

La media del O3-I en los participantes estudiados fue de 3.75%, lo cual nos hace suponer que el consumo de alimentos ricos en n-3 es bajo, sobre todo de alimentos de origen marino que contengan EPA y DHA; aunque también propia ser que aunado al bajo consumo se estuvieran gastando en algún proceso metabólico pro-inflamatorio. Sin embargo, esta deficiencia parecería no estar afectando a los participantes NT, ya que durante la entrevista no refirieron padecer otros problemas crónicos de salud. Se podría especular que si bien la baja proporción de los n-3 no son un factor etiológico para la incidencia de enfermedades, si pudieran contribuir como factor de riesgo para presentar enfermedades aún no relacionadas de forma directa con su bajo consumo, siendo un factor necesario, pero no suficiente.

La menor proporción de n-3 también podrían deberse a los polimorfismos genéticos asociados con el metabolismo de los FAs (FADS1 y FADS2), los cuales influyen en la producción de elongasas que están involucradas en el metabolismo de EPA y DHA derivado de ALA (324). De igual forma, las bajas proporciones de n-3 podrían afectar la diversidad del microbioma intestinal, lo cual podría asociarse con la tendencia a padecer enfermedades relacionadas con el espectro inflamatorio (325).

En la matriz de correlaciones se observó que la modificación en la proporción de algunos de los FAs esterificado en cuanto a su porcentaje o sumatoria presenta cambios estadísticamente significativos (tabla 8 y 9). Así mismo, se observaron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre los n-3 y los MUFAs, así como entre los n-6 y los MUFAs. También se observó una correlación positiva entre los n-3 y los SFA (ver tabla 9).

En los participantes de estudio se observó que una mayor  $\Sigma$ SFA se relacionó con una mayor  $\Sigma$ n-3 y de los porcentajes de ALA, DPA y DHA, y de los indicadores: O3-I y EPA+DHA; así como con un menor porcentaje de los n-6, TFA, MUFA y n-6/n-3. Se podría proponer que la relación entre una mayor  $\Sigma$ SFA y la menor  $\Sigma$ n-6 y  $\Sigma$ TFA y mayor

$\Sigma n-3$ , podría verse como una condición biológica favorable para evitar cambios que afectan a las membranas y al metabolismo.

En la tabla 10 se observó que una mayor  $\Sigma MUFA$  se relacionó con una menor  $\Sigma n-3$  y de los porcentajes de DPA y DHA y los indicadores: O3-I y EPA+DHA, así como una menor proporción  $\Sigma n-6$  y sobre todo de AA. Algunos autores indican que este es uno de los mecanismos por medio del cual el incremento de MUFAs contribuye a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades relacionadas con la inflamación (326). Sin embargo, también se tiene bajo esta condición una relación desfavorable dado que se presenta una menor  $\Sigma n-3$ , los cuales se han asociado con mal pronóstico para ECV (18).

En la tabla 12 se observó que una mayor  $\Sigma TFA$  coincide con mayores relaciones AA/EPA y  $n-6/n-3$ , así como una menor  $\Sigma n-3$  y del porcentaje de EPA e indicadores relacionados: O3-I y EPA+DHA. Se ha documentado que una mayor  $\Sigma TFA$ , AA/EPA y  $n-6/n-3$  podría asociarse con inflamación crónica y de bajo grado, así como un mayor riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares (9,25,202,261,327).

Mayores concentraciones de TFAs pueden promover inflamación, estrés oxidativo, estrés en el retículo endoplasmático, autofagia, apoptosis y aumento de la síntesis de colesterol; aumento del colesterol LDL y disminución del colesterol HDL (328), y también se ha propuesto por estudios *in vitro* que se puede ocasionar mayor rigidez de la membrana plasmática (329), aunque los pequeños cambios de concentración aquí observados podrían no necesariamente inducir esa rigidez; a diferencia de la formación de compuestos bioactivos derivados de estos FAs que requieren solo pequeños cambios de concentración para mostrar efectos.

Los valores de TFA  $\geq 1\%$  (71.5% del total de los participantes) se asocian con personas que cocinas sus alimentos con aceite de origen vegetal (canola, maíz y girasol) y consuman alimentos altamente procesados, lo cual, para las poblaciones mexicanas, no suena como una especulación poco probable.

En la tabla 13 se tiene como eje de análisis a la  $\Sigma n-3$ . Como se puede observar se relaciona con una mayor  $\Sigma SFA$ , hecho que se mencionó previamente en la tabla 9. Se observó que una mayor  $\Sigma n-3$  se relacionó con una menor  $\Sigma MUFA$ , principalmente con

el oleico, el cual constituye generalmente el 90 a 95% de los MUFAs, y que coincide con lo descrito en la tabla 11.

Entre mayor fue la  $\Sigma n-3$ , menor fue la  $\Sigma TFA$ , particularmente el ácido elaídico, el cual conforma el 80-90% del total de los TFAs (328), lo que podría ser beneficioso y coincide con lo descrito en la tabla 12, a pesar de la especulación de beneficio es necesario resaltar que la asociación discutida, la cantidad de  $\Sigma n-3$  es muy baja, sobre todo en EPA y DHA. Por último, la mayor proporción de  $\Sigma n-3$  se relacionó con un mayor porcentaje de ALA y AA, los n-6 más abundantes. Una posible explicación de esta relación se mencionó previamente.

En la tabla 15 se plasmaron las correlaciones y nivel de significancia entre las sumatorias de los porcentajes de FAs, con lo cual fue posible reportar los hallazgos observados en las tablas 10 a 14.

En la tabla 16 se realizaron correlaciones entre los porcentajes de ALA, EPA, DPA y DHA y el resto de los porcentajes de los FAs, los cuales se reportaron en gráficas de *boxplot* (gráficas 6 a 9).

En la tabla 17 se observó que los EPA era estadísticamente menores en el grupo NT en comparación con el grupo HT, mientras que el el DHA era menor en el grupo HT en comparación con el grupo NT. Se ha observado que el DHA tiene un efecto superior al EPA en la disminución de la PA, por lo que los valores superiores de DHA podrían llegar a proporcionar algún cambio en PA de los participantes NT (330).

En la gráfica 16 se realizó una gráfica de dispersión entre la  $\Sigma TFA$  y la  $\Sigma n-3$ . La gráfica se dividió en 4 cuadrantes teniendo como líneas de corte operacional para considerar mayor o menor el de 1.2 para la  $\Sigma TFA$  y el de 3.6 para la  $\Sigma n-3$ . La distribución encontrada en el cuadrante superior derecho indica que cuando se tiene una  $\Sigma n-3$  mayor (0.71) se corresponde con una  $\Sigma TFA$  menor (0.63). De igual forma cuando se tienen valores bajos de  $\Sigma n-3$  (0.67) se correlacionan con valores altos de  $\Sigma TFA$  (0.74), como se observa en el cuadrante inferior derecho. La relación encontrada podría indicar que los n-3 brindan protección frente a los TFA. Sin embargo, se debe resaltar que los valores de n-3 son significativamente menores a los de otras poblaciones estudiadas.

En la tabla 18 se muestran los porcentajes de FAs, sumatorias e índices de este estudio y de estudios realizados en Canadá, Italia, E.U.A., Alemania, España, R. de C. y Japón. La  $\Sigma$ SFA fue menor en el estudio de México probablemente debido a que existe un menor consumo de SFAs de origen animal, como los encontrados en algunos cárnicos y productos lácteos derivados: mantequilla, quesos amarillos, crema y leche entera, y un mayor consumo de aceites de origen vegetal o margarina, como sugiere también en los mayores porcentajes en la  $\Sigma$ n-6, linoleico y  $\gamma$ -linolénico. En la actualidad, se ha recomendado la reducción en el consumo de SFAs por que se ha propuesto que su consumo pudiera estar relacionado con el aumento de colesterol o enfermedades cardiovasculares; otro elemento que promueve la reducción del consumo de alimentos con SFAs es el costo de estos. En contraste, también se ha propuesto que los n-6 de origen vegetal son potencialmente más perjudiciales cuando se consumen en exceso.

El aumento en la  $\Sigma$ TFA, sobre todo del porcentaje de ácido elaídico, en la población de nuestro estudio fue un hallazgo inesperado que podría sugerir que a pesar de normas que indican la reducción de TFAs por parte de la industria alimenticia y las indicaciones de los alimentos ultraprocesados con los etiquetados frontales octagonales de advertencia no han sido satisfactorias para promover su menor consumo, como ocurre en otros países (301,304).

De acuerdo con la  $\Sigma$ SFA, las proporciones fueron de mayor a menor en los siguientes países: R. de C. > Japón > E.U.A. > Italia > Alemania > México.

De acuerdo con la  $\Sigma$ MUFA, las proporciones fueron de mayor a menor en los siguientes países: México > Italia > España > Alemania > Japón > E.U.A > R. de C.

De acuerdo con la  $\Sigma$ TFA, las proporciones fueron de mayor a menor en los siguientes países: México > R. de C. > E.U.A. > Italia > Japón > Canadá.

De acuerdo con la  $\Sigma$ n-3, las proporciones fueron de mayor a menor en los siguientes países: Japón > R. de C. > España > Alemania > E.U.A. > Canadá > Italia > México.

Es necesario mencionar que los participantes del grupo de origen italiano correspondían a un grupo de personas que presentaban falla cardíaca.

De acuerdo con a la suma de EPA+DHA, los resultados fueron de mayor a menor en los siguientes países: Japón > R. de C. > España > Alemania > E.U.A. > Italia > Canadá

> México, lo cual coincide probablemente con el consumo de productos de origen marino.

De acuerdo con la  $\Sigma n-6$ , las proporciones fueron de mayor a menor en los siguientes países: México > E.U.A. > Alemania > Italia > R. de C. > Japón.

De acuerdo con a la proporción de  $n-6/n-3$ , los resultados fueron de mayor a menor en los siguientes países México > Italia > E.U.A. > Alemania > R. de C. > Japón.

De acuerdo con a la proporción de AA/EPA, los resultados fueron de mayor a menor en los siguientes países México > Italia > E.U.A. > Canadá > Alemania > España > R. de C. > Japón.

A diferencia de los SFAs, los  $n-6$  poseen efectos fisiológicos que pueden promover inflamación de bajo grado, que condiciona con el tiempo inflamación crónica ((331,332)), por lo que un exceso en las proporciones de consumo de  $n-6$  aumenta la relación  $n-6/n-3$  y AA/EPA, lo cual podría conllevar a favoreceré la aparición de ECD. En la tabla 18 se observó que la  $\Sigma n-3$  en la población de nuestro estudio fue 60% menor que la media obtenida de los otros países, básicamente con un DHA menor en 66%, contrastando con el incremento de ALA, lo cual podría sugerir que la población de estudio consume aceites de origen vegetal (chía, canola, soya y lino) como principal fuente de  $n-3$  dado que este ácido graso se encuentra en estos aceites y fortaleciendo la idea y la propuesta de algunos autores que indican que la población mexicana consumen pocos alimentos de origen marino o suplementos alimenticios que contengan EPA y DHA. También podría intervenir el factor económico, ya que, como fuente de proteína, los pescados y mariscos pueden a llegar a tener un costo mucho más elevado que el de otras proteínas de origen animal. Incluso se ha encontrado que alimentos como las vísceras y los sesos podrían contener altas concentraciones de PUFAs que podrían brindar beneficios. Sin embargo, esta práctica ha caído en desuso con el paso del tiempo debido a que el consumo de este tipo de alimentos ha dejado de ser un alimento popular y han incrementado sus costos.

## 9. CONCLUSIONES

- Se generaron 2 grupos de estudios, NT y HT. Se caracterizaron ambos grupos encontrando que el grupo HT fue estadísticamente mayor en cuanto a edad que

el grupo NT debido a que la HTA es más prevalente en personas de mayor edad. Además, la población de estudio fue predominantemente femenina, por lo que no existe una representación equitativa en cuanto al género.

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NT y HT en los indicadores lipídicos estudiados (porcentajes de FAs esterificados y sus índices).
- Tomando en cuenta los indicadores lipídicos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de NT y HT, ni de la HTA, tomando como eje de análisis la distribución de los porcentajes de FAs.
- Con fines de análisis de las proporciones se incluyó a todos participantes como una sola población de estudio.
- La totalidad de los participantes tenían un valor subóptimo de O3-I ( $3.75 \pm 0.44$ ), el cual se ubica por debajo de los que es considerado como óptimo ( $>8\%$ ).
- La deficiencia de n-3 (EPA y DHA) no se asocia con la HTA posiblemente por estar en niveles bajos en toda la población estudiada.
- La sumatoria de EPA+DHA fue significativamente menor y las relaciones n-6/n-3 y AA/EPA fueron mayores, lo cual configura a pacientes que pueden presentar riesgo cardiovascular y estrés proinflamatorio.
- De acuerdo al análisis lipídico de las relaciones de los FAs, indica que la población estudiada tiene una condición de inflamación de bajo grado.
- Los TFAs están por arriba de lo recomendado en la población estudiada, lo cual condiciones un mayor riesgo para desarrollar ECD.
- En la comparación de la lipídica de este estudio, con estudios realizados en otros países, se encontró que nuestros pacientes están por debajo de los índices positivos y por arriba en los índices negativos con respecto a los pacientes estudiados de otros países.
- En particular los  $\Sigma$ n-3 estuvieron muy por debajo del país que tiene el mejor índice lipídico, resaltando la deficiencia que se encontró en la población estudiada.

- Los  $\Sigma n-6$  estuvieron arriba del país con el peor índice lipidómico, resaltando la mala condición metabólica, de acuerdo a estos índices, en los que se encontró la población estudiada.
- Finalmente, nuestra población de estudio de acuerdo con los índices lipidómicos configura como una población de riesgo para ECD que debe de ser cuidadosamente estudiada.

## 10. PERSPECTIVAS

- Realizar un estudio longitudinal que nos permita hacer comparaciones entre la condición lipidómica y su asociación con los riesgos de ECD a partir de indicadores bioquímicos.
- Realizar un estudio de intervención en donde se pueda medir el efecto que la suplementación alimenticia o farmacológica que los n-3 tienen tanto en personas clínicamente sanas como enfermas.
- Realizar un estudio sobre las proporciones de TFA en pacientes para observar la aplicación de políticas públicas que se han planteado para erradicar el uso de TFA en alimentos ultraprocesados ya que se trata de leyes de reciente aplicación.
- Realizar estudios en poblaciones con diferentes características como lugar de residencia tanto para zonas urbanas como rurales. Con características alimenticias específicas que conlleven mayores o menores concentraciones de n-3 o la utilización de suplementos alimenticios que contengan n-3.
- Estudiar los hábitos nutricionales enfocados al consumo de FAs esenciales con la finalidad de obtener elementos que permitan hacer asociaciones con el estado de salud.
- Fomentar la investigación en ácidos grasos en la población mexicana para conocer más sobre la relevancia que tiene su consumo para la salud humana.
- Difundir a través de artículos, revistas de divulgación, congresos y videos, los resultados obtenidos con la finalidad de promover la investigación en ácidos grasos a nivel nacional.

- Impulsar la creación de un laboratorio de cromatografía de gases destinado a la investigación y análisis de ácidos grasos en sangre con fines científicos y comerciales.
- Crear un modelo de negocio basado en la investigación y desarrollo de formulaciones de n-3: EPA y DHA, de alta pureza y concentración derivados de fuentes sustentables y autóctonas para fines médicos preventivos y terapéuticos.

## **11. ACCIONES SOCIALES**

- Se llevará a cabo la generación y distribución en los hospitales participantes y en el Cinvestav de un folleto informativo en donde a través de infografías se comunique la importancia que tiene el consumir o evitar algunos alimentos que contienen ciertos FAs.
- Se realizarán pláticas informativas en el Hospital General de Ticomán y en diferentes foros sobre recomendaciones higiénico-dietéticas sobre el tema, en particular la importancia de integrar a la alimentación alimentos de origen marino de bajo costo.

## **12. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO**

- Un estudio más amplio que el planteado en este trabajo requeriría de un incremento de \$100 dólares americanos por participante solo para la parte lipidómica. El presente estudio contó con un presupuesto financiado en su mayoría con recursos propios y del Departamento de Bioquímica del Cinvestav, lo cual hace que un n mayor tenga complicaciones económicas importantes.
- No pudo realizarse evaluaciones nutricionales y de condiciones socioeconómicas por que se planteó en un principio que los elementos lipidómicos serían suficiente para explicar la diferencias entre NT y HT.
- En trabajos futuros sería recomendable realizar un estudio longitudinal o de intervención nutricional o farmacológica, así como considerar otros factores bioquímicos, entre los que estaría incluida la dieta y análisis de laboratorio más robustos.

### 13. REFERENCIAS

1. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sci.* 2018;203(January):255–67.
2. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;
3. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;132(March):41–8.
4. de Carvalho CCCR, Caramujo MJ. The various roles of fatty acids. *Molecules.* 2018;23(10).
5. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2015;1851(4):469–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>
6. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20).
7. Wanders AJ, Zock PL, Brouwer IA. Trans fat intake and its dietary sources in general populations worldwide: A systematic review. *Nutrients.* 2017;9(8):1–14.
8. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2015;351:h3978. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268692>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4532752>
9. Islam MA, Amin MN, Siddiqui SA, Hossain MP, Sultana F, Kabir MR. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes [Internet]. Vol. 13, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 Mar 2]. p. 1643–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336535/>
10. Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, Tsai MY. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin Chem* [Internet]. 2006 Oct 26 [cited 2017 Jul 23];52(12):2265–72. Available from: <http://www.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2006.072322>
11. Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med (Baltim).* 2004;39(1):212–20.
12. Fenton JI, Gurzell EA, Davidson EA, Harris WS. Red blood cell PUFAs reflect the phospholipid PUFA composition of major organs [Internet]. Vol. 112, *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* Elsevier; 2016. 12–23 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2016.06.004>

13. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: Correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* [Internet]. 2004 Sep 21 [cited 2021 Mar 3];110(12):1645–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15353491/>
14. de Groot RHM, Meyer BJ. ISSFAL Official Statement Number 6: The importance of measuring blood omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid levels in research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2020;157(6):102029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.102029>
15. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Procter N, Gordon A, et al. People with schizophrenia and depression have a low omega-3 index. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2016;110:42–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2016.05.007>
16. Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Jul 23];39(1):212–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15208005>
17. Harris WS, Polreis J. Measurement of the Omega-3 Index in Dried Blood Spots. *Ann Clin Lab Res* [Internet]. 2016 Dec 23 [cited 2021 Mar 17];04(04):4. Available from: <http://www.imedpub.com/>
18. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Jun [cited 2017 Jul 23];87(6):1997S-2002S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541601>
19. von Schacky C. Omega-3 index and cardiovascular health [Internet]. Vol. 6, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2014 [cited 2017 Jul 23]. p. 799–814. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566438>
20. Filipovic MG, Aeschbacher S, Reiner MF, Stivala S, Gobbato S, Bonetti N, et al. Whole blood omega-3 fatty acid concentrations are inversely associated with blood pressure in young, healthy adults. *J Hypertens*. 2018;36(7):1548–54.
21. Abraham C, Speth RC. The relationship between omega-3 fatty acids and blood pressure. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2019;10(2):161–8.
22. Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. Blood Omega-3 and Trans Fatty Acids in Middle-Aged Acute Coronary Syndrome Patients. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2021 Mar 2];99(2):154–8. Available from: <http://www.ajconline.org/article/S0002914906019941/fulltext>
23. Harris WS, Pottala J v., Varvel SA, Borowski JJ, Ward JN, McConnell JP. Erythrocyte omega-3 fatty acids increase and linoleic acid decreases with age: Observations from 160,000 patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Mar 2];88(4):257–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375840/>

24. Wang L, Manson JE, Forman JP, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. Dietary fatty acids and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Mar 2];56(4):598–604. Available from: [/pmc/articles/PMC2940985/](#)
25. Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Exp Biol Med* [Internet]. 2008;233(6):674–88. Available from: <http://ebm.rsmjournals.com/cgi/doi/10.3181/0711-MR-311>
26. Dinicolantonio JJ, O’Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart*. 2018;5(2):3–6.
27. Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease. <https://doi.org/10.1080/0032548120191607414> [Internet]. 2019 May 19 [cited 2021 Jul 6];131(4):268–77. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2019.1607414>
28. Tutino V, de Nunzio V, Caruso MG, Veronese N, Lorusso D, di Masi M, et al. Elevated aa/epa ratio represents an inflammatory biomarker in tumor tissue of metastatic colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2021 Mar 2];20(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027294/>
29. Nakanishi S, Hirukawa H, Shimoda M, Tatsumi F, Kohara K, Obata A, et al. Eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio and weight loss during hospitalization for glycemic control among overweight Japanese patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2021 Jul 6];18(1). Available from: </pmc/articles/PMC6357375/>
30. World Health Organization. A global brief on Hypertension - World Health Day 2013. World Health Organization. 2013.
31. Yang B, Shi MQ, Li ZH, Yang JJ, Li D. Fish, long-chain n-3 PUFA and incidence of elevated blood pressure: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2016;8(1).
32. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2017;27(3):191–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.011>
33. Chen J, Sun B, Zhang D. Association of Dietary n3 and n6 Fatty Acids Intake with Hypertension: NHANES 2007–2014. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jul 6];11(6). Available from: </pmc/articles/PMC6627798/>
34. O’Sullivan TA, Bremner AP, Beilin LJ, Ambrosini GL, Mori TA, Huang RC, et al. Polyunsaturated fatty acid intake and blood pressure in adolescents. *Journal of Human Hypertension* 2012 26:3 [Internet]. 2011 Feb 10 [cited 2021 Jul 6];26(3):178–87. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhh20117>
35. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of

- arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Mar 18];39(33):3021–104. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
36. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2023 Mar 18];71(19):e127–248. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146535/>
  37. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
  38. Hypertension [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
  39. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2023 Mar 18];134(6):441–50. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.115.018912>
  40. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 Mar 18];47(2):296–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434724/>
  41. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Mar 18];16(4):223–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024986/>
  42. Khera R, Lu Y, Lu J, Saxena A, Nasir K, Jiang L, et al. Impact of 2017 ACC/AHA guidelines on prevalence of hypertension and eligibility for antihypertensive treatment in United States and China: nationally representative cross sectional study. *BMJ* [Internet]. 2018 Jul 11 [cited 2023 Mar 18];362:2357. Available from: <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k2357>
  43. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2023 Mar 18];129(25 SUPPL. 1):76–99. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>
  44. Alcohol [Internet]. [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
  45. Reducción de la sal - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/reduccion-sal>

46. Pescatello LS, Macdonald H V., Ash GI, Lamberti LM, Farquhar WB, Arena R, et al. Assessing the Existing Professional Exercise Recommendations for Hypertension: A Review and Recommendations for Future Research Priorities. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Mar 18];90(6):801–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046413/>
47. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* [Internet]. 2003 May 21 [cited 2023 Mar 18];289(19):2560–71. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196589>
48. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 2012 9:6 [Internet]. 2012 Apr 3 [cited 2023 Mar 18];9(6):360–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2012.45>
49. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2002 Dec 14 [cited 2023 Mar 18];360(9349):1903–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12493255/>
50. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2023 Mar 18];70(14):1785–822. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886926/>
51. Raised blood pressure (SBP $\geq$ 140 OR DBP $\geq$ 90) (age-standardized estimate) [Internet]. [cited 2023 Mar 18]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-blood-pressure-\(sbp>=140-or-dbp>=90\)-\(age-standardized-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-blood-pressure-(sbp>=140-or-dbp>=90)-(age-standardized-estimate))
52. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Mar 18];11(7):e0158765. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158765>
53. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* [Internet]. 2017 Jan 10 [cited 2023 Mar 18];317(2):165–82. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2596292>
54. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison Principles of Internal Medicine* 20th edition. Vol. 1, McGraw-Hill Education. 2018.
55. Hall JE, C. GA. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (Guyton Physiology)*. Vol. 1, Saunders. 2015.
56. Kaplan NM, Victor RG. *Kaplan’s clinical hypertension: Eleventh edition. Kaplan’s Clinical Hypertension: Eleventh Edition*. 2014.

57. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. Vol. 27, *Endocrine Reviews*. 2006.
58. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. Vol. 318, *Experimental Cell Research*. 2012.
59. Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. Vol. 116, *Circulation Research*. 2015.
60. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. Vol. 2014, *BioMed Research International*. 2014.
61. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Erratum: Assessment and management of blood-pressure variability (*Nature Reviews Cardiology* (2013) 10 (143-155) DOI: 10.1038/nrcardio.2013.1). Vol. 11, *Nature Reviews Cardiology*. 2014.
62. Carey RM, Whelton PK, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. Vol. 168, *Annals of Internal Medicine*. 2018.
63. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12).
64. Cruz-Aranda JE. Management of hypertension in the elderly. *Medicina Interna de Mexico*. 2019;35(4).
65. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Nov 25 [cited 2023 Mar 18];351(22):2310–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15564546/>
66. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1).
67. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(4).
68. Tsvetkov VA, Krutikov ES, Chistyakova SI. Choice of optimal antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus type 2. *Marine Medicine*. 2022;7(4).
69. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2001;14(1).
70. Castaño-Guerra R, Medina-González MDC, de la Rosa-Rincón RL, Loría-Castellanos J. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(3).
71. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855814>
72. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JAE, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of

- cardiovascular disease risk in men. *Hypertension* [Internet]. 2000 [cited 2021 Mar 17];36(5):801–7. Available from: <http://www.hypertensionaha.org>
73. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 NEJM JNC8. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2014;311(5):507–20. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>
  74. CDC. High Blood Pressure Fact Sheet. Division for Heart Disease and Stroke Prevention. 2016;
  75. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Instituto Nacional de Salud Pública. 2016. 151 p.
  76. Magaña RS. Los costos de la hipertensión en México. *El Financiero* [Internet]. 2013;2. Available from: <https://www.insp.mx/noticias/sistemas-de-salud/2864-costos-hipertension-mexico.html>
  77. World Health Organization. WHO | Raised blood pressure. World Health Organization. 2011.
  78. Karma S, Boussema MK, Lamouchi L, Slaoui S, Boussema F. Work medicine and high blood pressure. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2019;11(3).
  79. Gaziano TA. Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. Vol. 26, *Health Affairs*. 2007.
  80. Tello-Ortega KE, Hernández-Santiago E, Rodríguez-Ortíz G. Medicina alternativa complementaria en el tratamiento de enfermedades crónicas en el sur de Oaxaca, México. *CIENCIA ergo sum*. 2020;27(2).
  81. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9).
  82. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Ramírez-Villalobos D, Hernández B, Barquera S. Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias. *Ensanut 2020. Salud Publica Mex* [Internet]. 2021 Nov 5 [cited 2022 Jun 20];63(6, Nov-Dic):692–704. Available from: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12851>
  83. Riojas-Rodríguez H, Schilmann A, López-Carrillo L, Finkelman J. La salud ambiental en México: situación actual y perspectivas futuras. *Salud Publica Mex*. 2013;55(6).
  84. Gómez-Dantés H, Fullman N, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Darney B, Avila-Burgos L, et al. Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2016;388(10058).
  85. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Publica Mex*. 2013;55(Supl.2).
  86. Alvarez-Pitti J LE. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Clin Invest Arterioscl Hot topics*. 2010;4(4).

87. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Coria A, Gómez-Álvarez E, Barquera S. Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Aug 16];61(6):888–97. Available from: <https://doi.org/10.21149/10574>
88. Chivardi C, Hutchinson B, Molina V, Moreno E, Fajardo I, Giraldo-Arcila GP, et al. Assessing costs of a hypertension program in primary care: evidence from the HEARTS program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica*;46, 2022 Special Issue HEARTS [Internet]. 2022 Sep 16 [cited 2023 Mar 21];46. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56393>
89. Secretaría de Educación Pública. Programa Sectorial de Educación 2020-2024. Programa Sectorial derivado del Plan Nacional de Desarrollo 2019-2024. 2019;1.
90. D.R.Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. In: CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS. 2009.
91. Berna F, Goldberg P, Horwitz LK, Brink J, Holt S, Bamford M, et al. Microstratigraphic evidence of in situ fire in the Acheulean strata of Wonderwerk Cave, Northern Cape province, South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):E1215.
92. Copley MS, Berstan R, Dudd SN, Docherty G, Mukherjee AJ, Straker V, et al. Direct chemical evidence for widespread dairying in prehistoric Britain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):1524–9.
93. Copley MS, Berstan R, Dudd SN, Straker V, Payne S, Evershed RP. Dairying in antiquity. I. Evidence from absorbed lipid residues dating to the British Iron Age. *J Archaeol Sci*. 2005 Apr 1;32(4):485–503.
94. Domingo I, Chieli A. Characterizing the pigments and paints of prehistoric artists. *Archaeol Anthropol Sci*. 2021 Nov 1;13(11):1–20.
95. PEPE C, CLOTTES J, MENU M, WALTER P. Le liant des peintures paléolithiques ariégeoises. *Comptes rendus de l'Académie des sciences Série 2, Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de l'univers, Sciences de la Terre*. 1991;312(8):929–34.
96. Kapellakis IE, Tsagarakis KP, Crowther JC. Olive oil history, production and by-product management. *Rev Environ Sci Biotechnol*. 2008 Jan 17;7(1):1–26.
97. Willcox M. Soap. In: Butler H, editor. *Poucher's Perfumes, Cosmetics and Soaps*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2000. p. 453–65.
98. Konkol KL, Rasmussen SC. An ancient cleanser: Soap production and use in antiquity. *ACS Symposium Series*. 2015;1211:245–66.
99. List GR, Kenar JA, Moser BR. History of Fatty Acids Chemistry. *Fatty Acids*. 2017 Jan 1;1–22.
100. Blank EW. Chronological list of important dates in the history of the fats and waxes. *Oil & Soap*. 1942 Jun;19(6):110–3.
101. *Annales de chimie ; ou Recueil de mémoires concernant la chimie et les arts qui en dépendent... | 1815-01-31 | Gallica* [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6568590p/f229.item>

102. Benfey OT. Michel Eugene Chevreul: Pioneer of organic chemistry (Costa, Albert B.). ACS Publications; 1962.
103. Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale : Chevreul, M. E. (Michel Eugène), 1786-1889. n 79121689 : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://archive.org/details/b29299949/page/n7/mode/2up>
104. Chevreul Work | Cyberlipid [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <http://cyberlipid.gerli.com/description/simple-lipids/chevreul/work/>
105. Michel Eugène Chevreul (1786-1889) [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: [https://lipidlibrary.aocs.org/resource-material/the-history-of-lipid-science-and-technology/michel-eugène-chevreul-\(1786-1889\)](https://lipidlibrary.aocs.org/resource-material/the-history-of-lipid-science-and-technology/michel-eugène-chevreul-(1786-1889))
106. Prout W, Read MD, 14 J. On the ultimate composition of simple alimentary substances; with some preliminary remarks on the analysis of organized bodies in general. Abstracts of the Papers Printed in the Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1833 Dec 31;2:324–6.
107. Pelouze TJ. Mémoire sur l'acide butyrique. [S.l.] ;Paris.: [s.n.]; 1843.
108. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences / publiés... par MM. les secrétaires perpétuels | 1854-07 | Gallica [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2996w/f1027n5.capture>
109. Tallow and the Time Capsule: Claude Bernard's Discovery of the Pancreatic Digestion of Fat on JSTOR [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.jstor.org/stable/23330351>
110. Pierre-Eugène-Marcellin Berthelot | French chemist | Britannica [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://www.britannica.com/biography/Pierre-Eugene-Marcellin-Berthelot>
111. Theodore L. Sourkes. The discovery of lecithin, the first phospholipid [Internet]. Volume 26, Number 1. 2004 [cited 2022 Feb 24]. p. 9–15. Available from: [http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin\\_open\\_access/v29-1/v29-1\\_p9-15.pdf](http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin_open_access/v29-1/v29-1_p9-15.pdf)
112. Leray Claude. Introduction to lipidomics : from bacteria to man. CRC Press; 2013.
113. Bloor WR. Outline of a classification of the lipoids: <https://doi.org/103181/00379727-17-75>. 2016 Nov 9;17(6):138–40.
114. Bertrand G. Projet de réforme de la nomenclature de chimie biologique. [Paris: Masson & cie; 1923.
115. Pengcheng Fan ML. Lipidomics in Health and Diseases - Beyond the Analysis of Lipids. J Glycomics Lipidomics. 2015;05(01).
116. Copeman WS. William Prout, M.D., F. R. S., Physician And Chemist (1785-1850). Notes Rec R Soc Lond. 1970;24:273–80.
117. Sir Frederick Hopkins – Biographical - NobelPrize.org [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1929/hopkins/biographical/>
118. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. Francis Gano Benedict— A Biographical Sketch: (1870–1957). J Nutr. 1969 May 1;98(1):1–8.

119. Human evolution - Increasing brain size | Britannica [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://www.britannica.com/science/human-evolution/Increasing-brain-size>
120. Bolhuis JJ, Tattersall I, Chomsky N, Berwick RC. How Could Language Have Evolved? *PLoS Biol* [Internet]. 2014 Aug 26 [cited 2023 Feb 8];12(8):e1001934. Available from: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001934>
121. Bretas RV, Yamazaki Y, Iriki A. Phase transitions of brain evolution that produced human language and beyond. *Neurosci Res*. 2020 Dec 1;161:1–7.
122. Campillo Álvarez JE. La consciencia humana : las bases biológicas, fisiológicas y culturales de la consciencia.
123. Simopoulos AP. An increase in the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. Vol. 8, *Nutrients*. 2016.
124. Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Obesity* 2020 44:10. 2020 Aug 14;44(10):2080–91.
125. Witkamp RF, van Norren K. Let thy food be thy medicine....when possible. *Eur J Pharmacol*. 2018 Oct 5;836:102–14.
126. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevič BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med (Baltim)*. 1984;13(2):141–54.
127. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: Analysis of Recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ (Online)*. 2016 Apr 12;353.
128. Khan SU, Lone AN, Shahzeb Khan M, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. 2021;
129. Trimarco V, Izzo R, Morisco C, Mone P, Virginia Manzi M, Falco A, et al. High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2022 Oct 1;79(10):2355–63.
130. Maki KC, Dicklin MR, Kirkpatrick CF. Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies. *J Clin Lipidol*. 2021 Nov 1;15(6):765–72.
131. Draft guidelines on saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children.
132. Fischler Claude, Merlino M. El (h)omnívoro : el gusto, la cocina y el cuerpo. 1995;
133. Sharma M, Gupta SK, Mondal AK. Production and trade of major world oil crops. *Technological Innovations in Major World Oil Crops*. 2012 Nov 1;1:1–15.
134. Han L, Usher S, Sandgrind S, Hassall K, Sayanova O, Michaelson L V., et al. High level accumulation of EPA and DHA in field-grown transgenic Camelina – a multi-territory evaluation of TAG accumulation and heterogeneity. *Plant Biotechnol J*. 2020 Nov 1;18(11):2280–91.
135. Petrie JR, Shrestha P, Zhou XR, Mansour MP, Liu Q, Belide S, et al. Metabolic Engineering Plant Seeds with Fish Oil-Like Levels of DHA. *PLoS One*. 2012 Nov 7;7(11):e49165.

136. • Worldwide production major vegetable oils 2012-2022 | Statista [Internet]. [cited 2022 Mar 9]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/263933/production-of-vegetable-oils-worldwide-since-2000/>
137. • Global vegetable oil consumption, 2019/20 | Statista [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/263937/vegetable-oils-global-consumption/>
138. Carlson KM, Garrett RD. Environmental Impacts of Tropical Soybean and Palm Oil Crops. Oxford Research Encyclopedia of Environmental Science. 2018 Feb 26;
139. Meijaard E, Brooks TM, Carlson KM, Slade EM, Garcia-Ulloa J, Gaveau DLA, et al. The environmental impacts of palm oil in context. *Nature Plants* 2020 6:12. 2020 Dec 7;6(12):1418–26.
140. Sugar Industry - statistics & facts | Statista [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Available from: [https://www.statista.com/topics/1224/sugar/#topicHeader\\_\\_wrapper](https://www.statista.com/topics/1224/sugar/#topicHeader__wrapper)
141. • Production of meat worldwide by meat type, 2021 | Statista [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/237632/production-of-meat-worldwide-since-1990/>
142. Major Producing and Consuming Countries/Regions [Internet]. [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://lipidlibrary.aocs.org/resource-material/market-trends/major-producing-and-consuming-countries/regions>
143. Moss GP, Smith PAS, Tavernier D. Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2022 Feb 14];67(8–9):1307–75. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1351/pac199567081307/html>
144. Sun XM, Ren LJ, Zhao QY, Ji XJ, Huang H. Microalgae for the production of lipid and carotenoids: a review with focus on stress regulation and adaptation. *Biotechnol Biofuels* [Internet]. 2018 Oct 4 [cited 2022 Feb 14];11(1):272. Available from: </pmc/articles/PMC6171298/>
145. Stearic acid | C18H36O2 | ChemSpider [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5091.html?rid=2550e7be-5977-4989-8de7-e333f3b7ecfb>
146. Fao. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana Consulta de expertos 91 ESTUDIO FAO ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
147. Taormina VM, Unger AL, Schiksnis MR, Torres-Gonzalez M, Kraft J. Branched-Chain Fatty Acids—An Underexplored Class of Dairy-Derived Fatty Acids. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 16];12(9):1–16. Available from: </pmc/articles/PMC7551613/>
148. Bicapa lipídica - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://es.wikipedia.org/wiki/Bicapa\\_lip%C3%ADdica](https://es.wikipedia.org/wiki/Bicapa_lip%C3%ADdica)

149. Maumenee AE. The History of Vitamin A and Its Ophthalmic Implications: A Personal Viewpoint. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1993 Apr 1 [cited 2022 Jan 30];111(4):547–50. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/640175>
150. Pagand J, Heirbaut P, Pierre A, Pareyt B. The magic and challenges of sprouted grains. *Cereal Foods World*. 2017 Sep 1;62(5):221–6.
151. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgrad Med J* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2022 Jan 30];78(925):695–6. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/78/925/695>
152. Pauling L. Vitamin C and Common Cold. *JAMA* [Internet]. 1971 Apr 12 [cited 2022 Jan 30];216(2):332–332. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/335658>
153. Smith W, Mukhopadhyay R. Essential fatty acids: The work of George and Mildred Burr. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Oct 12;287(42):35439–41.
154. Robichaud PP, Munganyiki JE, Boilard E, Surette ME. Polyunsaturated fatty acid elongation and desaturation in activated human T-cells: ELOVL5 is the key elongase. *J Lipid Res*. 2018 Dec 1;59(12):2383–96.
155. Triglyceride - Wikipedia [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Triglyceride>
156. Modelo de mosaico fluido - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: [https://es.wikipedia.org/wiki/Modelo\\_de\\_mosaico\\_fluido](https://es.wikipedia.org/wiki/Modelo_de_mosaico_fluido)
157. Nagy K, Tiuca ID, Nagy K, Tiuca ID. Importance of Fatty Acids in Physiopathology of Human Body. *Fatty Acids* [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2023 Jan 25]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
158. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry* 6th ed. Book. 2013. 1–1198 p.
159. Sorgi CA, Peti APF, Petta T, Meirelles AFG, Fontanari C, de Moraes LAB, et al. Comprehensive high-resolution multiple-reaction monitoring mass spectrometry for targeted eicosanoid assays. *Scientific Data* 2018 5:1 [Internet]. 2018 Aug 21 [cited 2022 Aug 2];5(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/sdata2018167>
160. von Schacky C. Omega-3 index in 2018/19. *Proceedings of the Nutrition Society* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jan 29];79(4):381–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/omega3-index-in-201819/8576C6B755BA9697A62A981E905D5DD7>
161. Stark KD, Beblo S, Murthy M, Buda-Abela M, Janisse J, Rockett H, et al. Comparison of bloodstream fatty acid composition from African-American women at gestation, delivery, and postpartum. *J Lipid Res* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 29];46(3):516–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604519/>
162. Kuriki K, Nagaya T, Tokudome Y, Imaeda N, Fujiwara N, Sato J, et al. Plasma concentrations of (n-3) highly unsaturated fatty acids are good biomarkers of relative dietary fatty acid intakes:

- a cross-sectional study. *J Nutr* [Internet]. 2003 [cited 2022 Jan 29];133(11):3643–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14608088/>
163. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* [Internet]. 1979 Sep 1 [cited 2022 Jan 29];2(8140):433–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/89498/>
  164. Kaur G, Cameron-Smith D, Garg M, Sinclair AJ. Docosapentaenoic acid (22:5n-3): a review of its biological effects. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jan 29];50(1):28–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655949/>
  165. Rawn DFK, Breakell K, Verigin V, Nicolidakis H, Sit D, Feeley M. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the Canadian market: polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides. *J Food Sci* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jan 29];74(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200125/>
  166. Jordan RG. Prenatal omega-3 fatty acids: review and recommendations. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jan 29];55(6):520–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974414/>
  167. Fernandes AR, Rose M, White S, Mortimer DN, Gem M. Dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in fish oil dietary supplements: occurrence and human exposure in the UK. *Food Addit Contam* [Internet]. 2006 Sep [cited 2022 Jan 29];23(9):939–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16901862/>
  168. Bourdon JA, Bazinet TM, Arnason TT, Kimpe LE, Blais JM, White PA. Polychlorinated biphenyls (PCBs) contamination and aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist activity of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements: implications for daily intake of dioxins and PCBs. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jan 29];48(11):3093–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692313/>
  169. Jacobs MN, Santillo D, Johnston PA, Wyatt CL, French MC. Organochlorine residues in fish oil dietary supplements: comparison with industrial grade oils. *Chemosphere* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 29];37(9–12):1709–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9828299/>
  170. Akutsu K, Tanaka Y, Hayakawa K. Occurrence of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in shark liver oil supplements. *Food Addit Contam* [Internet]. 2006 Dec [cited 2022 Jan 29];23(12):1323–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118876/>
  171. Guéguen M, Amiard JC, Arnich N, Badot PM, Claisse D, Guérin T, et al. Shellfish and residual chemical contaminants: hazards, monitoring, and health risk assessment along French coasts. *Rev Environ Contam Toxicol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 29];213:55–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541848/>
  172. Choy CA, Popp BN, Kaneko JJ, Drazen JC. The influence of depth on mercury levels in pelagic fishes and their prey. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Aug 18 [cited 2022 Jan 29];106(33):13865–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19666614/>

173. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Nov 8 [cited 2022 Oct 24];58(20):2047–67. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2011.06.063>
174. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, et al. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Jan 29];29(9):609–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854375/>
175. Schuchardt J, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations--a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 29];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854650/>
176. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Jan 29];83(3):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638827/>
177. Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G, Merkel M, von Schacky C, Hahn A. Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Jan 29];65(2):247–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21063431/>
178. SD D, S K, CB S. Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine: considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2007 Jul 26 [cited 2022 Jan 29];3(3):198–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220672/>
179. Stamey JA, Shepherd DM, de Veth MJ, Corl BA. Use of algae or algal oil rich in n-3 fatty acids as a feed supplement for dairy cattle. *J Dairy Sci* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Jan 29];95(9):5269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22916931/>
180. Adarme-Vega TC, Lim DKY, Timmins M, Vernen F, Li Y, Schenk PM. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2012 Jul 25 [cited 2022 Jan 29];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22830315/>
181. Sprague M, Betancor MB, Tocher DR. Microbial and genetically engineered oils as replacements for fish oil in aquaculture feeds. *Biotechnol Lett* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Jun 19];39(11):1599. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29111111/>
182. Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Jan 29];142(1):99–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22113870/>

183. Wu WH, Lu SC, Wang TF, Jou HJ, Wang TA. Effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids, estrogen metabolism, and in vivo oxidative stress in postmenopausal vegetarian women. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jan 29];60(3):386–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278686/>
184. Hadley KB, Ryan AS, Nelson EB, Salem N. Preclinical safety evaluation in rats using a highly purified ethyl ester of algal-docosahexaenoic acid. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 29];48(10):2778–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20633595/>
185. Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TA, Allen NE, Key TJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2022 Jan 29];82(2):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087975/>
186. Mayurasakorn K, Williams JJ, Ten VS, Deckelbaum RJ. Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Jan 29];14(2):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178607/>
187. Igarashi M, DeMar JC, Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Upregulated liver conversion of alpha-linolenic acid to docosahexaenoic acid in rats on a 15 week n-3 PUFA-deficient diet. *J Lipid Res* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Jan 29];48(1):152–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050905/>
188. Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 29];135(11):2503–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251601/>
189. Nakamura MT, Nara TY. Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Jan 29];68(2):145–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538078/>
190. Igarashi M, Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI, DeMar JC. Low liver conversion rate of alpha-linolenic to docosahexaenoic acid in awake rats on a high-docosahexaenoate-containing diet. *J Lipid Res* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 29];47(8):1812–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687661/>
191. Kinsella JE, Broughton KS, Whelan JW. Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* [Internet]. 1990 [cited 2022 Jan 29];1(3):123–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15539195/>
192. Harnack K, Andersen G, Somoza V. Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 29];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228394/>

193. Weisinger HS, Armitage JA, Jeffrey BG, Mitchell DC, Moriguchi T, Sinclair AJ, et al. Retinal sensitivity loss in third-generation n-3 PUFA-deficient rats. *Lipids* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2022 Jan 29];37(8):759–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12371746/>
194. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1986 [cited 2022 Jan 29];83(11):4021. Available from: </pmc/articles/PMC323657/?report=abstract>
195. Neuringer M, Connor WE, van Petten C, Barstad L. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1984 [cited 2022 Jan 29];73(1):272. Available from: </pmc/articles/PMC425011/?report=abstract>
196. Wheeler TG, Benolken RM, Anderson RE. Visual membranes: specificity of fatty acid precursors for the electrical response to illumination. *Science* [Internet]. 1975 [cited 2022 Jan 29];188(4195):1312–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1145197/>
197. Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Cunnane SC. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Jan 29];80(2–3):85–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19269799/>
198. Yamazaki K, Fujikawa M, Hamazaki T, Yano S, Shono T. Comparison of the conversion rates of alpha-linolenic acid (18:3(n - 3)) and stearidonic acid (18:4(n - 3)) to longer polyunsaturated fatty acids in rats. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 1992 Jan 3 [cited 2022 Jan 29];1123(1):18–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1346092/>
199. Orr SK, Tong JYM, Kang JX, Ma DWL, Bazinet RP. The fat-1 mouse has brain docosahexaenoic acid levels achievable through fish oil feeding. *Neurochem Res* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Jan 29];35(5):811–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177777/>
200. Das UN, Pusks LG. Transgenic fat-1 mouse as a model to study the pathophysiology of cardiovascular, neurological and psychiatric disorders. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 29];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042103/>
201. Anderson BM, Ma DWL. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 29];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664246/>
202. Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jan 29];24:597–615. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189133/>
203. Muskiet FAJ, Fokkema MR, Schaafsma A, Boersma ER, Crawford MA. Is Docosahexaenoic Acid (DHA) Essential? Lessons from DHA Status Regulation, Our Ancient Diet, Epidemiology and Randomized Controlled Trials. *J Nutr* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2022 Apr 10];134(1):183–6. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/134/1/183/4688233>

204. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2015 16:1 [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2022 Jan 30];16(1):51–67. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri.2015.4>
205. Bazan NG. Synaptic lipid signaling: significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. *J Lipid Res* [Internet]. 2003 Dec [cited 2022 Jan 29];44(12):2221–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13130128/>
206. Mori T, Shimizu N, Shibasaki M, Suzuki T. Involvement of the arachidonic acid cascade in the hypersusceptibility to pentylentetrazole-induced seizure during diazepam withdrawal. *Biol Pharm Bull* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Jan 30];35(12):2243–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23207777/>
207. Sun GY, Xu J, Jensen MD, Simonyi A. Phospholipase A2 in the central nervous system: implications for neurodegenerative diseases. *J Lipid Res* [Internet]. 2004 Feb [cited 2022 Jan 30];45(2):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657205/>
208. Horrocks LA, Farooqui AA. NMDA Receptor-Stimulated Release of Arachidonic Acid: Mechanisms for the Bazan Effect. *Cell Signal Transduction, Second Messengers, and Protein Phosphorylation in Health and Disease* [Internet]. 1994 [cited 2022 Jan 30];113–28. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-1879-2\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-1879-2_11)
209. Walev I, Klein J, Husmann M, Valeva A, Strauch S, Wirtz H, et al. Potassium regulates IL-1 beta processing via calcium-independent phospholipase A2. *J Immunol* [Internet]. 2000 May 15 [cited 2022 Jan 30];164(10):5120–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799869/>
210. Sun GY, Hu ZY. Chapter 21 Stimulation of phospholipase A2 expression in rat cultured astrocytes by LPS, TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Prog Brain Res*. 1995 Jan 1;105(C):231–8.
211. Björnsdóttir H, Granfeldt D, Welin A, Bylund J, Karlsson A. Inhibition of phospholipase A(2) abrogates intracellular processing of NADPH-oxidase derived reactive oxygen species in human neutrophils. *Exp Cell Res* [Internet]. 2013 Mar 10 [cited 2022 Jan 30];319(5):761–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274527/>
212. Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2. *J Lipid Res* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Jan 30];53(9):1767–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665167/>
213. Simopoulos AP. New products from the agri-food industry: the return of n-3 fatty acids into the food supply. *Lipids* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 30];34 Suppl(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419184/>
214. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jan 30];54(3):438–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1908631/>
215. Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 30];71(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10617970/>

216. Eaton SB, Eaton SB, Sinclair AJ, Cordain L, Mann NJ. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 30];83:12–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9648501/>
217. Simopoulos AP. Overview of evolutionary aspects of omega 3 fatty acids in the diet. *World Rev Nutr Diet* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 30];83:1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9648500/>
218. Crawford MA. FATTY-ACID RATIOS IN FREE-LIVING AND DOMESTIC ANIMALS: Possible Implications for Atheroma. *The Lancet*. 1968 Jun 22;291(7556):1329–33.
219. Crawford MA, Gale MM, Woodford MH. Linoleic acid and linolenic acid elongation products in muscle tissue of *Sarcus caffer* and other ruminant species. *Biochem J* [Internet]. 1969 [cited 2022 Jan 30];115(1):25–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5346367/>
220. Protectins, Resolvins and Maresins - Specialized Pro-Resolving Mediators - composition and biochemistry [Internet]. [cited 2022 Oct 24]. Available from: [https://www.lipidmaps.org/resources/lipidweb/lipidweb\\_html/lipids/fa-eic/eicresol/index.htm](https://www.lipidmaps.org/resources/lipidweb/lipidweb_html/lipids/fa-eic/eicresol/index.htm)
221. Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, et al. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Jan 30];16(5):592–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20383154/>
222. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Jan 30];73(3–4):155–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290791/>
223. Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Jan 30];58(10):1476–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912397/>
224. Bannenberg GL. Resolvins: Current understanding and future potential in the control of inflammation. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009;12(5):644–58.
225. Recchiuti A. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 30];107:64–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500003/>
226. Xu MX, Tan BC, Zhou W, Wei T, Lai WH, Tan JW, et al. Resolvin D1, an endogenous lipid mediator for inactivation of inflammation-related signaling pathways in microglial cells, prevents lipopolysaccharide-induced inflammatory responses. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Jan 30];19(4):235–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23521911/>
227. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* [Internet]. 2002 Oct 21 [cited 2022 Jan 30];196(8):1025–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12391014/>

228. Sharma NP, Dong L, Yuan C, Noon KR, Smith WL. Asymmetric acetylation of the cyclooxygenase-2 homodimer by aspirin and its effects on the oxygenation of arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids. *Mol Pharmacol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jan 30];77(6):979–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194532/>
229. Rowlinson SW, Crews BC, Goodwin DC, Schneider C, Gierse JK, Marnett LJ. Spatial requirements for 15-(R)-hydroxy-5Z,8Z,11Z, 13E-eicosatetraenoic acid synthesis within the cyclooxygenase active site of murine COX-2. Why acetylated COX-1 does not synthesize 15-(R)-hete. *J Biol Chem* [Internet]. 2000 Mar 3 [cited 2022 Jan 30];275(9):6586–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692466/>
230. 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* [Internet]. 2000 Oct 16 [cited 2022 Jan 30];192(8):1197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034610/>
231. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Jan 30];158(4):960. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19278519/>
232. Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 30];15(2):159–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15912889/>
233. Bazan NG, Birkle DL, Reddy TS. Docosahexaenoic acid (22:6, n-3) is metabolized to lipoxygenase reaction products in the retina. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1984 Dec 14 [cited 2022 Jan 30];125(2):741–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6240268/>
234. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2022 Jan 30];101(22):8491–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152078/>
235. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K, Musto A, et al. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 Oct 31 [cited 2022 Jan 30];278(44):43807–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923200/>
236. Zhao Y, Calon F, Julien C, Winkler JW, Petasis NA, Lukiw WJ, et al. Docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase- and PPAR $\gamma$ -mediated mechanisms in Alzheimer's disease models. *PLoS One* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 30];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21246057/>
237. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease.

- J Clin Invest [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Jan 30];115(10):2774–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151530/>
238. Sahlin C, Pettersson FE, Nilsson LNG, Lannfelt L, Johansson AS. Docosahexaenoic acid stimulates non-amyloidogenic APP processing resulting in reduced Abeta levels in cellular models of Alzheimer's disease. Eur J Neurosci [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Jan 30];26(4):882–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17714184/>
239. Oksman M, Iivonen H, Högberg E, Amtul Z, Penke B, Leenders I, et al. Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. Neurobiol Dis [Internet]. 2006 Sep [cited 2022 Jan 30];23(3):563–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765602/>
240. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. J Neurosci [Internet]. 2005 Mar 23 [cited 2022 Jan 30];25(12):3032–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15788759/>
241. Ferreira I, Falcato F, Bandarra N, Rauter AP. Resolvins, Protectins, and Maresins: DHA-Derived Specialized Pro-Resolving Mediators, Biosynthetic Pathways, Synthetic Approaches, and Their Role in Inflammation. Molecules 2022, Vol 27, Page 1677 [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2023 Feb 27];27(5):1677. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/5/1677/htm>
242. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. J Clin Invest [Internet]. 1995 [cited 2022 Jan 30];96(2):741–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635967/>
243. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. Genes Dev [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2022 Jan 30];14(11):1293–307. Available from: <http://genesdev.cshlp.org/content/14/11/1293.full>
244. Wang YX, Lee CH, Tjep S, Yu RT, Ham J, Kang H, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. Cell [Internet]. 2003 Apr 18 [cited 2022 Jan 30];113(2):159–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12705865/>
245. Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP, McMahon G, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. J Biol Chem [Internet]. 1995 [cited 2022 Jan 30];270(41):23975–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7592593/>
246. Hertz R, Berman I, Keppler D, Bar-Tana J. Activation of gene transcription by prostacyclin analogues is mediated by the peroxisome-proliferators-activated receptor (PPAR). Eur J Biochem [Internet]. 1996 [cited 2022 Jan 30];235(1–2):242–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8631336/>

247. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* [Internet]. 1996 Nov 7 [cited 2022 Jan 30];384(6604):39–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8900274/>
248. Krey G, Braissant O, L'Horset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker MG, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jan 30];11(6):779–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9171241/>
249. Xue B, Yang Z, Wang X, Shi H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids antagonize macrophage inflammation via activation of AMPK/SIRT1 pathway. *PLoS One* [Internet]. 2012 Oct 5 [cited 2022 Jan 30];7(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071533/>
250. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* [Internet]. 2004 Jun 16 [cited 2022 Jan 30];23(12):2369–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152190/>
251. Yang Z, Kahn BB, Shi H, Xue BZ. Macrophage alpha1 AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem* [Internet]. 2010 Jun 18 [cited 2022 Jan 30];285(25):19051–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20421294/>
252. Lorente-Cebrián S, Bustos M, Marti A, Fernández-Galilea M, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid inhibits tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced lipolysis in murine cultured adipocytes. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Jan 30];23(3):218–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497077/>
253. Figueras M, Oliván M, Busquets S, López-Soriano FJ, Argilés JM. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: improvement of the inflammatory status. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Jan 30];19(2):362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20885391/>
254. Lorrente-Cabrián S, Bustos M, Marti A, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid stimulates AMP-activated protein kinase and increases visfatin secretion in cultured murine adipocytes. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 30];117(6):243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296827/>
255. González-Pérez A, Horrillo R, Ferré N, Gronert K, Dong B, Morán-Salvador E, et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Jan 30];23(6):1946–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211925/>
256. Wu Y, Zhang C, Dong Y, Wang S, Song P, Viollet B, et al. Activation of the AMP-activated protein kinase by eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5 n-3) improves endothelial function in vivo. *PLoS One* [Internet]. 2012 Apr 19 [cited 2022 Jan 30];7(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532857/>

257. Yan XP, Wang S, Yang Y, Qiu YD. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on rat livers after partial hepatectomy via LKB1-AMPK signaling pathway. *Transplant Proc* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jan 30];43(10):3604–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172813/>
258. Jelenik T, Rossmeisl M, Kuda O, Jilkova ZM, Medrikova D, Kus V, et al. AMP-activated protein kinase  $\alpha$ 2 subunit is required for the preservation of hepatic insulin sensitivity by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetes* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jan 30];59(11):2737–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693347/>
259. Jing K, Song KS, Shin S, Kim N, Jeong S, Oh HR, et al. Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53. *Autophagy* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 30];7(11):1348–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811093/>
260. Maiuri MC, Tasdemir E, Criollo A, Morselli E, Vicencio JM, Carnuccio R, et al. Control of autophagy by oncogenes and tumor suppressor genes. *Cell Death Differ* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 30];16(1):87–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806760/>
261. Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, Vitale I, Djavaheri-Mergny M, D'Amelio M, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Jan 30];10(6):676–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18454141/>
262. Fredriksson R, Höglund PJ, Gloriam DEI, Lagerström MC, Schiöth HB. Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives. *FEBS Lett* [Internet]. 2003 Nov 20 [cited 2022 Jan 30];554(3):381–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623098/>
263. Moore K, Zhang Q, Murgolo N, Hosted T, Duffy R. Cloning, expression, and pharmacological characterization of the GPR120 free fatty acid receptor from cynomolgus monkey: comparison with human GPR120 splice variants. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 30];154(4):419–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723586/>
264. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan WQ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* [Internet]. 2010 Sep 3 [cited 2022 Jan 30];142(5):687–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813258/>
265. Lin DCH, Guo Q, Luo J, Zhang J, Nguyen K, Chen M, et al. Identification and pharmacological characterization of multiple allosteric binding sites on the free fatty acid 1 receptor. *Mol Pharmacol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jan 30];82(5):843–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22859723/>
266. Morishita M, Tanaka T, Shida T, Takayama K. Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J Control Release* [Internet]. 2008 Dec 8 [cited 2022 Jan 30];132(2):99–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804128/>

267. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Jan 30];11(1):90–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15619630/>
268. Tanaka T, Katsuma S, Adachi T, Koshimizu TA, Hirasawa A, Tsujimoto G. Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Jan 30];377(4–6):523–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972064/>
269. Oh DY, Olefsky JM. Omega 3 fatty acids and GPR120. *Cell Metab* [Internet]. 2012 May 2 [cited 2022 Jan 30];15(5):564–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560206/>
270. Im DS. Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Jan 30];51(3):232–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542696/>
271. Guichardant M, Véricel E, Lagarde M. Biological relevance of double lipoxygenase products of polyunsaturated fatty acids, especially within blood vessels and brain. *Biochimie*. 2019 Apr 1;159:55–8.
272. Ponce J, Ulu A, Hanson C, Cameron-Smith E, Bertoni J, Wuebker J, et al. Role of Specialized Pro-resolving Mediators in Reducing Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders. *Front Aging Neurosci*. 2022 Feb 17;14:93.
273. Fishbein A, Hammock BD, Serhan CN, Panigrahy D. Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? *Pharmacol Ther*. 2021 Feb 1;218:107670.
274. Pirault J, Bäck M. Lipoxin and resolvin receptors transducing the resolution of inflammation in cardiovascular disease. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 14;9(NOV):1273.
275. Salazar J, Pirela D, Nava M, Castro A, Angarita L, Parra H, et al. Specialized Proresolving Lipid Mediators: A Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 3133 [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2022 Oct 24];23(6):3133. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3133/htm>
276. Clària J, Flores-Costa R, Duran-Güell M, López-Vicario C. Proresolving lipid mediators and liver disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Oct 24];1866(11):159023. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388198121001517>
277. Hansen TV, Vik A, Serhan CN. The protectin family of specialized pro-resolving mediators: Potent immunoresolvents enabling innovative approaches to target obesity and diabetes. *Front Pharmacol*. 2019;9(JAN):1582.
278. Jordan PM, Werz O. Specialized pro-resolving mediators: biosynthesis and biological role in bacterial infections. *FEBS J* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Oct 24];289(14):4212–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.16266>

279. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Oct 24];64:1–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299717300912>
280. Marsen TA, Pollok M, Oette K, Baldamus CA. Pharmacokinetics of omega-3-fatty acids during ingestion of fish oil preparations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jan 30];46(3):191–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1387231/>
281. BRAZIONIS L, TING E, ITSIOPOULOS C, WILSON A, HODGE A. The effects of fish or fish oil on the omega-3 index. *Nutrition & Dietetics* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2017 Jul 23];69(1):5–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1747-0080.2011.01566.x>
282. Browning LM, Walker CG, Mander AP, West AL, Madden J, Gambell JM, et al. Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2017 Jul 23];96(4):748–58. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/ajcn.112.041343>
283. Schacky C von, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids [Internet]. Vol. 73, *Cardiovascular Research*. 2007 [cited 2017 Jul 23]. p. 310–5. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovasres/article-lookup/doi/10.1016/j.cardiores.2006.08.019>
284. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids [Internet]. Vol. 56, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2002 [cited 2017 Jul 23]. p. 365–79. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332202002536>
285. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Manson JE, Stampfer MJ, et al. A Prospective Study of Trans Fatty Acids in Erythrocytes and Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation* [Internet]. 2007 [cited 2017 Jul 23];115(14). Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/115/14/1858.long>
286. 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(6):674–88.
287. Ferreri C, Chatgililoglu C. Membrane lipidomics for personalized health. *Membrane Lipidomics for Personalized Health*. 2015. 1–184 p.
288. Wood KE, Lau A, Mantzioris E, Gibson RA, Ramsden CE, Muhlhausler BS. A low omega-6 polyunsaturated fatty acid (n-6 PUFA) diet increases omega-3 (n-3) long chain PUFA status in plasma phospholipids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;90(4):133–8.
289. *Annals of Nursing and Practice* [Internet]. [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/journal-article-info/Annals-of-Nursing-and-Practice/Role-of-Dietary-Omega-3-Fatty--Acids-in-Hypertension-3695>
290. Engler MM. Role of Dietary Omega-3 Fatty Acids in Hypertension. . *Ann Nurs Pract* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 20];4:1077. Available from: <https://doi.org/10.47739/2379-9501/1077>
291. von Schacky C. Omega-3 index and sudden cardiac death. Vol. 2, *Nutrients*. 2010. p. 375–88.

292. Block RC, Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):821–8.
293. Harris WS, Tintle N, Etherton MR, Vasani RS. Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2018;0(0). Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287418300618>
294. Zhang X, Ritonja JA, Zhou N, Chen BE, Li X. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2022 Jun 7 [cited 2022 Jun 20];11(11):25071. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.121.025071>
295. Stark KD, van Elswyk ME, Higgins MR, Weatherford CA, Salem N. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. Vol. 63, *Progress in Lipid Research*. 2016. p. 132–52.
296. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 2008 Jun [cited 2017 Jul 25];233(6):674–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408140>
297. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of Diet: The omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol*. 2011;44(3):203–15.
298. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: The role of types of fat and carbohydrate [Internet]. Vol. 44, *Diabetologia*. Springer-Verlag; 2001 [cited 2017 Jul 23]. p. 805–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001250100547>
299. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, et al. Association of Dietary Intake of Fat and Fatty Acids With Risk of Breast Cancer. *JAMA* [Internet]. 1999 Mar 10 [cited 2017 Jul 23];281(10):914. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.10.914>
300. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 1994 [cited 2017 Jul 23];89(1). Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/89/1/94.long>
301. Brandt EJ, Myerson R, Perrillon MC, Polonsky TS, LD S, BD F. Hospital Admissions for Myocardial Infarction and Stroke Before and After the Trans-Fatty Acid Restrictions in New York. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2017 Jul 23];2(6):627. Available from: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2017.0491>
302. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2015;351:h3978. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268692><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4532752>

303. Wang Q, Imamura F, Lemaitre RN, Rimm EB, Wang M, King IB, et al. Plasma phospholipid trans-fatty acids levels, cardiovascular diseases, and total mortality: The cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4).
304. Restrepo BJ, Rieger M. Trans fat and cardiovascular disease mortality: Evidence from bans in restaurants in New York. *J Health Econ* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];45:176–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620830/>
305. Johnston DT, Deuster PA, Harris WS, MacRae H, Dretsch MN. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and neurocognitive performance in deployed U.S. Servicemembers. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Mar 3];16(1):30–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22748167/>
306. Motulsky HJ, Brown RE. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression - A new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2006 Mar 9 [cited 2023 Jan 26];7(1):1–20. Available from: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-7-123>
307. Schuchardt JP, Cerrato M, Ceseri M, DeFina LF, Delgado GE, Gellert S, et al. Red blood cell fatty acid patterns from 7 countries: Focus on the Omega-3 index. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2022 Apr 1;179:102418.
308. Harris WS, Pottala J v., Varvel SA, Borowski JJ, Ward JN, McConnell JP. Erythrocyte omega-3 fatty acids increase and linoleic acid decreases with age: Observations from 160,000 patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013 Apr 1;88(4):257–63.
309. RESULTADOS DE LA ENCUESTA NACIONAL DE OCUPACIÓN Y EMPLEO (NUEVA EDICIÓN) (ENOE N ) CIFRAS OPORTUNAS DE FEBRERO DE 2021 EI INEGI informa sobre los resultados de la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (Nueva Edición) (ENOE N ) correspondientes a febrero de 2021. [cited 2022 Aug 16]; Available from: <https://www.inegi.org.mx/programas/enoe/15ymas/>.
310. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Aug 16];27(3):176–81. Available from: [https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Fulltext/2018/05000/Gender\\_differences\\_in\\_hypertension.8.aspx](https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Fulltext/2018/05000/Gender_differences_in_hypertension.8.aspx)
311. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Coria A, Gómez-Álvarez E, Barquera S. Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2022 Jun 20];61(6, nov-dic):888–97. Available from: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10574>
312. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J, et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019 [cited

2022 Aug 16];61(6):852–65. Available from:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342019000600852&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342019000600852&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

313. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jul 14];80(2):101–5. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-low-grade-inflammation-its-relation-obesity-S0185106316300737>
314. Young IE, Parker HM, Cook RL, O'Dwyer NJ, Garg ML, Steinbeck KS, et al. Association between Obesity and Omega-3 Status in Healthy Young Women. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jul 14];12(5). Available from: </pmc/articles/PMC7284478/>
315. Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Jul 14];102(9):1370–4. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/plasma-n3-polyunsaturated-fatty-acids-are-negatively-associated-with-obesity/3781A7A37C5CCAA9AB556CC40055814F>
316. Dooper MMBW, van Riel B, Graus YMF, M'Rabet L. Dihomo- $\gamma$ -linolenic acid inhibits tumour necrosis factor- $\alpha$  production by human leucocytes independently of cyclooxygenase activity. *Immunology* [Internet]. 2003 Nov [cited 2022 Aug 16];110(3):348. Available from: </pmc/articles/PMC1783054/>
317. Monge A, Harris WS, Ortiz-Panozo E, Yunes E, Cantu-Brito C, Catzin-Kuhlmann A, et al. Whole Blood  $\omega$ -3 Fatty Acids Are Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Indigenous Mexican Women. *J Nutr* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Jul 12];146(7):1365–72. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/146/7/1365/4616093>
318. KR L, NM L, KM E, K SK, DA T. Correlation of omega-3 fatty acids intakes with acculturation and socioeconomic status in midwestern Latinas. *J Immigr Minor Health* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Jul 20];13(1):111–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20094794/>
319. Cantoral A, Batis C, Basu N. National estimation of seafood consumption in Mexico: Implications for exposure to methylmercury and polyunsaturated fatty acids. *Chemosphere*. 2017 May 1;174:289–96.
320. Sekikawa A, Steingrimsdottir L, Ueshima H, Shin C, Curb JD, Evans RW, et al. Serum levels of marine-derived n-3 fatty acids in Icelanders, Japanese, Koreans, and Americans - A descriptive epidemiologic study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Jul 21];87(1):11. Available from: </pmc/articles/PMC3404187/>
321. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. [cited 2022 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>

322. Hannah Ritchie, Fiona Spooner, Max Roser. Causes of death - Our World in Data [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
323. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2023 Feb 9];396(10258):1204–22. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620309259/fulltext>
324. He Z, Zhang R, Jiang F, Zhang H, Zhao A, Xu B, et al. FADS1-FADS2 genetic polymorphisms are associated with fatty acid metabolism through changes in DNA methylation and gene expression. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2023 Jan 29];10(1):1–13. Available from: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-018-0545-5>
325. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2023 Jan 29];18(12). Available from: </pmc/articles/PMC5751248/>
326. Mashek DG, Wu C. MUFAs. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 13];6(3):276. Available from: </pmc/articles/PMC4424766/>
327. Tutino V, de Nunzio V, Caruso MG, Veronese N, Lorusso D, di Masi M, et al. Elevated aa/epa ratio represents an inflammatory biomarker in tumor tissue of metastatic colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2021 Mar 2];20(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027294/>
328. Oteng AB, Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. [cited 2021 Jul 25]; Available from: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz125>.
329. Tyler All, Greenfield JL, Seddon JM, Brooks NJ, Purushothaman S. Coupling Phase Behavior of Fatty Acid Containing Membranes to Membrane Bio-Mechanics. *Front Cell Dev Biol*. 2019;0(SEP):187.
330. Lee JB, Notay K, Klingel SL, Chabowski A, Mutch DM, Millar PJ. Docosahexaenoic acid reduces resting blood pressure but increases muscle sympathetic outflow compared with eicosapentaenoic acid in healthy men and women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Feb 20];316(4):H873–81. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00677.2018>
331. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH. Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart*. 2018 Jul 1;5(2):871.
332. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010 Mar 1;91(3):535–46.

## 14. ANEXOS