

# DESARROLLO DE UN ALIMENTO FUNCIONAL A PARTIR DE THUNNUS ALBACARES

¿PUEDE SU CONSUMO AUMENTAR EL APORTE  
DIARIO DE OMEGA  $\omega_3$  Y MEJORAR LA SALUD  
CARDIOVASCULAR?

*BREIXO VENTOSO GARCÍA*





Licenciado en farmacia, especialidad sanidad ambiental.  
Master superior en ingeniería medio ambiental, especialidad auditoría y consultoría medio ambiental.  
Diplomado en salud pública.  
Master en nutrición y salud.  
Suficiencia investigadora realizada en la Universidad de Cardiff, Gales.  
Especialista en nutrición y dietética.  
Doctorando en nutrición y salud, especialidad nutrigenómica.

El autor:  
*Breixo Ventoso García*

DESARROLLO DE UN ALIMENTO FUNCIONAL A  
PARTIR DE THUNNUS ALBACARES

¿PUEDE SU CONSUMO AUMENTAR EL APORTE  
DIARIO DE OMEGA 3 Y MEJORAR LA SALUD  
CARDIOVASCULAR?

BREIXO VENTOSO GARCÍA



**Área de Innovación y Desarrollo, S.L.**

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: **del autor**

© de explotación: **ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.**

Primera edición: **agosto 2017**

ISBN: **978-84-947208-4-0**

DOI: <http://dx.doi.org/10.17993/CcyLI.2017.09>

## Contenido

1.	Resumen.....	7
2.	Justificación de la investigación .....	8
3.	Planteamiento del problema y preguntas de investigación .....	9
4.	Objetivos .....	9
4.1.	Objetivos generales.....	9
4.2.	Objetivos específicos.....	9
5.	Antecedentes y estado actual del tema.....	10
5.1.	Definición de las enfermedades cardiovasculares.....	10
5.2.	Clasificación de las enfermedades cardiovasculares .....	11
5.3.	Tratamiento farmacológico en las enfermedades cardiovasculares .....	11
5.4.	Importancia de la prevención en enfermedades cardiovasculares .....	13
5.5.	Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales.....	13
5.6.	Clasificación de los ácidos grasos insaturados.....	15
5.7.	Los ácidos grasos esenciales: las familias omega 3 y omega 6 .....	15
5.8.	Metabolismo de los omega 3.....	17
5.9.	Efectos antiinflamatorios de los omega 3.....	17
5.10.	Las enfermedades crónicas con inflamación sistémica leve son factores de riesgo de ECV: papel de los omega 3 .....	18
5.11.	Omega 3 y triglicéridos.....	19
5.12.	Propiedades antiarrítmicas de los omega 3.....	19
5.13.	Ácidos grasos y enfermedad cardiovascular .....	19
5.14.	Mecanismos de acción .....	20
5.15.	Consumo de omega 3 en la población y recomendaciones de ingesta diaria .....	21
5.16.	Alternativas para incrementar la ingesta de omega 3 .....	23
6.	Aproximación al objeto de estudio .....	25
6.1.	Empleo de alimentos funcionales con omega 3.....	25
6.2.	Ejemplos de alimentos funcionales presentes en Europa con omega 3.....	27
7.	Metodología .....	33
7.1.	Hipótesis de investigación.....	35
7.2.	Población y muestra.....	36
7.3.	Variables.....	37
7.4.	Instrumentos de investigación.....	38
7.5.	Análisis de los datos .....	42
7.6.	Resultados esperados .....	43
8.	Referencias bibliográficas .....	45
9.	Anexos.....	55



## 1. Resumen

Una dieta rica en grasas puede causar una cantidad elevada en sangre de colesterol y triglicéridos causando efectos negativos en la salud cardiovascular.

Los ácidos grasos pueden ser insaturados con efectos positivos sobre la salud y saturados que pueden tener efectos negativos si su consumo es elevado (1,2).

Los ácidos grasos insaturados, donde se incluyen los omega 3, se clasifican en poli y monoinsaturados. Se encuentran fundamentalmente en alimentos vegetales y pescado azul. Los saturados, con ausencia de dobles enlaces los obtenemos a partir de grasa de origen animal y los productos obtenidos de estas.

Dentro de los ácidos grasos poliinsaturados encontramos los omega 3.

El consumo de estos ácidos grasos poliinsaturados producen efectos positivos para la salud cardiovascular, como son: disminuir los triglicéridos en plasma, el colesterol llamado malo (LDL y VLDL), aumenta el colesterol bueno (HDL), disminuye la tensión arterial, reduce la incidencia de arritmias y también favorece la disminución de la agregación plaquetaria (3).

A través de estudios como el "The Seven Countries Study" se comprobó que al consumir 30 gr de pescado por día, se reducían las posibilidades de muerte por una patología coronaria en un 50% en relación a los que no lo hacían (4).

El colesterol y los triglicéridos elevados en sangre suponen un riesgo elevado de padecer una enfermedad coronaria, e incluso de padecer un fallo cardíaco (5).

El depósito de colesterol en el interior de las arterias puede obstruirlas produciendo arteroesclerosis.

Al acumularse, origina unas placas, que con el tiempo pueden provocar daños irreversibles en el corazón y el cerebro al disminuir el aporte de oxígeno y de sangre.

La hipótesis que se plantea es si siendo el atún claro una fuente natural de omega 3, el consumo de una lata de atún, desarrollada como un alimento funcional, puede aumentar el aporte diario de omega 3 y conseguir los efectos cardiovasculares positivos derivados de su consumo.

Los alimentos funcionales son aquellos que de su consumo se obtienen componentes activos biológicamente con efectos beneficiosos en nuestra salud disminuyendo el riesgo de padecer enfermedades (6).

## 2. Justificación de la investigación

Las diferentes agencias sanitarias estatales, ante el aumento del porcentaje de población que padece enfermedades cardiovasculares (ECV) (7) y los gastos que se generan de su tratamiento, han aumentado el interés por nuevas terapias y campañas educativas que ayuden a mejorar el estado de salud de la población en general.

Las ECV se han convertido en la principal causa de muerte en todo el mundo (8) generando una situación de alarma social. Esto ha despertado en la comunidad científica un interés por mejorar las terapias existentes y reducir los factores de riesgo asociados a las ECV, con el objetivo de disminuir su incidencia. Ante esta situación, se busca aumentar el consumo diario de omega 3 mediante alimentos funcionales que proporcionen al consumidor el aporte diario recomendado, para disminuir factores de riesgo asociados a las ECV (como son los niveles elevados de lípidos en sangre (9)).

Modificar el estilo de vida, como son los hábitos alimentarios, es un factor determinante para mejorar los niveles de lípidos en sangre y reducir el riesgo de padecer una hiperlipidemia. Los cambios en las costumbres alimentarias deben de tener asociado un mayor aporte de omega 3 para conseguir el nivel adecuado de lípidos en sangre.

El consumo de fuentes naturales que aumenten el aporte de omega 3, (como los pescados azules), es insuficiente en la mayor parte de los países desarrollados (10).

Los comités de expertos de la FAO/OMS recomiendan que la ingesta de alfa linolénico sea del 0.5% al 0.6% de la energía total diaria para garantizar el correcto funcionamiento fisiológico. Esto representa una cantidad comprendida entre 2-3 gr de ácido alfa-linolénico por día para dietas de 1800-2700 kcal/día (11).

La Autoridad Europea De Seguridad Alimentaria (EFSA) recomienda un consumo diario para el EPA y DHA de 200 a 600 mg/día en el caso de adultos, y 250 mg/día en niños y adolescentes (12).

La industria alimentaria ante esta situación, y la reciente preocupación del consumidor por la alimentación saludable, ha desarrollado líneas comerciales basándose en alimentos funcionales que aumenten el aporte diario de omega 3.

La propuesta de investigación es necesaria para conseguir aumentar el aporte diario de omega 3 e intentar disminuir la incidencia de factores riesgo asociados a las ECV.

La existencia de industria conservera, especializada en el procesado de atún claro, con interés en el procesado de nuevas líneas comerciales, (como el envasado de productos específicos con efectos sobre la salud) crea una oportunidad para desarrollar una investigación de tipo experimental, sin grupo control (13) con el objetivo de valorar el efecto del consumo continuado de una lata de atún claro durante un periodo determinado. En este modelo, el investigador plantea un contexto que permite revelar las relaciones entre las diferentes variables:



La lata de atún es una fuente de omega 3. El consumo de una lata de atún claro puede aumentar el aporte diario de omega 3 mejorando los niveles lipídicos en sangre y disminuyendo un factor de riesgo asociado a las ECV como son las hiperlipidemias.

### **3. Planteamiento del problema y preguntas de investigación**

Se plantean las siguientes preguntas esperando darle respuesta con la investigación:

¿Se puede desarrollar un alimento funcional a partir de una lata de atún?

¿Puede el consumo de latas de atún aumentar el aporte diario de omega 3?

¿Puede el consumo de las latas mejorar los niveles lipídicos en sangre?

¿Puede el consumo de las latas mejorar los valores de la tensión sanguínea?

Hipótesis:

El aumento diario del aporte de omega 3 mediante el consumo de latas de atún claro desarrolladas como alimentos funcionales mejora la salud cardiovascular.

### **4. Objetivos**

#### **4.1. Objetivos generales**

Demostrar que el consumo de latas de atún claro, desarrolladas como alimentos funcionales, puede mejorar la salud cardiovascular.

#### **4.2. Objetivos específicos**

Se espera conseguir los siguientes objetivos específicos:

- 1) Aumentar el aporte diario de omega 3.
- 2) Disminuir el riesgo de hipertensión.
- 3) Disminuir los niveles de LDL, VLDL y Triglicéridos en sangre.
- 4) Aumentar los niveles de HDL en sangre.
- 5) Desarrollar una lata de atún claro como alimento funcional.

## 5. Antecedentes y estado actual del tema

### 5.1. Definición de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares, (ECV) son las que afectan al corazón y los vasos sanguíneos.

Las enfermedades cardiovasculares, (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo, en 2008 se calcula que causaron la muerte de 17,3 millones de personas, lo que es un 30 % de todas las muertes registradas en el mundo (14).

Para 2030 se calcula que morirán por estas causas cerca de 23.3 millones de personas.

Del total de las muertes registradas en el 2008 pueden atribuirse el 16,5% a la hipertensión (15).

Los efectos de unos hábitos malsanos, como son: tabaquismo consumo de alcohol, alimentación no saludable o el sedentarismo, pueden originar aumento de la tensión arterial, de la glucosa y de las grasas en sangre.

Estos factores son responsables del 75 % de la epidemia de ECV en el mundo.

La importancia de cada factor puede variar en función de las diferentes poblaciones estudiadas (16).

El concepto de factor de riesgo de las ECV, se aplica en base a los hábitos y signos biológicos más frecuentes presentes en las poblaciones objeto de estudio, lo cual nos permite prever grupos poblacionales con mayor riesgo de presentar una ECV en los próximos años (17).

La mayor parte de las ECV pueden prevenirse actuando sobre factores de riesgo como son: el consumo de tabaco, malos hábitos alimentarios, obesidad, inactividad física.

El dejar de consumir tabaco, disminuir la sal, aumentar el consumo de frutas y verduras, la actividad física y evitar el consumo abusivo de alcohol reducen el riesgo de ECV (18).

La globalización, la urbanización, el envejecimiento general de la población junto con la pobreza y el estrés son factores determinantes en el desarrollo de este tipo de patologías crónicas. Situaciones muy comunes en las sociedades occidentales.

Las enfermedades cardiovasculares son un problema grave en países de ingresos bajos y medianos, porque suponen el 80 % de las defunciones, la población de estos países está más expuesta a factores de riesgo, como el tabaco, no pudiendo beneficiarse de programas de prevención del tabaquismo que por ejemplo, pueden tener en países de ingresos elevados en los que continuamente se realizan campañas sanitarias para disminuir el consumo del tabaco (19).

Los accesos a servicios sanitarios, en estos países, tampoco son los mismos que en países de ingresos más altos. Ello causa que las rentas más bajas tengan muertes más jóvenes al no poder acceder a servicios sanitarios y contribuyen en muchos casos a que las rentas de estas familias de debiliten por los altos costes que suponen para ellos el tratamiento de estas enfermedades.

## 5.2. Clasificación de las enfermedades cardiovasculares

Dentro de las ECV diferenciamos:

- La cardiopatía coronaria, que es la que afecta a los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco (miocardio)
- Las enfermedades cerebro-vasculares, afectan a los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro
- Las arteriopatías periféricas, afectan a la irrigación sanguínea de miembros superiores e inferiores.
- La cardiopatía reumática, son las lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas causadas por fiebre reumática.
- Las cardiopatías congénitas, malformaciones del corazón desde el nacimiento.
- Trombosis venosas profundas y embolias pulmonares: coágulos de sangre que pueden desprenderse y alojarse en los vasos sanguíneos del corazón y los pulmones (trombos).

Los síntomas más comunes de estas patologías son:

- Dolor o molestias en el pecho
- Dolor o molestias en el brazo, hombro izquierdo, mandíbula o espalda

En accidente cerebro vascular (ACV):

- La aparición súbita de entumecimiento de la cara
- Confusión dificultad de habla, o comprensión
- Dificultad motora,
- Dolor de cabeza intenso
- Debilidad, pérdida de conciencia

A nivel macroeconómico las ECV suponen una gran carga económica para las diferentes agencias sanitarias mundiales un factor más que aumenta la importancia de su abordaje preventivo.

La forma de prevenir y controlar las ECV es a través de una acción global e integrada basándose en estrategias dirigidas a los individuos con alto riesgo de padecerlas o que ya las padecen como las políticas de control de tabaco, fomentar hábitos cardiosaludables, y la educación nutricional.

## 5.3. Tratamiento farmacológico en las enfermedades cardiovasculares

Las personas con riesgo de ECV, pueden identificarse precozmente en los centros de atención primaria. Los supervivientes de un infarto de miocardio o de un ACV tienen un alto riesgo de recurrencia y de muerte. Los tratamientos farmacológicos a veces son imprescindibles como las estatinas para reducir el colesterol, antihipertensores y ácido acetilsalicílico, clopidogrel, como anticoagulantes.

Las estatinas (20) son medicamentos usados para disminuir los niveles elevados de colesterol, actúan inhibiendo la HMG\_Coa reductasa (figura 1).

El cuerpo necesita colesterol para que las células funcionen correctamente, existen dos tipos básicos, el “malo” (colesterol lipoproteína de baja densidad o low-density lipoprotein colesterol, LDL-c), este se acumula en las arterias para formar placas que pueden bloquear el paso de la sangre a través de las mismas causando aumento de la tensión arterial conduciendo a un accidente vascular.

El colesterol bueno (lipoproteína de alta densidad, high-density lipoprotein colesterol, HDL-c) (21) ayuda a movilizar esa grasa circulante en los vasos sanguíneos al hígado para ser metabolizada deshaciéndose de la grasa “mala”.

Las estatinas disminuyen el colesterol en la sangre, bloqueando la enzima que las metaboliza en el hígado disminuyendo sus niveles plasmáticos (figura1).

En los antihipertensivos (figura 2) se engloba un grupo grande de medicamentos que actúan de diferentes maneras pero con la misma finalidad, disminuir la presión arterial (22):

Los más frecuentes son:

- ❖ Diuréticos: ayudan a los riñones a eliminar algo más de agua, el resultado es que los vasos sanguíneos no contienen tanto líquido y la presión sanguínea baja.
- ❖ Los betabloqueantes: hacen que el corazón lata más lentamente y con menor fuerza.
- ❖ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, (IECA) relajan los vasos y así reducen la presión arterial.
- ❖ Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) funcionan más o menos como los anteriores de manera más específica.
- ❖ Los bloqueadores de los canales de calcio: relajan los vasos al impedir que el calcio entre en las células.

Otros fármacos usados son los anticoagulantes orales:

- ❖ Ácido acetil salicílico: es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la agregación plaquetaria por la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas, su mecanismo de base en una inhibición reversible de la ciclooxigenas (COX-1).
- ❖ Acenocumarol: impide la formación en el hígado de los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X y de la proteína C (23) mediante gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por las vitamina K (figura 3).
- ❖ Clopidogrel: inhibe la agregación plaquetaria inhibiendo la unión del ADP, (23) a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP (Figura 3).

Algunas ECV requieren dispositivos como marcapasos, válvulas protésicas o parches para cerrar cavidades del corazón, a veces necesitan intervenciones quirúrgicas como derivaciones coronarias, angioplastia, transplantes cardiacos, ..

#### 5.4. Importancia de la prevención en enfermedades cardiovasculares

La prevención supone un papel fundamental en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, no solo por los costos que se ahorran en sus tratamientos sino por la disminución de la tasa de mortalidad.

#### 5.5. Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales

Dentro de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) esenciales, existen dos familias la n-6 y la n-3.

Los AGPIs omega 6 pueden ser de origen vegetal ricos en linoleico y gamma-linoleico sus fuentes vegetales son algunos frutos secos, cereales y sobre todo la mayoría de los aceites vegetales (24).

Los AGPIs omega 3 son ácidos grasos esenciales, el ser humano no puede sintetizarlos por sí mismo y tienen que ser ingeridos a través de los alimentos.

Los omega 3 son buenos para el corazón y entre sus efectos beneficiosos se puede mencionar sus acciones antiinflamatorias y anticoagulantes, también disminuye el colesterol, triglicéridos y presión sanguínea (25, 26, 27). Se le atribuyen otros efectos beneficiosos con relación a diabetes, accidente cerebrovascular, algunos cánceres, artritis reumatoidea, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa y deterioro mental (26). Se incorporan a las membranas de las células donde son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos) que intervienen en numerosos procesos fisiológicos como la coagulación de la sangre y la respuesta inflamatoria e inmunológica (25).

Dentro de los omega 3 se encuentran el ácido eicosapentanoico (EPA) y el docohexanoico (DHA) (28), sus principales fuentes son los pescados grasos como el atún, jurel y salmón, y especialmente en el aceite obtenido de estas especies que es usado como complemento nutricional (nutracéutico) (29).

Tanto el EPA como el DHA una vez ingeridos son incorporados rápidamente a los fosfolípidos de las membranas celulares donde pueden ser liberados gracias a las enzimas lipooxigenasa y ciclooxigenasas originando productos con propiedades citoprotectoras y antiinflamatorias (30).

Existen numerosos estudios que avalan que el consumo de EPA y DHA ayudan en la prevención o tratamiento de una serie de patologías, sobre todo aquellas en las que la inflamación tiene un papel importante en su desarrollo (31, 32, 33, 34).

El EPA y el DHA generan agentes antiinflamatorios como las resolvinas y también son capaces de bloquear agentes pro-inflamatorios (35).

La dieta puede influir en algunos de los factores de riesgo de los ECV, algunos estudios como el *"the seven countries"* confirmo la teoría de que el consumo de 30g/día de pescado, reducían el

riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria en un 50% en relación con los que no lo hacían (36).

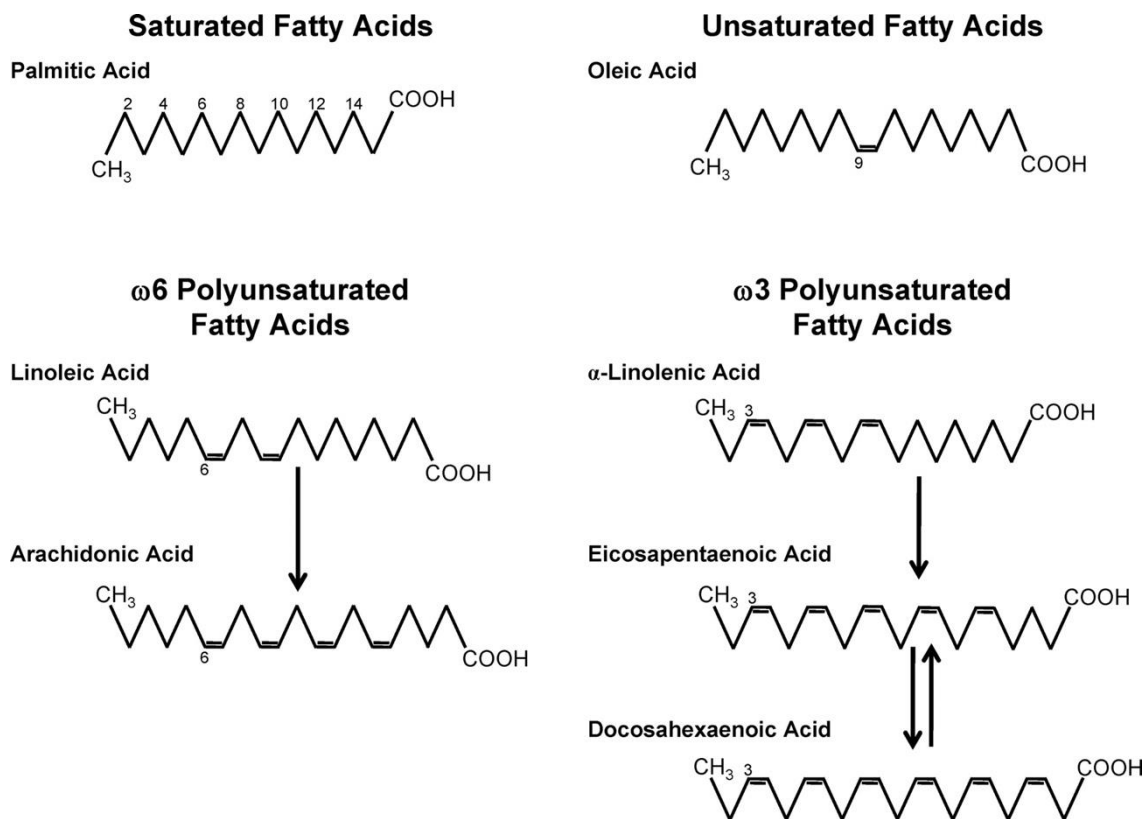
Con respecto al consumo de suplementos de omega 3, hay una serie de estudios que no ven concluyente el efecto esperado de los AGPI-3 en terapia cardiovascular, como el metanálisis y revisión bibliográfica publicado en la revista "Jama" (37), en el que después de hacer una revisión de los estudios existentes sobre el uso de suplementos de omega 3 y su incidencia en la disminución de la mortalidad y eventos cardiovasculares, (figuras 4,5,6) concluye que no existe una asociación significativa entre la disminución de riesgo de muerte por ECV y el consumo de suplementos de omega 3 (38).

Los ácidos grasos son unidades absorbibles de grasas, son ácidos carboxílicos con un número de átomos carbono par (entre cuatro y veinticuatro) y su clasificación de base en la longitud de su cadena, su estructura y la posición del primer doble enlace en el caso de que sean insaturados. Por su longitud se pueden clasificar como de cadena larga, 20 átomos de carbono o más, o de cadena corta 18 o menos.

Los ácidos grasos monoinsaturados presentan un doble enlace en su cadena (insaturación), suelen ser líquidos a temperatura ambiente y una de sus principales fuentes es el aceite de oliva (rico en ácido oleico de la familia omega 9 o n-9).

Los ácidos grasos poliinsaturados tienen dos o más dobles enlaces en su cadena (poliinsaturación), se hallan en aceite de semillas y en los pescados fundamentalmente.

Los ácidos grasos saturados no tienen ningún doble enlace (saturación) y suelen ser sólidos a temperatura ambiente, el consumo en exceso aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares.



**Figura 1.** Estructura química de los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados  
**Fuente:** Devlin, T. M. 2004. *Bioquímica*, 4ª edición. Reverté, Barcelona. ISBN 84-291-7208-4.

## 5.6. Clasificación de los ácidos grasos insaturados

Los ácidos grasos insaturados según la posición de su doble enlace se pueden clasificar en (39):

- Omega3 (n-3) cuando el primer doble enlace se encuentra en la posición 3 desde el primer metilo terminal (extremo no ácido).
- Omega 6 (n-6) doble enlace en posición 6 del metilo terminal.
- Omega 9 (n-9) el doble enlace está en posición 9 a partir del metilo terminal.

Los omega 3 ocupan un lugar importante en la dieta ya que son ácidos grasos poliinsaturados esenciales, nuestro cuerpo no es capaz de sintetizarlos y necesita ingerirlos.

## 5.7. Los ácidos grasos esenciales: las familias omega 3 y omega 6

Entre los ácidos grasos omega 3 el ALA, (ácido eicosapentanoico), el EPA y el DHA (ácido docosahexanoico) destacan por sus funciones en el organismo.

Una vez se ingieren, el organismo convierte el ALA a la EPA y el DHA, (figura 1).

FIGURA 1

Metabolización de ácidos grasos poliinsaturados ω-6 y ω-3. Vías de desaturación y elongación de los ácidos linoleico y α-linolénico.

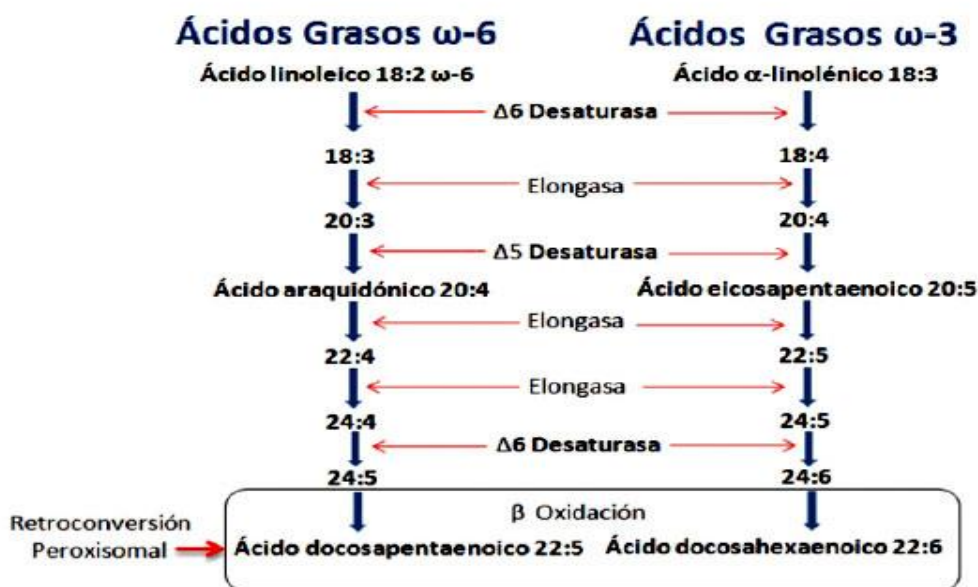


Figura 2. Ruta metabólica del omega 6 y del del omega 3 a sus metabolitos ALA, EPA y DHA.

Fuente: Cunnane SC. Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm Prog Lipid Res 2003;42:544-68.

Los EPA y DHA son los omega 3 que actúan como importantes precursores de los lípidos derivados moduladores de la señalización celular, la expresión génica y procesos inflamatorios. La mayor parte de ALA que se consume en la dieta viene de fuentes vegetales como semillas de lino, nueces, avellanas. Hay un porcentaje ínfimo de AGPI omega-3 que proviene de las carnes pero las mayores concentraciones de estos omega 3 las encontramos en los peces como el atún, salmón, arenque. Las principales fuentes de EPA y el DHA son aceites de pescado y pescado azul ya que estos son los depredadores naturales del fitoplancton (rico en AGPI-3) dependiendo la especie el contenido en omega 3 será mayor o menor:

Tabla 1. Contenido de Omega 3 (EPA/DHA) en 100 gramo de pescado crudo.

Pescado	Omega 3 (g)	Pescado	Omega 3 (g)
Macarela	2.2	Trucha arco iris	0.6
Arenque	1.7	Ostras	0.6
Sardina	1.7	Calamar	0.6
Atún rojo	1.6	Mejillón	0.5
Trucha de lago	1.6	Corvina	0.4
Esturión	1.5	Camarón	0.4
Salmón	1.4	Cangrejo	0.4
Anchoas	1.4	Almejas	0.4
Fletán ó halibut	0.9	Bacalao	0.3

Fuente: [www.saborysalud.com](http://www.saborysalud.com), gestionada por Clínica de Nutrición von Saalfeld, San José, Costa Rica.



## 5.8. Metabolismo de los omega 3

Existen tres rutas básicas para el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 que tienen lugar durante y tras la absorción (Figura 1)

1. Los AGPI se transportan al hígado, donde se incorporan a diferentes lipoproteínas para luego ser llevados a los almacenes de lípidos periféricos.
2. Los fosfolípidos de membrana celular se reemplazan por fosfolípidos lipoprotéicos, pudiendo entonces actuar los AGPI como precursores de varios eicosanoides.
3. La mayoría se oxida para la obtención de energía requerida.

La concentración de los omega 3 en los fosfolípidos plasmáticos se relaciona con la concentración de EPA y de DHA incorporados a las membranas celulares. Estudios farmacocinéticos en animales demostraron que tiene lugar una hidrólisis completa del éster etílico acompañada de una absorción e incorporación satisfactoria del ácido eicosapentanoico en los fosfolípidos plasmáticos y los ésteres de colesterol, de esta manera se incorporan los AGPI a las lipoproteínas para ser transportados a las diferentes rutas metabólicas y poder sustituir a los fosfolípidos de las membranas celulares por fosfolípidos lipoproteicos, la concentración de los ácidos grasos omega 3 en los fosfolípidos plasmáticos corresponde a la concentración de EPA y DHA incorporado a las membranas celulares (39).

## 5.9. Efectos antiinflamatorios de los omega 3

Las evidencias clínicas y metabólicas de los ácidos grasos omega 3 son debido a la capacidad de ejercer diferentes efectos sobre el organismo.

Se incorporan a las membranas de las células donde son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos) que intervienen en numerosos procesos fisiológicos como la coagulación de la sangre y la respuesta inflamatoria e inmunológica (40, 41).

Los omega 3 son capaces de estimular a algunas proteínas, como la GPR120 que están presentes en el tejido adiposo y células proinflamatorias macrófagas. La capacidad de esta proteína de elevar el  $Ca^{2+}$  intracelular, permite activar la respuesta inmune mediada por células proinflamatorias y macrófagas, por lo que los omega 3 tienen un papel importante en las funciones biológicas de estas.

Los omega 3 DHA y EPA ejercen potentes efectos antiinflamatorios a través de la proteína GPR120. A través de este receptor puede mediar la respuesta inflamatoria al inhibir los receptores Toll-like (TLR) y el tumor de factor de necrosis alfa. Los receptores TLR son un tipo de receptores que participan en la respuesta del sistema inmunológico (42).

Se sabe que la inflamación crónica del tejido es un importante mecanismo en el desarrollo de resistencia a la insulina, por ello los omega 3 pueden ejercer efectos sensibilizantes a la insulina (43) (figura2).

Probablemente el papel más importante de los omega 3 EPA y DHA es que sirven como precursores para el potente factor antiinflamatorio, resolvina (Rvs) (44,45).

Este factor se sintetiza a partir de EPA o DHA, la serie E deriva del EPA, y la D del DHA.

Las resolvinas de la serie E reducen la inflamación regulando la migración trans endotelial al reducir las células dendríticas (46). Este mecanismo es el motivo por el cual el alto consumo de omega 3 aumenta el tiempo de coagulación de la sangre teniendo un efecto cardio protector, actuando como el ácido acetil salicílico, asociado a las rutas de las resolvinas en su acción inhibitoria de la ciclooxigenasa (COX).

La interrupción de la COX-2 o la inhibición de las enzimas LOX por estas moléculas derivadas de los omega 3 suponen una interrupción del proceso inflamatorio.

Las resolvinas de la serie E1 (RvE1) también son capaces de interrumpir selectivamente plaquetas tromboxano mediadoras de la agregación sanguínea.

Las resolvinas realizan sus acciones a través de la superficie celular ya que actúan como mediadores lipídicos (44,45).

Estas moléculas naturales formadas a partir de los omega 3 tienen capacidades y propiedades similares al ácido acetilsalicílico (AAS) como antiagregante y antiinflamatorio (45).

### 5.10. Las enfermedades crónicas con inflamación sistémica leve son factores de riesgo de ECV: papel de los omega 3

La inflamación sistémica leve es característica de las coronopatías, ictus diabetes, hipertensión, cáncer y otras enfermedades como las vasculares.

Los omega 3 a través de sus efectos antiinflamatorios tienen un efecto positivo sobre estas patologías.

La obesidad está relacionada con la diabetes mellitus tipo 2 y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. El tejido adiposo de una persona obesa tiene la capacidad de secretar varios factores proteicos como la leptina, el factor de la necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleucina-6, el inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1), la resistina, la adiponectina y la proteína transportadora de retinol 4 (RBP4) (43,47).

Las adipocinas intervienen en los procesos inflamatorios y metabólicos que influyen en el desarrollo de la aterosclerosis, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina (43).

En personas obesas también aumentan otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y marcadores de disfunción endotelial como las selectinas todas ellas relevantes en procesos cardiovasculares.

Los omega 3 además de su capacidad antiinflamatoria derivada de las resolvinas, que se forman a partir del EPA y DHA, tienen capacidad de aumentar la secreción de adiponectina, la cual a diferencia de la TNF-alfa y la IL-6 (47) puede favorecer la sensibilidad a la insulina y desarrollar un efecto antiinflamatorio, esto se ha comprobado tanto en modelo de humanos obesos como en modelos de roedores (43,47).

### 5.11. Omega 3 y triglicéridos

El efecto reductor sobre las concentraciones de triglicéridos de los omega 3 se debe a su capacidad de reducir la síntesis hepática de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ya que el EPA y el DHA son malos sustratos para las enzimas que intervienen en la síntesis de triglicéridos dificultando la síntesis de las lipoproteínas de baja densidad implicadas en el transporte de los triglicéridos (48).

La capacidad de los omega 3 de aumentar la betaoxidación de los ácidos grasos por las eroxisomas hepáticas hacen que disminuya la síntesis de VLDL, son capaces de inhibir la enzima acil-CoA:1.2-diaglicerol aciltrasferasa que interviene en la síntesis de los triglicéridos (48).

También participan en la inhibición de la síntesis y secreción de quilomicrones y aceleración del aclaramiento postprandial de los triglicéridos.

### 5.12. Propiedades antiarrítmicas de los omega 3

Las capacidades anti arrítmicas de los omega 3 derivan de su capacidad de hiperpolarizar el potencial de membrana aumentando la excitabilidad ventricular.

Por ello la ingesta de alimentos ricos en AGPI omega 3 son eficaces en la reducción de factores de riesgo arritmias cardiacas (49).

### 5.13. Ácidos grasos y enfermedad cardiovascular

Los efectos saludables derivados del consumo de los omega 3 han recibido mucha atención por parte de la comunidad científica.

Las ECV son la principal causa de mortalidad de los países occidentalizados y una buena parte de Asia. Se sabe que la dieta influye directamente en los factores de riesgo de estas patologías (50).

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que el consumo de omega 3 puede afectar favorablemente a la salud cardiovascular, incluso siendo la ingesta pequeña.

En el estudio “*the seven countries*” de 20 años de duración y seguimiento, demostró que aquellos hombres que consumían 35g/día de pescado reducían el riesgo de enfermedad coronaria en un 50% con respecto a los que no lo consumían (4).

El estudio “The Western Electric” determino que los hombres que comían más de 35g/día de pescado presentaban un riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria de 0.62 en comparación con los que no lo hacían (51).

El estudio “Usa Physicians Health” demostró que el consumo semanal de pescado está asociado a un riesgo relativo de 0,48 de muerte súbita cardíaca (52).

El estudio sobre “Prevención de Aterosclerosis Coronaria Mediante Intervención con Ácidos Grasos Omega-3 de Origen Marino” demostró una reducción del desarrollo de la aterosclerosis al administrar dosis bajas de AGPI-3 1,65 g/día (53).

Tres estudios han demostrado que el consumo de pescado o aceite de pescado tienen efectos protectores sobre los ECV , el “Diet and Reinfarctión Trial “ demostró que a dosis bajas de AGPI-3, (2-3 g /semana) , equivalentes a dos tres raciones de pescado azul a la semana reducían el riesgo de sufrir un episodio coronario secundario y disminuían un 30% la mortalidad por ECV (54) , en el estudio “Gissi-Prevenzione” el consumo de un suplemento nutricional de AGPI (1g/día) disminuyo en un 17% el riesgo de mortalidad por ECV , en relación al grupo control que no lo consumía (46).

El estudio “Lyon Heart” demostró que la dieta mediterránea que aporta ácido oleico , antioxidantes naturales , cantidades reducidas de ácidos grasos saturados y aproximadamente 2 g/día de ALA, redujo la aparición de episodios coronarios en un 70 % y la mortalidad en un 80% (55).

Hay otros estudios que demuestran que dosis bajas de aceites de pescado, (1g/día de AGPI 3) disminuye la concentración de triglicéridos en plasma en ayunas y también en estado postprandial (56,57) a partir de cuyos valores se puede predecir el riesgo de un infarto de miocardio.

#### 5.14. Mecanismos de acción

Los ácidos grasos tienen capacidad anticoagulante y antiinflamatoria, los efectos vaso protectores provienen principalmente de su incorporación a las membranas de las células, sustituyendo parcialmente el ácido araquidónico como sustrato inicial para la producción de eicosanoides (58).

Al sufrir las células vasculares algún tipo de daño se desencadena el proceso de agregación plaquetaria, los intermediarios de los metabolitos de omega 3 son menos protrómbóticos y vasoconstrictores que los derivados procedentes del araquidonónico, el contenido de ácidos grasos en las plaquetas origina la producción de tromboxano A2 a partir de la familia n-6 o el

tromboxano a3 a partir de la familia n-3 , este último tiene un efecto proagregante menor que el tromboxano A2 reduciendo la agregación plaquetaria y la trombosis (50).

Un enfermo cardíaco es susceptible de sufrir arritmias que pueden causar muerte súbita cardíaca. La proporción de ácidos grasos n-3/n-6 en el músculo cardíaco parece estar relacionado con el riesgo de muerte súbita cardíaca, se ha sugerido que la ingesta de omega 3 puede reducir el riesgo de parada cardíaca por el efecto regulador de los omega 3 de la transmisión eléctrica en el miocardio (59,60).

El efecto más conocido de los omega 3 es el hipolipemiante (18), los triglicéridos son un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares, tras consumir una comida rica en grasa se produce un aumento característico de los triglicéridos sanguíneos que se conoce con el nombre de hiperlipemia postprandial o respuesta postprandial, la intensidad de esta respuesta también es un factor de riesgo en ECV, y está relacionada con el tipo de grasa consumida. Hay estudios que indican que la ingesta de DHA y EPA reducen el aumento postprandial de los triglicéridos causando un efecto beneficioso (61,62).

Otros estudios demuestran que el consumo cantidades de pescado o de aceites de pescado puede disminuir los niveles de triglicéridos en sujetos sanos e hiperlipémicos (63, 64).

En la mayoría de los estudios, no se ha detectado un efecto significativo sobre el colesterol total por consumo de omega 3 (65,66) pero produce un aumento del HDL de un 10% dependiendo del alimento y de las cantidades de omega 3 ingeridas (58).

La hipertensión es otro de los factores de riesgo en ECV, esta produce la activación del endotelio (67) lo que a su vez origina la producción endotelial de moléculas de adhesión como son la ICAM-1, VCAM-1 y la infiltración de células sanguíneas a la pared vascular , contribuyendo al engrosamiento de la arteria y el desarrollo de la aterosclerosis,(68).

Hay evidencias científicas de que los omega 3 pueden estimular la producción endotelial de óxido nítrico (34), este produce una relajación de las células del músculo liso permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos, disminuyendo la presión sanguínea y la activación endotelial.

Se ha demostrado que solo cantidades elevadas de pescado, 3g/día mínimo, producen un descenso significativo de la presión sanguínea (69,70).

### 5.15. Consumo de omega 3 en la población y recomendaciones de ingesta diaria

Las estimaciones de la ingesta de omega 3 se basan principalmente en los datos sobre el consumo de alimentos y los análisis químicos de las dietas.

El consumo aproximado de alfa-linolénico en los países europeos oscila entre 0,6 y 2,5 gramos/día. Hay pocos datos disponibles acerca de la ingesta de DHA y EPA en Europa (71). En el estudio Sanders estima la ingesta estimada en 0,1 a 0.5 g/día. Estas ingestas son elevadas en comparación con EEUU (0,1-0,2g/día) pero ambas son reducidas en comparación a Japón (hasta

2g/día) (72) donde el pescado es uno de los alimentos más consumidos. La Japan Society for Lipid Nutrition, ha recomendado reducir la ingesta de pescado por la exposición a agentes mercuriales, en ese mismo aspecto, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) describe especialmente como vulnerables a las mujeres embarazadas o que puedan estarlo, en periodo de lactancia y a los niños de corta edad como vulnerables a la exposición de metil mercurio en pescado y productos pesqueros, elaborando en su nota informativa sobre mercurio y metil-mercurio en productos pesqueros en 2008 los niveles máximos para estos sectores de la población:

- Mujer embarazada menos de 100 gr a la semana
- Niño de 7 a 12 años (35 kg) 50 gr a la semana

La toxicidad del mercurio depende de su forma química, tipo, dosis de exposición y edad del consumidor, su forma orgánica el metil mercurio posee una elevada toxicidad disolviéndose fácilmente en la grasa pudiendo atravesar la barrera hemato-encefálica y la placenta, pudiendo causar daños neuronales en el feto y niños de corta edad (73).

En relación a las recomendaciones nutricionales de ingesta de AGPI omega 3 la sociedad internacional para el estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) recomienda la cantidad de 0,65 g/día de DHA más un 1g/día de ácido alfa linoléico (74).

Las nuevas recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) son:

- Personas adultas: consumir pescado dos veces por semana mínimo
- Pacientes con enfermedades coronarias recomienda el consumo diario de EPA+DHA procedente de aceites de pescado o suplementos
- Pacientes con hipertrigliceridemia: suplementación de 2 a 4 gramos diarios de EPA+DHA para disminuir en un 20-40% los triglicéridos del plasma (75).

La organización mundial de la salud y la organización para la agricultura y alimentación en su informe del año 2003 sobre nutrición y prevención de enfermedades crónicas recomiendan las siguientes ingestas de grasas en relación al aporte diario de grasas (76):

- <10%grasa saturada
- 15-30 monoinsaturada
- 61% omega 3

Si se comparan las distintas recomendaciones de los estudios en cuanto a la ingesta de omega 3 vemos que es generalmente bajo, siendo la ingesta semanal pequeña (58) por eso sería recomendable un aumento del consumo del pescado, respetando las cantidades recomendadas (73) y tratando las especies con menor porcentaje de contaminantes (figura 7) para poder ingerir las cantidades mínimas recomendadas de EPA y DHA.

El comité Científico de la Alimentación humana (SCF) de la Comisión Europea estableció unas ingestas de referencia para la población representadas en la siguiente gráfica:

**Tabla 2.** Ingesta adecuada (AI) de omega 3.

Etapa vital	Edad	Fuente	Hombres (g/día)	Mujeres (g/día)
Bebés	0–6 meses	ALA, EPA, DHA*	0,5	0,5
Bebés	7–12 meses	ALA, EPA, DHA*	0,5	0,5
Niños	1–3 años	ALA	0,7	0,7
Niños	4–8 años	ALA	0,9	0,9
Niños	9–13 años	ALA	1,2	1,0
Adolescentes	14–18 años	ALA	1,6	1,1
Adultos	≥ 19 años	ALA	1,6	1,1
Embarazo	Todas las edades	ALA	-	1,4
Lactancia	Todas las edades	ALA	-	1,3

**Fuente:** informe del CSF de la Comisión Europea sobre las cantidades de omega 3 necesarias.

Todos los omega 3 presentes en la leche materna pueden aportar una ingesta adecuada (AI) a los bebés.

### 5.16. Alternativas para incrementar la ingesta de omega 3

El consumo de omega 3 varía de un país a otro, desde los 0,6 gr. por día de Francia y Grecia hasta los 2,5 gr por día de Islandia. En España (77) el consumo es relativamente bajo (50mg/día para una población comprendida entre los 35 y 65 años). Un estudio realizado sobre la población vasca (78) muestra que el aporte de DHA y EPA procedente de alimentos es menor de 1200mg/día existiendo un intervalo amplio entre los consumidores esporádicos de pescado rico en omega 3 (250mg/día) a los de los grandes consumidores (1170mg/día), lo que indica la existencia de una proporción elevada de población que no consume la cantidad recomendada (200 a 600 mg/día) (77).

En general los valores europeos de ingesta media diaria de omega 3 son inferiores a los 1200mg/día (77).

Ante este bajo consumo, (que no garantiza el aporte mínimo recomendado por la EFSA de omega 3), las agencias mundiales buscan aumentar el consumo de alimentos ricos en omega 3 (79) para conseguir los efectos beneficiosos que tienen sobre el organismo (80).

Los estudios realizados sobre los hábitos alimentarios de diferentes poblaciones constatan una tendencia hacia el consumo de alimentos procesados en detrimento de los alimentos frescos (81). En el consumo de alimentos naturales que aporten esté tipo de grasa polinsaturada se observa un marcado descenso en los últimos 40 años.

La Sociedad Española de Dietética para una alimentación equilibrada (82), recomienda un aumento del consumo de las fuentes alimentarias ricas en omega 3. La manera de aumentar el aporte de omega 3 diario puede ser mediante la ingesta de fuentes naturales o por suplementos nutricionales. Los suplementos de omega 3 pueden llevar asociados una serie de efectos secundarios como son la acidez, gases, vómitos, dolor articular, malestar estomacal, estreñimiento, diarrea e incluso pérdida del sentido del gusto (83).

Otros efectos derivados de la suplementación pueden ser la disminución de capacidad inmune, aumento del riesgo de colitis, aumento de riesgo de padecer cáncer de próstata (83) y arritmia cardíaca al poder causar fibrilación auricular, en algunos casos, puede afectar a terapias farmacológicas (como anticoagulantes o antihipertensivos).

Los suplementos de omega 3 pueden ser una útiles para aumentar el aporte diario en determinadas circunstancias, como puede ser incapacidad para masticar, alergias alimentarias al pescado u hospitalizaciones prolongadas. Sin embargo, la manera más segura para aumentar la ingesta diaria son las fuentes naturales al presentar menos riesgos asociados.

El desarrollo de alimentos funcionales, ricos en omega 3, puede ser una alternativa para aumentar el aporte diario. Estos alimentos son los que, aparte de sus características nutricionales, son capaces de cumplir una función específica, como la mejoría de la salud y la disminución de padecer enfermedades (84).

Los efectos que producen sobre la salud humana, han despertado el interés de la industria alimentaria y de la comunidad científica, al poder mejorar o ayudar a prevenir determinadas patologías (85).

Existen estudios que demuestran que el consumo de alimentos funcionales que aportan omega 3 tienen un efecto positivo sobre la salud, y tienen capacidad de disminuir los factores de riesgo asociados a las ECV al mejorar el perfil lipídico sanguíneo (86):

La leche enriquecida con omega 3, aporta resultados concluyentes sobre el efecto que tiene el consumo de alimentos funcionales ricos en omega 3 sobre el organismo (86).

El consumo de 100ml de esta leche aporta 60mg de EPA y DHA. En el estudio realizado se demostró que el consumo de lácteos desnatados ricos en omega 3 reduce el colesterol total, el colesterol LDL y la homocisteína que son factores de riesgo de ECV.

Para la realización del estudio se escogió una muestra de personas, formada por 15 hombres y 15 mujeres con perfiles normo lipídicos. Para evitar la interferencia en los resultados. Se comprobó que los participantes no consumiesen ninguna medicación ni pescado azul que pudiese afectar al resultado final.

Los participantes consumieron 500ml de leche semidesnatada rica en vitaminas A y D al comienzo de la investigación durante 4 semanas, para luego tomar leche enriquecida con omega 3, ácido oleico y vitaminas durante 8 semanas.



Las cantidades de ácido oleico, de EPA y DHA que diariamente consumieron los participantes durante las 8 semanas siguientes fueron de 5.12g , 0.13g, y 0.2 g .

Tras estas 8 semanas el colesterol total se redujo en un 6 % y el LDL en un 16%. También se observó una disminución de los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1), que están relacionadas con la retención de linfocitos en la placa de ateroma alargando el proceso inflamatorio (87). Ante estos resultados y disponiendo de una fuente natural de omega 3, como es el atún claro, surge la idea de aumentar el aporte diario de omega 3 en la población empleado una lata de conserva.

El objetivo es el diseño de una lata de atún claro, desarrollada como un alimento funcional, fabricándola de tal manera, que preserve el atún lo más natural posible convirtiéndose en una alternativa para aumentar el aporte diario de omega 3.

## **6. Aproximación al objeto de estudio**

### **6.1. Empleo de alimentos funcionales con omega 3**

La tendencia mundial muestra un interés hacía alimentos que a parte de los nutrientes aporten beneficios a las funciones fisiológicas del organismo, este interés genero el desarrollo de la alimentación funcional (88).

El concepto de alimento funcional aparece en la década de los 80 en Japón al publicarse la regulación para los alimentos para uso específico para la salud, “Foods for specified health use “(FOSHU), y son los alimentos que una vez procesados aportan ingredientes con una función específica en el organismo.

Atendiendo a diferentes criterios científicos gran parte de las enfermedades crónicas que padece hoy en día la sociedad es debido a una mala dieta alimentaria como ocurre con la obesidad, hipertensión, trastornos cardiovasculares, cáncer (89).

En la actualidad, el consumidor muestra un interés por la relación directa de la salud y la alimentación. Los alimentos con efectos positivos sobre la salud se han convertido en un mercado atractivo para los consumidores e industria alimentaria.

Un alimento funcional es cualquier alimento, natural o procesado que además de sus nutrientes aporta componentes con capacidad para favorecer a la salud de la persona, para que sea catalogado como un alimento funcional debe de demostrar su efecto beneficioso sobre la salud (90).

La FDA (Foods and Drugs Administration) considera que la las asociaciones beneficiosas deben de estar respaldadas por estudios científicos rigurosos y garantizar que el consumidor acceda a un producto real (91).

Se pueden considerar diferentes motivos por los que los alimentos funcionales están despertando un creciente interés tanto en los consumidores como los productores:

- Existe una mayor preocupación social por la salud
- Las organizaciones estatales que rigen la seguridad alimentaria avalan y reconocen los efectos de estos alimentos.
- Los gobiernos apoyan la producción de estos alimentos ya que contempla el costo social y económico de muchas enfermedades sobre las que tiene efectos positivos.

Aparece un fenómeno de esta manera conocido como self-care (auto-cuidado) al detectar los consumidores que la alimentación es una parte fundamental en la prevención de enfermedades crónicas, como las cardiovasculares, cáncer, osteoporosis.

Las asociaciones gubernamentales (Japón legislación FOSHU, Estados Unidos con la Ley de Etiquetado y Educación Nutricional, y la Ley de Suplementos Dietarios, Salud y Educación), refuerzan el interés de los consumidores sobre estos alimentos ya que los perciben como seguros y con un efecto real sobre su salud (88).

Los principales componentes funcionales los vemos en la siguiente tabla:

**Tabla 3.**

Componente	Origen	Beneficio potencial
<b>Carotenoides</b>		
<b>Beta caroteno</b>	Zanahoria	Neutraliza radicales libres
<b>Luteína</b>	Vegetales verdes	Favorece a la visió
<b>Lycopeno</b>	Tomate	Disminuye el cáncer de próstata
<b>Fibras dietéticas</b>		
<b>Fibra insoluble</b>	Cascara de trigo	Puede disminuir el riesgo de cáncer de colon
<b>Beta glucano</b>	Avena	Disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular
<b>Acidos grasos</b>		
<b>Omega 3, ácido graso DHA</b>	Pescados azules, aceites de pescado	Disminuyen el riesgo cardiovascular y mejoran las funciones menales y visuales
<b>Ácido linoléico</b>	Quesos, productos cárnicos	Pueden reducir la incidencia de ciertos tipos de cáncer
<b>Flavonoides</b>		
<b>catequinas</b>	te	Neutraliza radicales libres
<b>flavonas</b>	citricos	Neutraliza radicales libres
<b>Esteroles vegetales</b>		
<b>Ester estanol</b>	Maíz, soja, trigo	Disminuye los niveles de colesterol
<b>Probióticos /prebióticos</b>		
<b>Fructooligosacáridos</b>	Achicoria, cebolla	Favorece la salud digestiva
<b>lactobacilus</b>	yogurt	Mejora la salud digestiva
<b>Fito estrógenos</b>		
<b>isoflavonas</b>	Alimentos con soja	Actúan minimizando los efectos de la menopausia

**Fuente:**

Los efectos derivados de los principales componentes bioactivos de los alimentos funcionales acaparan un abanico amplio de patologías, lo que hace que cualquier proceso de desarrollo en este campo sea interesante, no solo desde el punto de vista de la industria, sino para el consumidor que se beneficia de estos efectos positivos a la vez que se concientia y educa sobre la importancia de tener una alimentación saludable.

Todo esto repercute en las economías estatales que reducen costes del tratamiento de ciertas patologías, bien porque se disminuye su incidencia o bien porque la aparición de las mismas es más tardía.

## 6.2. Ejemplos de alimentos funcionales presentes en Europa con omega 3

- Leches enriquecidas con ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA)
- Leches infantiles de iniciación y continuación enriquecidas con ácidos grasos omega 3
- Yogures
- Leches fermentadas
- Huevos enriquecidos con ácidos grasos omega 3

La Unión Europea, mediante el organismo FUFOSSE (Functional Food Science in Europe) regula las alegaciones sanitarias sobre la información efectos de los alimentos dirigidos al consumidor.

Los lácteos enriquecidos con omega 3 se consiguen mediante pescado azul, en la mayoría de las etiquetas presenta aportes del 0.03%, por cada 100 ml de leche se consume 0.03 gr de omega 3.

Otro ejemplo son los huevos, a los que se añaden omega 3 mediante la alimentación de las gallinas, los tipo Columbus aportan 1,5gr por cada 100 gr, esto se consigue añadiendo microalgas y aceites de pescado a la dieta de las gallinas.

Los productos cárnicos son otro ejemplo, al jamón cocido se le inyecta una sal muera enriquecida con omega 3, lo mismo para las salchichas y otros embutidos.

En un estudio llevado a cabo por el instituto Puleva salud se comprobó que el aporte diario de un lácteo funcional enriquecido con omega 3 reducía los triglicéridos, el colesterol LDL y la homocisteína los cuales se consideran factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares (93).

Para llegar a estas conclusiones se realizó un estudio clínico en adultos con edades entre 45-65 años por un equipo multidisciplinar de la Universidad de Granada y del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Se realizó el estudio sobre 30 voluntarios con niveles elevados de lípidos en sangre, 15 hombres y 15 mujeres, residentes en el sur de España, un mes antes de la investigación se comprobó que los participantes no estaban tomando ningún tipo de medicación que pudiera influir en el metabolismo lipídico, para no interferir en el estudio a los participantes se les recomendó no

modificar su actividad física ni su dieta salvo evitar comer pescado antes y después del experimento.

Los participantes consumieron 500ml de leche semidesnatada enriquecida con vitaminas A y D durante 4 semanas a partir de la cual se sustituyó por un preparado lácteo enriquecido con omega 3 procedente de pescado azul , ácido oleico, vitaminas E, B6 y ácido fólico(semana 4) durante 8 semanas (semana 12).

Las cantidades que aportaba este preparado lácteo diario eran de 0,12, 0.13y 0.2 g respectivamente.

La leche semidesnatada que consumieron durante las 4 primeras semanas tenía 1.82 g de ácido oleico por cada 500ml de leche pero sin niveles de EPA y DHA.

El preparado lácteo con omega 3 contenía ácidos grasos poliinsaturados 8 veces superior a la leche semidesnatada y las grasas saturadas presentaban niveles 3 veces menores en relación a la leche semidesnatada usada en el estudio.

Al terminar el proceso de estudio se tomaron muestras de sangre que se compararon con las tomadas al inicio del mismo.

En el primer mes donde solo se ingirió leche semidesnatada se detectó una disminución significativa de los niveles de EPA en plasma, pero tras la 8 semana de consumo del lácteo con omega 3 se observó un aumento del 33% de los niveles de EPA y de un 20% DHA en plasma.

Tras la 8 semana de consumo de leche enriquecida con omega 3, se detectó una reducción del 24% de los niveles de triglicéridos en plasma con respecto a los niveles detectados al inicio de la investigación.

Los niveles de LDL se redujeron un 13% y las moléculas de adhesión VCAM-1 disminuyeron en un 30%.

La homocisteína que es un factor de riesgo cardiovascular, también se redujo en un 16%.

Este estudio demostró como el empleo de un alimento funcional desarrollado a partir de la leche tiene efectos positivos sobre la salud de los consumidores.

La leche se comprobó que es un buen vehículo para aportar omega 3 por sus características químicas, concluyendo este estudio que el preparado lácteo con ácidos grasos omega 3 , ácido oleico y vitaminas E y B6 es un alimento funcional con capacidad de reducción de los factores de riesgo cardiovascular (93).

Los datos aportados por este estudio demuestran la capacidad de un alimento funcional rico en omega 3. El consumo de leche en edades adultas a veces es complicado, ya bien sea por no aceptarla socialmente o por no tener una tolerancia alimentaria a la misma. Esto nos lleva a plantearnos si un adulto es capaz de consumir las cantidades de leche necesarias para conseguir los resultados expuestos en el estudio.

Surge la alternativa de desarrollar un alimento funcional a partir de una lata de atún, que es socialmente y nutricionalmente tolerado. La lata como fuente de omega 3 garantiza el aporte diario necesario para conseguir los efectos buscados.

El atún claro es una fuente natural de omega 3, proteínas y otros nutrientes, presentándose como un alimento natural con componentes bioactivos, por ello en el procesado debe evitarse la pérdida de propiedades. Se desarrolla un protocolo de elaboración específico, para dar lugar a una lata en conserva con una proporción suficiente que aumente la ingesta diaria de omega pero que no aporte otros componentes, que puedan afectar a los valores plasmáticos de los lípidos, como puede ser el aceite empleado en conserva, o el aumento de ingesta de metales pesados.

La lata se desarrolla bajo estrictos criterios de producción para garantizar niveles muy bajos de sal, y que la porción de cuerpo de atún claro sea la correcta. Se emplea un líquido de cobertura que no genere calorías añadidas ni valor energético extra como ocurre si fuese aceite.

## Valor nutricional

Por cada porción de 100gr:

Energía : 84kcal (prototipo desarrollado, lo normal son 191 kcal)

Grasas 1,35 de las cuales 0.556 son ácidos grasos poliinsaturados y 0.556 moninsaturados.

Análisis genérico de una lata tipo de 100 gr al natural (94):

Energía [Kcal]	99,40
Proteína [g]	23,50
Hidratos carbono [g]	0,00
Fibra [g]	0,00
Grasa total [g]	0,60
AGS [g]	0,20
AGM [g]	0,10
AGP [g]	0,20
AGP /AGS	1,00
(AGP + AGM) / AGS	1,50
Colesterol [mg]	51,00
Alcohol [g]	0,00
Agua [g]	75,90

#### Ácidos grasos:

Mirístico C14:0 [g]	0,02
Palmítico C16:0 [g]	0,13
Esteárico C18:0 [g]	0,05
Omega 3 [g]	0,00
Ac. Grasos cis	0,00
AGP cis	0,00
Palmitoleico C16:1 [g]	0,02
Oleico C18:1 [g]	0,06
Linoleico C18:2 [g]	0,01
Linolénico C18:3 [g]	0,00
Omega 6 [g]	0,00
Ac. Grasos trans	0,00
AGM trans	0,00
Araquidónico C20:4 [g]	0,02
Eicosapentaenoico C20:5 [g]	0,03
Docosapentaenoico C22:5 [g]	0,01
Docosahexaenoico C22:6 [g]	0,13
Omega 3/ Omega 6	0,00
AGM cis	0,00
AGP trans	0,00

#### Minerales:

Calcio [mg]	28,00
Hierro [mg]	1,00
Yodo [mg]	13,00
Magnesio [mg]	27,00
Zinc [mg]	0,70
Selenio [µg]	80,40
Sodio [mg]	320,00
Potasio [mg]	230,00
Fósforo [mg]	0,00

Vitaminas:

Vit. B1 Tiamina [mg]	0,02
Vit. B2 Riboflavina [mg]	0,11
Eq. niacina [mg]	18,78
Vit. B6 Piridoxina [mg]	0,47
Ac. Fólico [µg]	7,00
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	4,00
Vit. C Ac. ascórbico [mg]	0,00
Retinol [µg]	60,00
Carotenoides (Eq. β carotenos) [µg]	0,00
Vit. A Eq. Retincl [µg]	60,00
Vit. D [µg]	4,00

Proteínas 20gr:

Alanina [mg]	1.421,00
Arginina [mg]	1.406,00
Ac. aspártico [mg]	2.406,00
Ac. glutámico [mg]	3.507,00
Cistina [mg]	251,00
Fenilalanina [mg]	917,00
Glicina [mg]	1.127,00
Histidina [mg]	692,00
Isoleucina [mg]	1.082,00
Leucina [mg]	1.909,00
Lisina [mg]	2.158,00
Metionina [mg]	695,00
Hidroxiprolina [mg]	0,00
Prolina [mg]	831,00
Serina [mg]	959,00
Tirosina [mg]	793,00
Treonina [mg]	1.030,00
Triptófano [mg]	263,00
Valina [mg]	1.210,00

Los aportes nutricionales no solo de omega 3 sino de minerales y de vitaminas hacen que estas porciones tengan un valor nutricional añadido, ya que aportan nutrientes que en una dieta deficitaria pueden estar descuidados.

Las alergias alimentaria que puede producir la porción de atún claro, son las más bajas en cuanto a alergias relacionadas con pescado. Según datos de la Asociación Española de Personas con Alergia a alimentos y Latex, afecta a cerca de un 12 % siendo los cuadro alérgicos más frecuentes con pescados del tipo merluza, pescadilla y gallo y menos comunes, las reacciones con pez espada caballa y atún.

Con respecto a la exposición a metales pesados, por el consumo de pescados como son los grandes depredadores: tunidos y pez espada, deben tomarse precauciones en personas con enfermedades neurodegenerativas o personas embarazadas, estos peces, sobre todo los grandes depredadores, pueden tener niveles altos de contaminantes medioambientales como el metilmercurio o los bifenilos policlorados (PCBs). Una exposición excesiva a estas sustancias puede causar daños cerebrales y renales. Los fetos en desarrollo y los niños pequeños son más susceptibles a sus efectos tóxicos, aunque el hecho de retirar la piel, la grasa y los órganos internos del pez, disminuye mucho la cantidad de PCBs. El metilmercurio se acumula en el músculo del pez por lo que no se reduce la exposición a este. En los suplementos varios análisis han revelado que están libres de metilmercurio, PCBs y digoxinas. El hecho de que haya ausencia de metilmercurio en los suplementos se puede explicar porque este se acumula en el músculo no en la grasa del pez, los aceites de pescado se someten a un refinado por lo que también contienen menos contaminantes, los suplementos de aceites de algas son fuentes DHA libres de contaminantes, sin embargo se puede disminuir este efecto al tomar especies con menor exposición o proporción de metales pesados (figura 7), como son el bonito del norte, la trucha, jurel, sardinas. Pescados estos últimos, no caros y con un valor nutricional muy alto que son una buena fuente de omega 3 de manera natural sin estar expuestos a niveles altos de metilmercurio.

Los suplementos, como pueden ser las pastillas de omega 3, carecen del valor añadido que supone modificar los hábitos alimentarios para tener una dieta rica en omega 3 de manera natural. Estos suplementos pueden causar efectos secundarios como eructos, acidez estomacal, náuseas, cambios en la percepción de los sabores, dolor de espalda, sarpullido y dolor de pecho, este último puede ser grave y requerir una valoración médica inmediata.

Las autoridades sanitarias de Estados Unidos han catalogado la ingesta de omega 3 de hasta 3g/día como segura "Generally Recognized As Safe" (GRAS) para su inclusión en la alimentación. El Instituto de Medicina ha establecido una serie de precauciones en cuanto a su ingesta por suplementos (superan el aporte reconocido como seguro, al ser incluidos en dietas que en algunas situaciones aportan los omega 3 necesarios de manera natural), lo cual en algunos pacientes con terapia anticoagulante puede causarles desajustes en la coagulación, por el efecto anticoagulante que producen los omega 3 (pacientes con episodios cardiacos como infartos).

Uno de los efectos derivados del consumo de omega 3 es el inmunosupresor, que puede afectar las respuestas inmunitarias lo que significa que hay que tomar precauciones a la hora de



considerar la suplementación de ácidos grasos omega-3 en individuos con sistemas inmunitarios comprometidos.

## 7. Metodología

La investigación será de tipo experimental. Los estudios experimentales nos permiten valorar la eficacia de terapias instauradas y detectar una relación causa efecto. En este caso el consumo de una lata de atún claro desarrollada como un alimento funcional que aumente el aporte de omega 3 diario y mejore la salud cardiovascular.

Empleamos una metodología cuantitativa para este estudio experimental que permita el desarrollo de un modelo descriptivo de lo que ocurre al consumir la lata de atún claro durante un periodo determinado.

El diseño del estudio será un ensayo experimental sin grupo control (95).

La elección de un estudio experimental sin grupo control y con un tamaño muestral tan ajustado responde a las siguientes limitaciones:

- Duración de la fase experimental.
- Recursos económicos y materiales.
- Favorecer el seguimiento semanal e incluso diario de todos los participantes.
- Garantizar el control de los participantes durante todo el proceso.

El seguimiento de la muestra será diario, vía telefónica o por mail, para resolver las dudas que puedan surgir y tener conocimiento de cualquier cambio que pueda afectar al estudio.

Para la fabricación de la lata de atún emplearemos atún claro. El atún claro (*Thunnus albacarens*) vive en mares tropicales y subtropicales (96). El pescado se atrapa con redes y pesca de línea para ser procesado en forma congelada o enlatada.

Cada 100 gr de atún aporta 130 calorías, y un total de 0.6 g de grasas de las cuales 0.2 g son ácidos grasos saturados, 0.2 gramos poliinsaturados. El colesterol total que porta son 47 mg.

Proporciona las siguientes cantidades de minerales: 54 mg de sodio, 527mg de potasio, calcio 4mg hierro 0,9mg magnesio 42mg.

La cantidad de proteínas que aporta son 29 gr.

También proporciona diferentes vitaminas entre las que se encuentran: vitamina A, 65 ui, vitamina d 82 ui, vitamina b12, 2,4 microgramos, vitamina b6 1mg.

Para mantener el atún lo más natural posible, se realiza un procesado de la parte dorsal pegada a la aleta dorsal al ser la parte más rica en ácidos grasos poliinsaturados y proteínas (parte más

muscular del pescado) presentando la mayor concentración de omega 3 por gramo de producto. Para ello, se procesa la materia prima, una vez llega a la factoría y se realiza un envasado al natural sin sal ni productos añadidos haciendo diferentes pruebas analíticas antes y después de la cocción para valorar si existe alguna contaminación o variación organoléptica.

El resultado es una lata con atún claro que se mantenga lo más natural posible a la que se le aplica el menor procesado posible. Se seleccionan capturas procedentes de las zonas de confluencia de mares cálidos y la franja atlántica al detectarse niveles más elevados de omega 3 en estos individuos, debido en parte al tamaño de las capturas (más grandes) y el contenido graso de las mismas, ligeramente superior a las capturas más cercanas a mares cálidos (97).

La lata, aporta una ración de atún claro más rica en omega 3 que el resto de las latas comerciales que podemos encontrar en las grandes superficies comerciales. El contenido es más homogéneo, natural y consistente que el resto de latas comerciales. Esto es debido al procesado; las temperaturas de cocción y la metodología de elaboración dan lugar a un producto final más natural que cualquier otra lata comercial.

La fase experimental tendrá una duración mínima de 3 meses basándonos en intentar conseguir un efecto análogo al de las simvastatinas y otros hipolipemiantes, ya que se espera que el mecanismo de acción sea similar al de este tipo de medicamentos y afecte a la lipogénesis nocturna (98). En el caso de estos fármacos el tiempo efectivo mínimo a considerar es de 3 meses para conseguir unos niveles en sangre óptimos de fármaco y conseguir efectos hipolipemiantes destacables (99) debido a que tienen una baja absorción (cercana al 5% de la dosis ingerida) y los efectos máximos se consiguen entre la 2 y 4 semana de su consumo, siendo necesarios al menos 3 meses para detectar disminuciones importantes en los valores lipídicos.

La ingesta de la lata se realizará a la noche, esperando actuar sobre las rutas metabólicas de los lípidos mediante el aporte de omega 3 que proporciona la lata y actuar como un hipolipemiante natural. El horario propuesto es entre las 20:00 y las 22:00 con el fin de interferir en la lipogénesis nocturna, al suponer que puedan inhibir la HMG-CoA reductasa (4) simulando los efectos de algunos medicamentos hipolipemiantes.

Se espera también conseguir un efecto antihipertensivo por la acción de las resolvinas derivadas del metabolismo del omega 3, actuando sobre dos factores de riesgo importantes asociados a la salud cardiovascular, como son la hipertensión y las hiperlipidemias.

Para la evaluación de su efecto, realizamos una medida de los niveles lipídicos en sangre y de la tensión arterial antes de comenzar a consumirla y después de la fase experimental justo el día de consumo de la última lata aportada a los participantes.

Los participantes de la fase experimental no pueden consumir otras fuentes de omega 3 ni tener cambios en la terapia farmacológica, tal y como se especifica en los criterios de selección de la muestra.

Con los valores obtenidos se hace un análisis estadístico para estudiar los resultados del consumo de la lata de atún claro y sus efectos sobre la salud cardiovascular.

Consideraciones éticas:

- El uso de personas en un estudio puede aportar resultados positivos para su bienestar. Los estudios experimentales están sometidos a la ética médica, recogidos en la Declaración de Helsinki de 1960 aprobada por la Asociación Médica Mundial (que fueron revisados en octubre de 2000). Los objetivos deben superar a los riesgos de la investigación, que en este caso son mínimos ya que el consumo de atún claro no tiene efectos negativos sobre la salud en un periodo de tiempo tan limitado (3 meses), y a penas genera reacciones alérgicas por su consumo.

## 7.1. Hipótesis de investigación

Esta tesis busca demostrar el efecto del empleo de un alimento funcional para el tratamiento de las ECV reduciendo dos factores de riesgo como son las hiperlipidemias y la hipertensión.

Las dislipemias suponen un riesgo de la salud cardiovascular:

Los estudios realizados confirman que las concentraciones de colesterol elevadas se relacionan con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, (100).

Las sociedades Españolas y Europeas de Arterioesclerosis considera que 200mg/dl es el valor máximo de normalidad en personas de edad adulta. En España se recomienda el tratamiento farmacológico por medidas superiores a 250mg/dl (101).

La proporción de población española con niveles superiores a este rango de seguridad supera el 20%, resultados extrapolables a otros países industrializados. Existen estudios que constatan que la proporción actual es superior, como el Ensayo Colaborativo de Prevención Multifactorial de la Cardiopatía Coronaria realizado por la OMS.

La existencia de una hiperlipidemia significa que existe un aumento de lipoproteínas en plasma que pueden depositarse formando ateromas, estas producen concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad como el LDL, VLDL, y también quilomicrones (102). Los niveles elevados de estas moléculas causan un efecto tóxico en las células endoteliales causando un aumento de las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 lo que origina un aumento en la adhesión de macrófagos y células mononucleares al endotelio (103).

Al unirse estos macrófagos a las lipoproteínas se forman ésteres de colesterol que se acumulan, esto causa la transformación en células espumosas, las cuales, en estudios realizados con animales transgénicos, se relacionan con el desarrollo de arterosclerosis severa y prematura (107).

En pacientes en los que se detectó unos valores elevados de lípidos en sangre, se aprecian cambios protrómbóticos y una disminución de la actividad fibrinolítica, las cuales son inducidas

en el proceso de hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (108), por lo tanto las hiperlipidemias suponen un riesgo de padecer un evento coronario.

El consumo de pescado en España ha crecido continuamente hasta mediados de la década de los 80 donde el consumo se estimó en 72 g (pc/Día para llegar hasta 75.9 en 1991. En 2002 el consumo de pescado representaba el 5,2% de la ingesta calórica media diaria de la población española (106) aportando el 15% de las proteínas de la dieta, 27% del yodo y el 26% de la vitamina D, 16% de la vitamina B y el 32 de la B12 .

Estos valores han disminuido en los últimos años en parte debido al encarecimiento de los pescados azules, y la falta de interés del consumidor, lo que ha hecho que los niveles de ingesta sean insuficientes para garantizar el aporte de nutrientes efectivos que consigan un efecto sardio protector.

Ante esta disminución de la cantidad mínima de consumo recomendada, se busca aumentar el aporte diario de omega 3 mediante la ingesta del de atún claro que aporta la lata con el fin de conseguir el efecto protector de los omega 3 y actuar sobre dos factores de riesgo de las ECV como es la hipertensión y los niveles elevados de lípidos en sangre.

## 7.2. Población y muestra

Para la selección de la muestra se recurrirá a un tipo de muestreo no probabilístico. La selección de la muestra no se realiza por azar sino siguiendo unos criterios de selección necesarios para ser incluidos en el estudio (107).

Tamaño muestral:

Se seleccionan 10 participantes, 5 hombres y 5 mujeres representantes de cada estrato propuesto, para una vez terminada la fase experimental, analizar sus resultados de manera individual y colectiva.

Criterios de inclusión:

- Tener edad comprendida entre 25 y 75 años
- Presentar factores de riesgo cardiovascular como son:

### 1) Niveles elevados de lípidos en sangre

El rango de valores del perfil lipídico serán (108):

- Colesterol total: valores por encima de 180 mg/dl
- Colesterol LDL: valores entre 79 y 189 mg/dl, se considera un valor elevado si lleva asociado alguna patología como puede ser diabetes, ser mayor de 40 años o presentar riesgo elevado de padecer ECV.
- HDL: por debajo de los valores deseados (20 y 60mg/dl).
- Colesterol VLDL: niveles por encima de 30mg/dl.

- 2) Hipertensión: presión de los vasos sanguíneos por encima de los valores considerados como normales.

Se consideran valores normales en adultos (109):

- 120mm Hg (sistólica)-80mm Hg (diastólica)

Los participantes podrán presentar uno o varios valores elevados para ser seleccionados.

- Pertenecer al núcleo social que va a ser estudiado para poder ser extrapolado: vivir en el área geográfica de Galicia en concreto en la zona noroeste atlántica de la costa gallega.

Criterios de exclusión:

- Durante el periodo que dure el experimento, modificar los hábitos habituales de alimentación comenzando algún tipo de dieta.
- Consumir pescado azul u otra fuente de omega 3 durante el periodo que dure la fase experimental (pescados blancos si están permitidos).
- Padecer una situación fisio-patológica que pueda comprometer la fase experimental:
  1. Obesidad mórbida, con terapia farmacológica múltiple que requiera revisiones continuas al participante con su médico especialista.
  2. Niveles de ácido úrico elevados: por encima de 8mg/dl (110) a los que el consumo de la lata pueda afectar.
  3. Padecer alguna alergia alimentaria.
  4. No presentar un tratamiento normo-crónico: tratamiento farmacológico estable sin necesidad de cambios en un periodo de tiempo superior a 6 meses (sin presencia de citas previstas con los médicos de atención primaria o especialistas).
- No seguir la toma de la lata de conserva a la hora determinada.

Una vez seleccionados, se les entrega el consentimiento informado, donde se les explica todo el proceso. Se firma un compromiso de aceptación conforme la participación es voluntaria pudiendo abandonar el estudio cuando ellos lo consideren oportuno.

Una vez sean incluidos en el estudio, se codificarán sus datos para asignar códigos individuales y garantizar el anonimato de los participantes.

### 7.3. Variables

Se consideran las siguientes variables:

- Variable independiente: el aumento del aporte diario de omega 3 mediante el consumo de una lata de atún claro.
- Variable dependiente: los factores que pueden influir en los cambios esperados derivados del aumento de aporte de omega 3 diario. Al consumir mayor cantidad diaria de omega 3, se espera unos efectos, que son los cambios producidos en los valores lipídicos en sangre y en las medidas de tensión sanguínea.

- Variable extraña: la continuidad y adhesión durante todo el proceso de la toma de la lata a la hora determinada y no consumir otra fuente de omega 3 durante toda la fase experimental que pueda modificar la cantidad estimada de omega 3 que aporta la lata.

Para controlar las variables extrañas emplearemos los siguientes métodos:

- Aleatorización: se elige aleatoriamente a los sujetos y las condiciones.
- Mantenimiento constante de las variables extrañas: al identificar el problema de la constancia de la toma de la lata que ha de ser diario y a la misma hora, se intenta mantener un nivel constante de la variable para que la investigación cree unas condiciones lo más similares a las reales.
- Emparejamiento de los sujetos: los participantes del experimento, para evitar la formación de grupos que puedan interferir en los resultados, han de ser lo más representativos de la población objeto de estudio, emparejándolos por fracción social de edad y perfil de salud semejante: medicación, hipertensión, sobrepeso o niveles elevados de lípidos en sangre.

#### 7.4. Instrumentos de investigación

Para el análisis de lípidos en sangre emplearemos un dispositivo Cobas b101cedido por La Roche Diagnostics España.

Este dispositivo permite la aplicación directa de las muestras con una sola punción capilar sin necesidad de pipetas para obtener la muestra, tan solo necesita 19 microlitros de sangre para el realizar el perfil lipídico completo.

Cumple los estándares de precisión y exactitud del Programa Nacional de Estandarización de la Hemoglobina Glicada (NGSP) y de la educación sobre el colesterol (NCEP).

Para evitar un sesgo de información u observación, se empleara el mismo dispositivo, seriado por lote, tanto para el análisis inicial como para el final (111).

El dispositivo Cobas b101 viene homologado y validado directamente por La Roche Diagnostics.

Los discos de análisis nos permiten obtener un perfil lípido completo de CHOL, TG, HDL, LDL en mg/dl en tan solo 6 minutos por muestra.

El dispositivo dispone de un disco de chequeo del sistema óptico y sueros de control para validar las medidas.

Para evitar un posible daño de los discos y su reactivo se custodiaran bajo las mismas condiciones de temperatura y humedad.

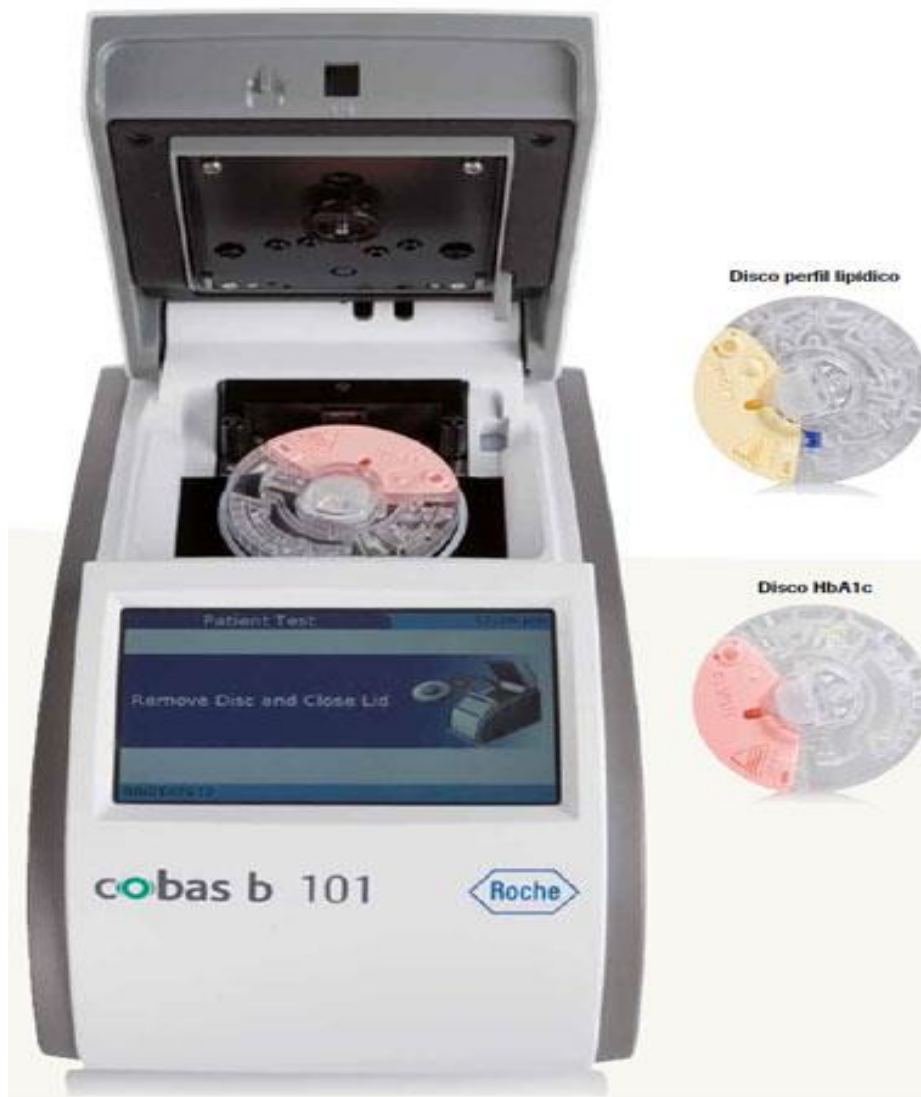
Este dispositivo cumple los estándares de precisión y exactitud del Programa nacional de estandarización de la hemoglobina glicada (NGSP) y de educación sobre el colesterol (NCEP).

#### Datos técnicos



<b>Dimensiones</b>	Anchura: 135 mm, Altura: 184 mm, Profundidad: 234 mm.
<b>Peso</b>	2,0 kg (sin adaptador para suministro de corriente).
<b>Conexión de corriente</b>	Adaptador para suministro de corriente
<b>Consumo de corriente</b>	Máx. 60 VA.
<b>Intervalo de temperatura funcionamiento</b>	+15 °C - +32 °C, uso en interior
<b>Humedad relativa funcionamiento</b>	10 - 85%, (sin condensación).
<b>Colocación</b>	Sobre una superficie plana y sin vibraciones.
<b>Memoria</b>	5.000 resultados de tests de pacientes 500 juegos de información de pacientes 500 resultados de tests de controles.

El mecanismo es simple, una vez insertada la sangre en el disco, se inserta el dispositivo, en 6 minutos proporciona los datos analíticos.



Los datos que nos proporciona una vez finalizada la lectura del disco son:

Perfil lipídico:

- Colesterol total.
- Triglicéridos.
- HDL.
- LDL.
- Colesterol no HDL.
- Cociente colesterol total/HDL.

El manejo se realiza en tres pasos:





Este control inmediato sobre el perfil lipídico permitirá el análisis cuantitativo posterior de las posibles variaciones de los principales valores lipídicos en sangre antes y después del periodo de consumo del alimento funcional.

Como medida extra se realiza un control de peso y de tensión arterial

Para ello, se empleó una báscula digital calibrada con una manual a peso, para evitar errores de pesada, esta calibración se hace con una báscula manual con la misma cantidad de peso para ver que de las mismas medidas, se hace antes de la primera fase, y al finalizar el periodo de consumo.

Para el control de tensión se empleara un tensiómetro marca Omron modelo Aneroides adulto 108m, reconocido como válido para toma de medidas por la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.



El tensiómetro Aneroides Adulto MOD.108M está reconocido por la Sociedad Española del Corazon, así como dabl Educational Trust que lo califica como recomendable.

El tensiómetro se recibe nuevo y se emplea durante la fase de inicio de la investigación y durante la fase final para comparar las lecturas de los participantes.

El calibrado viene de fábrica y la persona que realiza las lecturas es la mismas para evitar un sesgo de medida , al poder percibir las mediciones de una manera más lenta, para evitar un registro erróneo se realizarán dos lecturas separadas unos minutos y se calculará la media de las dos en caso de no ser los mismos resultados.

Para el procesado de datos se empleara un ordenador mac book pro con procesador i7 250MB disco ssd.

## 7.5. Analisis de los datos

Para el análisis de los resultados emplearemos diferentes programas informáticos: el paquete Office Windows 2016, y el SPSS versión 21, 2015 (SPSS Inc., Chicago, Illinois.)

Se usara un modelo de estadística descriptiva (112), basándonos en la media, la mediana y la desviación estándar.

La prueba t-Student se usará para valorar las diferentes medidas tomadas en los participantes antes y después del estudio.

El análisis de datos se completa con la Prueba de Chi cuadrado con el fin de analizar las proporciones y validar cambios estadísticos significativos ( $p < 0,05$ ).

El programa SPSS Statics de IBM, nos permitirá determinar las medidas estadísticas necesarias para describir las observaciones realizadas sobre la variación de valores lipídicos y tensión sanguínea iniciales y finales.

El análisis de la media nos permitirá saber si hay una disminución general o individualizada sobre los valores sanguíneos de los lípidos.

El promedio de las diferencias entre valores máximos y mínimos nos permitirá concluir resultados generales para poder extrapolarlos a la población en general. Las variaciones se representarán sobre porcentajes de los valores iniciales y finales.

El programa EXCELL se empleará para elaborar tablas de datos y elaborar gráficos que representen los resultados analizados de manera individual y general.

La representación de variables cuantitativas discretas se realizará mediante diagramas de barras, para las variables continuas usaremos histogramas.

## 7.6. Resultados esperados

Se espera conseguir, que el consumo de la lata de atún claro desarrollada como un alimento funcional, aumente el aporte diario de omega 3 garantizando el aporte diario mínimo para tener efectos positivos sobre la salud cardiovascular.

Al aumentar el aporte diario de omega 3 mediante una fuente natural como es el atún claro se espera disminuir los valores lipídicos de: LDL, VLDL, Colesterol total, y triglicéridos en sangre.

Se espera conseguir un aumento del HDL, directamente relacionado con el consumo de omega 3, representando una prueba directa de la capacidad de la lata de aportar omega 3 en las porciones de atún claro que contiene.

Se espera que por el efecto antiinflamatorio derivado de los metabolitos activos del omega 3 (resolvinas) se consiga una mejora en los valores de tensión en sangre.

Se espera aportar información suficiente para iniciar líneas de investigación futuras que permitan ampliar el tamaño maestral y concluir de manera más general los resultados obtenidos.

Si la lata desarrollada es efectiva, estamos ante una alternativa nutricional para ayudar a combatir la incidencia de las ECV.

Esto abre la puerta a desarrollar nuevos protocolos de tratamiento efectivo sobre las ECV, sin considerar solo el plano farmacológico.

El estudio individualizado de los resultados obtenidos de cada participante, permitirá ver el efecto sobre diferentes perfiles que refuercen la tesis de la efectividad sobre los factores de riesgo asociados a las ECV.



## 8. Referencias bibliográficas

### Bibliografía informe de tesis:

#### Resumen:

1) Aviva M, Jennifer S, Eugenie C, et al. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-1529. doi:10.1001/jama.282.16.1523

2) Mary E. Know Your Fats: The Complete Primer for Understanding the Nutrition of Fats, Oils, and Cholesterol. Bethesda Press, (301) 680-8600.

3) Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991 Sep;54(3):438-63.

4) Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985, 312:1205-1209.

5) Genest J, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*

6) Aranceta J, Serra LL. Guía de alimentos funcionales. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Secretaría Técnica: Instituto Omega 3. Edita: Puleva Food y SENC. Madrid, 2016

#### Justificación:

7) Comisión Europea de Salud Pública. Informe sobre las Enfermedades Cardiovasculares. (Internet). Citado 9-12-2016. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/diseases/cardiovascular\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/cardiovascular_es.htm)

8) Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares?.(Internet) 2015(Citado 17-01-2017).

9) Gennest J, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease, a textbook of Cardiovascular Medicine.9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 45. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/es/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/)

10) Stanley JC, Elsom RL, Calder PC, Griffin BA, Harris WS, Jebb SA, Lovegrove JA, Moore CS, Riemersma RA, Sanders TA. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *British Journal of Nutrition* 98:1305-1310.

11) European Food Safety Authority. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure, maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations, maintenance of normal blood concentrations of triglycerides, maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations and maintenance of joints, pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. The EFSA Journal, 7 (9):1.263, pp: 26.

12) European Food Safety Authority. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). The EFSA Journal, 10 (7):2.815, pp: 48.

13) Latorre, A., Del Rincón, D. y Arnal. J Bases metodológicas de la investigación educativa. (Internet). 2005 (Citado 22-12-2016) Barcelona: Ediciones experiencia. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/...00SAJU/edit>

#### **Antecedentes y estado actual del tema:**

14) World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva, Switzerland. WHO: 2010; ISBN 978 92 4 156422 9.

15) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 2012, 380(9859):2224–2260.

16) World Health Organization. The World Health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: WHO; 2002. p. 1-230

17) Manzur F, Arrieta CO. Estudio sociológico y del conocimiento de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la Costa Caribe Colombiana. Rev Colomb Cardiol 2005; 12:122-8.

18) The British Nutrition Foundation: Diet and heart disease, a round table of factors. Segunda Edición, Chapman & Hall, Londres, 1997.

19) Sansores–Martínez R. Estrategias preventivas para el control del tabaquismo. Tapia–Conyer R (ed). México: Manual Moderno; 2001:p95–111.

20) Last AR, Ference JD, Falleroni J. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia. Am Fam Physician 2011; 84: 551-8.

21) Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473: 317-25.

- 22) Kaplan NM. Systemic hypertension: Treatment. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 46.
- 23) Arias-Díaz J, Giner Díaz J. Hemorragia y hemostasia quirúrgica. *Propedéutica quirúrgica*. Ed. Tébar, Madrid 2003.
- 24) Valenzuela B. Alfonso, Nieto K. Susana. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2003 Mar [citado 2017 Jun 29]; 74(2): 149-157. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S037041062003000200002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062003000200002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000200002>.
- 25) Nieuwenhuys CM , Feijge MA , Offermans RF , Kester AD , Hornstra G , Heemskerk JW. Modulation of rat platelet activation by vessel wall-derived prostaglandin and platelet-derived thromboxane: effects of dietary fish oil on thromboxane-prostaglandin balance. *Atherosclerosis* [01 Feb 2001, 154(2):355-366]
- 26) Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*. 2005 Mar 7;201(5):713-22.
- 27) Aslan M, Ozcan F, Aslan B et al. LC-MS/MS analysis of plasma polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetic patients after insulin analog initiation therapy. *Lipids Health Dis*. 2013 Nov 6;12(1):169.
- 28) Juana E, Juana JR. Guía de pescados y mariscos de consumo actual en España. Ediciones Omega S.A. Barcelona. 1987, ISBN 84-282-0816-6
- 29) Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:176S-180S.
- 30) Zhixiu S, Ligang Y, Guofang S, Huixia L, Guiju S. Effects of the n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids ratio on postprandial metabolism in hypertriglycerolemia patients. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 181.
- 31) Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell C. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*1998, 279:23-8
- 32) Von Schacky C, Baumann K, Angerer P. The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO, an angiographic study, background and implications. *Lipids* 2001, 36:99S-102S.
- 33) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF y cols.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989, 2:757-761.

- 34) Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1645S-1654S.
- 35) Williams CM, Moore F, Morgan L, Wright J. Effects of n-3 fatty acids on postprandial triacylglycerol and hormone concentrations in normal subjects. *Br J Nutr* 1992, 68:655-666.
- 36) Visioli F, Rise P, Plasmati E, Pazzucconi F, Sirtori CR, Galli C. Very low intakes of n-3 fatty acids incorporated into bovine milk reduce plasma triacylglycerol and increase HDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Pharmacol Res* 2000, 41:571-576.
- 37) Cobiac L, Clifton PM, Abbey M, Belling GB, Nestel PJ. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr* 1991, 53:1210-16.
- 38) Schectman G, Boerboom LE, Hannah J, Howard BV, Mueller RA, Kissebah AH. Dietary fish oil decreases low-density-lipoprotein clearance in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:215-221.
- 39) Mckee T, Mckee J.R. Bioquímica: la base molecular de la vida. S.A. MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE ESPAÑA. 2003, ISBN: 9788448605247.
- 40) AOAC. Official Method 969.33 Fatty Acids in Oils and Fats, Preparation of Methyl Esters Boron Trifluoride Method First Acti3n 1969. AOAC-IUPAC Method Codex-Adopted-AOAC method. 2000, AOAC International.
- 41) Bahadori B, Uitz E, Thonhofer R et al. Omega-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:151-155.
- 42) Nieuwenhuys CM, Feijge MA, Offermans RF, Kester AD, Hornstra G, Heemskerk JW. Modulation of rat platelet activation by vessel wall-derived prostaglandin and platelet-derived Atherosclerosis. 2001 Feb 1;154(2):355-66. thromboxane: effects of dietary fish oil on thromboxane-prostaglandin balance
- 43) Aslan M, Ozcan F, Aslan B et al. LC-MS/MS analysis of plasma polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetic patients after insulin analog initiation therapy. *Lipids Health Dis*. 2013 Nov 6;12(1):169.
- 44) Calder, P.C. N-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. 2006, *Am. J. Clin. Nutr*. 83:1505S-1519S.
- 45) Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA, Serhan CN. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*. 2005 Mar 7;201(5):713-22.
- 46) Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S. GISSIPrevenzione trial. *Lancet* 1999, 354:447-455.



- 47) Chung HF, Long KZ, Hsu CC, Al Mamun A, Jhang HR, Shin SJ, Hwang SJ, Huang MC. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory indicators with renal function decline in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2014 Mar 19. pii: S0261-5614(14)00071-5.
- 48) Katan MB, Mensink RP. Isomeric fatty acids and serum lipoproteins. *Scand J Nutr* 1992;26(Suppl):46-8
- 49) Christensen, Jeppe Hagstrup, et al. Variabilidad del ritmo cardiaco y el contenido de ácidos grasos de las membranas de los glóbulos rojos: un estudio de respuesta a la dosis con ácidos grasos n-3. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 70, septiembre 1999, pp. 331-37.
- 50) Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000, 407:233-241
- 51) Daviglius ML, Stamler J, Orenca A. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997, 336:1046-1053.
- 52) Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell C. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998, 279:23-8
- 53) Von Schacky C, Baumann K, Angerer P. The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO, an angiographic study, background and implications. *Lipids* 2001, 36:99S-102S.
- 54) Burr ML, Fehily AM, Gilbert J. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989, 2:757-761.
- 55) Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard B. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001, 103:1823-5
- 56) Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1645S-1654S.
- 57) Zampelas A, Roche H, Knapper J. Polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 series: effects on postprandial lipid and apoprotein levels in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 1994, 48:842-848.
- 58). Report of the British Nutrition Foundation's Task Force. N-3 fatty acids and health. The British Nutrition Foundation. Chapman & Hall. New York & London, 1999.
- 59) Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinman S. Dietary intake and cell membrane levels of chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1996, 274:1363-1367.
- 60) De Deckere EA, Korver O, Verschuren PM, Katan MB. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998, 52:749-753. n. *Eur J Clin Nutr* 1994, 48:842-848.

- 61) Zampelas A, Roche H, Knapper JM. Differences in postprandial lipemic response between Northern and Southern Europeans. *Atherosclerosis* 1998, 139:83-93.
- 62) Adler AJ, Holub BJ. Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentration in hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1997,65:445-450.
- 63) Williams CM, Moore F, Morgan L, Wright J. Effects of n-3 fatty acids on postprandial triacylglycerol and hormone concentrations in normal subjects. *Br J Nutr* 1992, 68:655-666.
- 64) Cobiac L, Clifton PM, Abbey M, Belling GB, Nestel PJ. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr* 1991, 53:1210-16.
- 65) Schectman G, Boerboom LE, Hannah J, Howard BV, Mueller RA, Kissebah AH. Dietary fish oil decreases low-density-lipoprotein clearance in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:215-221.
- 66) Harris WS. N-3 fatty acids an serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1645S-1654S.
- 67) Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001, 73:673-686.
- 68) British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids : nutritional and physiological significance : the report of the British Nutrition Foundation's task force / The British Nutrition Foundation. London; New York : Published by Chapman & Hall for the British Nutrition Foundation, 1992.
- 69) Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton . Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Int Med* 1993, 153:429-438.
- 70) Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials.*Circulation* 1993, 88:523-533.
- 71) Sanders, TA. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:176S-180S.
- 72) Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 179S-188S.
- 73) Katan MB, Mensink RP. Isomeric fatty acids and serum lipoproteins. *Scand J Nutr* 1992;26(Suppl):46-8.
- 74) Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Am Nutr Metab* 1999, 43:127-130.

75) Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. American Heart Association: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:151-2.

76) World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. (2002 : Geneva, Switzerland, ISSN 0512-3054.

### **Alternativas para aumentar la ingesta de omega 3:**

77) European Food Safety Authority. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *The EFSA Journal*, 10 (7):2.815, pp: 48.

78) Amiano P, Dorronsoro M., de Renobales, M., Ruiz de Gordo, J.C. e Irigoien, I. Very-long-chain omega-3 fatty acids as markers for habitual fish intake in a population consuming mainly lean fish: the EPIC cohort of Gipuzkoa. (2001). *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. European Journal of Clinical Nutrition*, 55, pp: 827-832

79) Jakobsen M, O'Reilly E, Heitmann B, Pereira M, Bälter K, Fraser G, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies.(Internet). *Am J Clin Nutr.*, 89 (2009),(Citado 22-12-2016). pp. 1425–1432. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211817>

80) Stanley JC, Elsom RL, Calder PC, Griffin BA, Harris WS, Jebb SA, Lovegrove JA, Moore CS, Riemersma RA, Sanders TA. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *British Journal of Nutrition* 98:1305-1310

81) Baró L, Fonollá J, Peña JL, et al. N-3 Fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans (Internet). *Clinical Nutrition* 2003 (citado 22-12-2016);22:175. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706135](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706135)

82) Libby P, Li H. Vascular cell adhesion molecule-1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis (Internet). *J Clin Invest* 1993(citado 22-12-2016); 92: 538-9.

83) Hord N. Excess omega-3 fatty acids could lead to negative health effects. *Oregon State University*; 10-28-2013: 541-737-5923.

84) Lavie C, Milani L, Mehra M, Ventura H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Am Coll Cardiol*, 54 (2009), pp. 585–594

85) Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Encuesta sobre los hábitos alimentarios de la población adulta Gallega, 2007. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidad.(Internet). Santiago de

Compostela, 2008. (Citado 22-12-2016). Disponible en: <http://docplayer.es/10814389-Encuesta-sobre-los-habitos-alimentarios-de-la-poblacion-adulta-gallega-2007-libro.html>

86) FAO/WHO. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. (2011).(Internet) Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations; Geneva, World Health Organization, 50 pp.( Citado 22-12-2016).

Disponible en: [www.fao.org/docrep/014/ba0136e/ba0136e00.pdf](http://www.fao.org/docrep/014/ba0136e/ba0136e00.pdf)

87) Goldberg I. Functional Foods: Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals. (Internet) Journal of the American College of Nutrition; Vol.14, No 4, 405 (1995) ( Citado 22-12-2016).Published by the American College of Nutrition. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.1995.10749386>

#### **Aproximación al objeto de estudio:**

88) Alvírez-Morales A, Edelia González-Martínez B, Jiménez-Sala Z. Tendencias en la producción de alimentos: alimentos funcionales. Respyn. Vol 3 No.3 Julio-Septiembre 2002.

89) Jones, PJ. 2002. 7 Functional foods – more than just nutrition. Can. Med. Assoc. J. 166 (12): 1555.

90) Bello, J. Alimentos con propiedades saludables especiales. Alimentos composición y propiedades. Ed. Mc.Graw-Hill. Interamericana España, 1ª edición. Astiasarán I, Martínez A. Cap15: 343-355

91) Bello J. Los alimentos funcionales o nutraceuticos. Nueva gama de productos en la industria alimentaria. Alimentaria. 2000, 265: 25-29.

92) Hasler CM. The changing face of functional foods. J. Am. Coll. Nutr. 19: 499S-506S

93) Carrero JJ, Baró L, Fonollá J, González-Santiago M, Martínez-Férez A, Castillo R, et al. Cardiovascular effects of milk enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids, oleic acid folic acid and vitamins E and B6 in volunteers with mild hyperlipidaemia. Nutrition 20/6 pp. 521-527.

94) Datos obtenidos de la calculadora nutricional de: [www.dietas.net](http://www.dietas.net) ,internet. Citado:12-02-2017.

#### **Metodología:**

95) Calva-Mercado Juan José. Estudios clínicos experimentales. Salud pública Méx [Internet]. 2000 Aug [cited 2017 May 16] ; 42( 4 ): 349-358. Available from: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342000000400010&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000400010&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342000000400010>.

96) FAO, Fisheries Department, 1994. World review of highly migratory species and straddling stocks. FAO Fish. Tech. Pap. No. 337. Rome, FAO. 70 p.

97) Laevastu T, Rosa H. Distribution and relative abundance of tunas in relation to their environment. FAO. Fish.Tech.Rep.(1963). 6(3):1835-1851 P.

98) Peña J. Los ritmos biológicos y la terapéutica. Revista de la Facultad de Medicina. Universidad de Colombia. 1999; 47 (3): 157-159.

99) Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk Factors for Rhabdomyolysis with Simvastatin and Atorvastatin. Drug Safety, Aug2006, Vol. 29 Issue 11, p1061-1068.

#### **Hipótesis de investigación:**

100) Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? JAMA 1990;263: 393-396

101) Acuerdo de Consenso sobre el Control de la Colesterolemia en España. Med Clin (Barc) 1990;94: 505-509

102) Sniderman AD, Vu H, Cianflone K. The effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apoB levels. Atherosclerosis 1991; 89:109-116.

103) Jiang F, Gibson AP, Dusting GJ. Endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins in isolated mouse aorta: A comparison with apolipoprotein E deficient mice. Eur J Pharmacol 2001; 424 :141-149

104) Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene targeted mice. Int J Tissue React 2000;22:59-66.

105) Chadarevian R, Brucker E, Dejager S, Presberg P, Turpin G. Relationship between triglycerides and factor VIIc and PAI-1: Lack of threshold value. Thromb Res 1999;96:175-182.

106) Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E. Tabla de composición de alimentos españoles (3ª ed.), Granada, Universidad de Granada, 1998.

#### **Población y muestra:**

107) Padua J. Técnicas de investigación aplicadas a las ciencias sociales. El Colegio de México, Fondo de Cultura Económica. México, D.F.: Capítulo III. ISBN 968-16-0288-9,1979.

108) Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1422-1431. PMID: 24645848 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645848.

109) World Health Organization. A global brief on hypertension:silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. World Health Organization. 2013;20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza. Available in: <http://www.who.int/iris/handle/10665/79059>.

110) Edwards NL. Crystal deposition diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. GoldmanCecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 273.

**Instrumentos de investigación:**

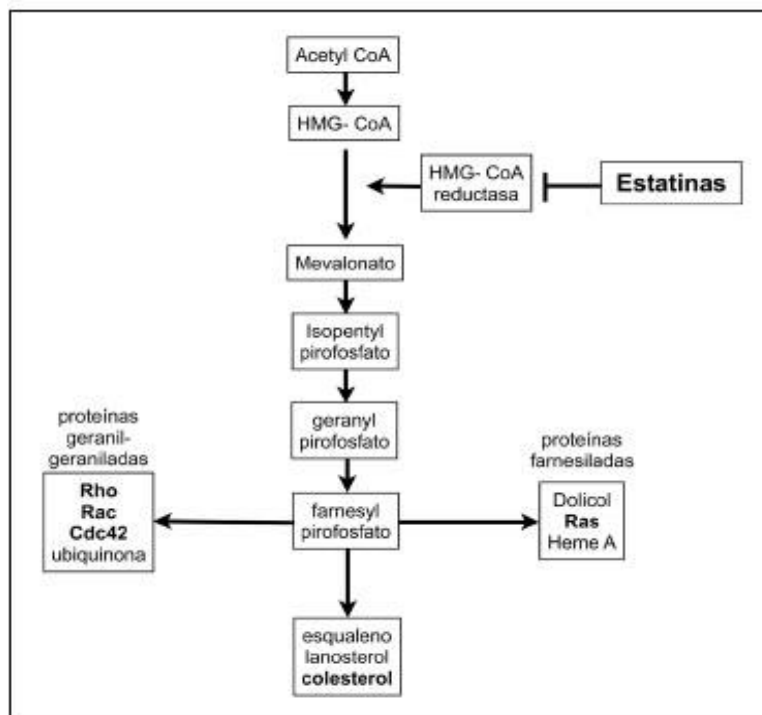
111) La Roche Diagnostics. Manual de Usuario Sistema Cobas. (Internet).San Cugat del Valles , Barcelona, 2016. Disponible en: <http://www.rapidcontrol.es/cobas.php>. Citado 11-2-2017.

**Análisis de datos:**

112) Cervantes Martínez F. Estadística Descriptiva y Probabilidad. México;2016. Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM).

## 9. Anexos

**Figura 1.** Mecanismo de acción de las estatinas inhibiendo la HMG-CoA reductasa.



**Fuente:** Kaplan NM. Systemic hypertension: Treatment. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 46.

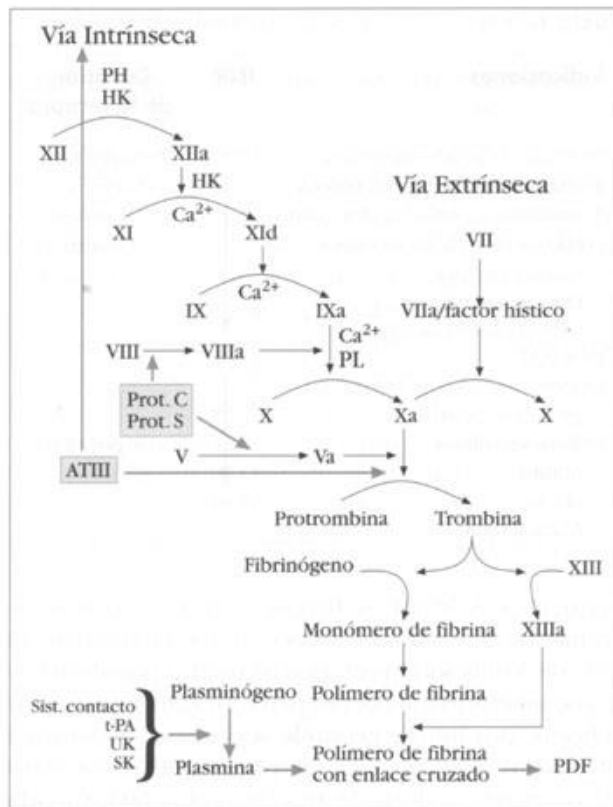
**Figura 2.** Diferentes antihipertensivos y sus principales indicaciones.

Cuadro 13.3. Selección de grupos farmacológicos en la HTA según condiciones asociadas.			
	Indicación principal	Otra indicación	No indicar
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca, HTA sistólica, ancianos	Diabetes mellitus	Gota
Beta bloqueadores	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca*, arritmias cardíacas	Hipertiroidismo, migraña	Asma, EPOC, bloqueo AV de 2-3 grado
IECA	Insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, diabetes mellitus, nefropatías, prevención secundaria de enfermedad cerebrovascular	Insuficiencia renal de causa no diabética Proteinuria	Estenosis bilateral arteria renal, embarazo, hiperpotasemia
Bloqueadores de los canales del calcio	Cardiopatía isquémica, HTA sistólica, ancianos	Arteriopatía periférica, fibrilación auricular**	Bloqueo AV de 2-3 grado**
ARA II	Nefropatía diabética, intolerancia a IECA	Infarto del miocardio Insuficiencia cardíaca o renal, proteinuria	Estenosis bilateral arteria renal, embarazo, hiperpotasemia

\* Carvedilol, bisoprolol, metoprolol      \*\* Verapamilo, diltiazem

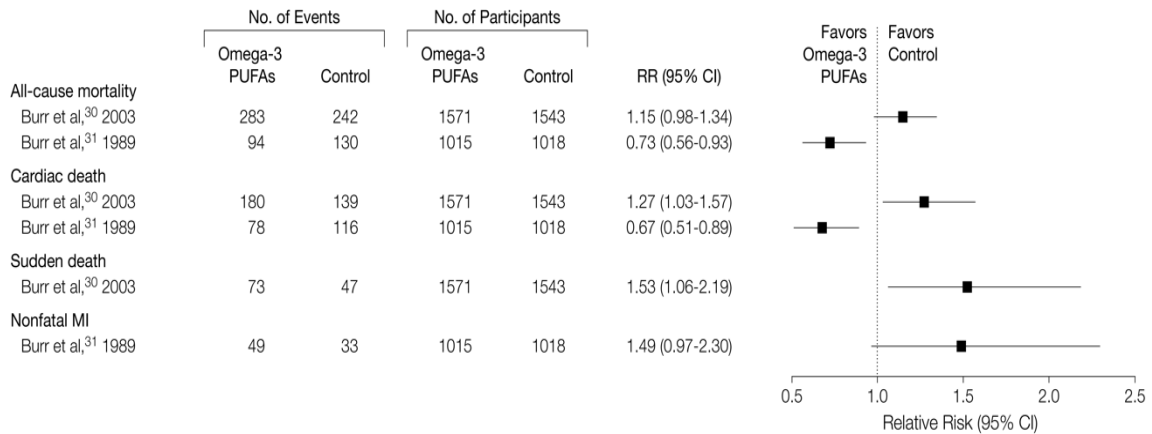
**Fuente:** Galiana, J., Gil, M. (1997): Fármacos antihipertensores. En *Farmacología humana*, 3ra edición, Florez, J., España, Masson Multimedia, Capítulo 39.

**Figura 3.** Cascada de la coagulación y diferentes factores implicados.



**Fuente:** Arias-Díaz J, Giner Díaz J. Hemorragia y hemostasia quirúrgica. En: Arias J (ed). Propedéutica quirúrgica. Ed. Tébar, Madrid 2003.

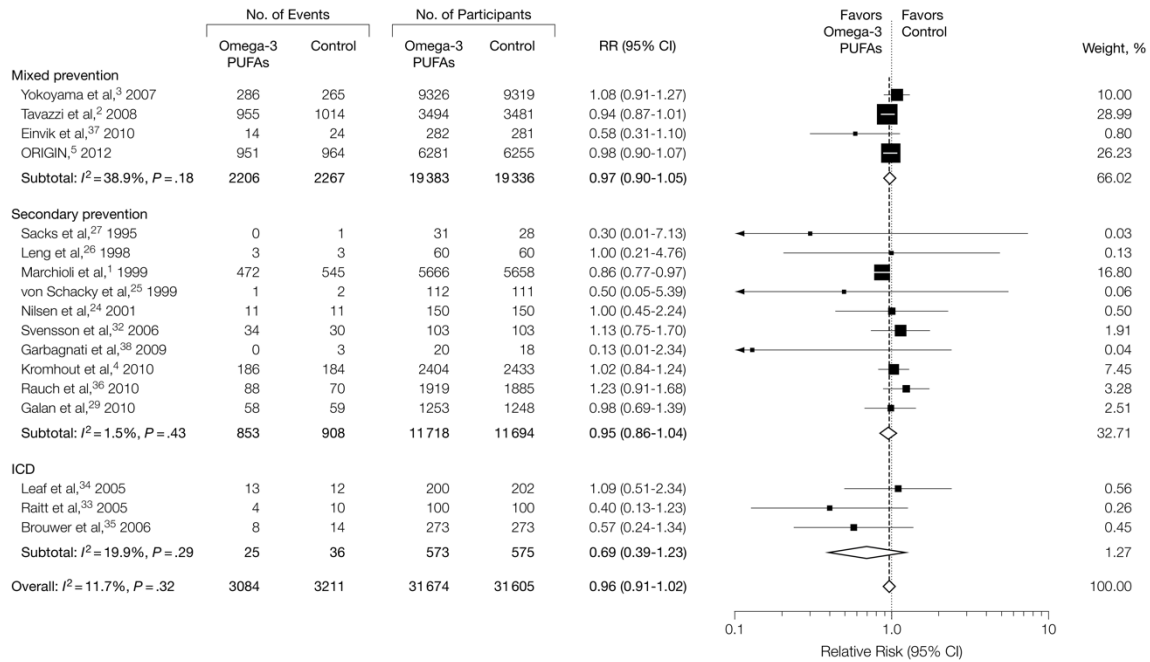
**Figura 4.** Relación entre el consumo de los omega 3 y disminución de los eventos mortales.



**Fuente:** Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events A Systematic Review and Meta-analysis. Evangelos C. Rizos, MD, PhD; Evangelia E. Ntzani, MD, PhD; Eftychia Bika, MD; Michael S. Kostapanos, MD; Moses S. Elisaf, MD, PhD, FASA, FRSH JAMA. 2012;308(10):1024-1033. doi:10.1001/2012.jama.11374.

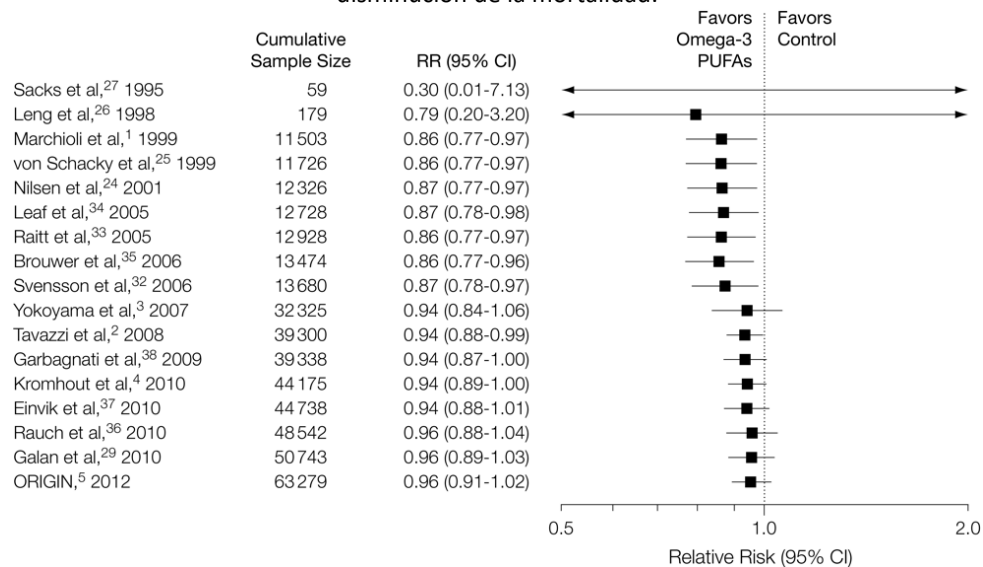


**Figura 5.** Meta-análisis del consumo de suplemento de omega 3 y la disminución de mortalidad.



**Fuente:** Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events A Systematic Review and Meta-analysis. Evangelos C. Rizos, MD, PhD; Evangelia E. Ntzani, MD, PhD; Eftychia Bika, MD; Michael S. Kostapanos, MD; Moses S. Elisaf, MD, PhD, FASA, FRSH JAMA. 2012;308(10):1024-1033. doi:10.1001/2012.jama.11374

**Figura 6.** Comparativa de los diferentes estudios realizados sobre el consumo de los omega 3 y la disminución de la mortalidad.



**Fuente:** Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events A Systematic Review and Meta-analysis. Evangelos C. Rizos, MD, PhD; Evangelia E. Ntzani, MD, PhD; Eftychia Bika, MD; Michael S. Kostapanos, MD; Moses S. Elisaf, MD, PhD, FASA, FRSH JAMA. 2012;308(10):1024-1033. doi:10.1001/2012.jama.11374

**Figura 7.** Resultados de los ensayos aleatorios para el efecto de los suplementos de AGPI Omega-3.

**Table 3.** Subgroup Analyses for the Omega-3 PUFA Supplements Effect Across the Assessed Randomized Trials

Outcome	Subgroup	No. of Studies	RR (95% CI)	P Value	I <sup>2</sup> Value, %	
All-cause mortality Prevention	Secondary	10	0.95 (0.86-1.04)	.51	2	
	ICD	3	0.69 (0.39-1.23)		20	
	Mixed	4	0.97 (0.90-0.05)		39	
	Blinding	Open-label	2	0.96 (0.78-1.19)	.69	78
		Blinding	15	0.97 (0.92-1.02)		0
Omega-3 dose		17		.75 <sup>a</sup>		
Cardiac death Prevention <sup>b</sup>	Secondary	8	0.81 (0.70-0.93)	.07	0	
	ICD	3	0.65 (0.35-1.18)		0	
	Mixed	3	0.95 (0.89-1.02)		0	
	Blinding	Open-label	2	0.80 (0.68-0.93)	.08	0
		Blinding	11	0.94 (0.88-1.00)		0
Omega-3 dose		13		.54 <sup>a</sup>		
Sudden death Prevention <sup>b</sup>	Secondary	4	0.78 (0.61-1.01)	.22	12	
	ICD	1	5.00 (0.2-102.9)		0	
	Mixed	3	0.94 (0.81-1.09)		0	
	Blinding	Open-label	2	0.77 (0.62-0.96)	.21	0
		Blinding	5	0.91 (0.70-1.17)		29
Omega-3 dose		7		.78 <sup>a</sup>		
Myocardial infarction Prevention <sup>b</sup>	Secondary	9	0.82 (0.63-1.08)	.40	42	
	ICD	2	0.33 (0.07-1.64)		0	
	Mixed	3	0.95 (0.77-1.17)		47	
	Blinding	Open-label	2	0.91 (0.76-1.10)	.97	15
		Blinding	11	0.86 (0.67-1.01)		43
Omega-3 dose		13		.84 <sup>a</sup>		
Stroke Prevention	Secondary	6	1.17 (0.90-1.53)	.33	7	
	Mixed	3	1.01 (0.89-1.14)		20	
	Blinding	Open-label	2	1.09 (0.92-1.30)	.64	0
		Blinding	7	1.04 (0.86-1.26)		23
Omega-3 dose		9		.79 <sup>a</sup>		

Abbreviations: ICD, implantable cardioverter-defibrillator; PUFA, polyunsaturated fatty acid; RR, relative risk.  
<sup>a</sup>P value for the meta-regression.  
<sup>b</sup>Primary and secondary prevention populations reported separately for the JELIS study.<sup>3</sup>

**Fuente:** Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events A Systematic Review and Meta-analysis. Evangelos C. Rizos, MD, PhD; Evangelia E. Ntzani, MD, PhD; Eftychia Bika, MD; Michael S. Kostapanos, MD; Moses S. Elisaf, MD, PhD, FASA, FRSH JAMA. 2012;308(10):1024-1033. doi:10.1001/2012.jama.11374.







Ciencias y Letras

