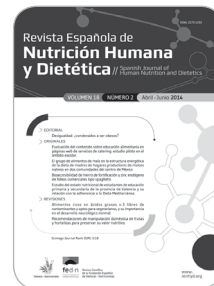


# Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



## REVISIÓN

### Alimentos ricos en ácidos grasos $\omega$ -3 libres de contaminantes y aptos para vegetarianos, y su importancia en el desarrollo neurológico normal

Ángeles Molina-Peralta<sup>a,\*</sup>, Núria Mach<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Estudis de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España.

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: angemolper@yahoo.com (Á. Molina-Peralta)

Recibido el 1 de octubre de 2012; aceptado el 28 de abril de 2014.

➤ Alimentos ricos en ácidos grasos  $\omega$ -3 libres de contaminantes y aptos para vegetarianos, y su importancia en el desarrollo neurológico normal

#### RESUMEN

Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales de cadena larga  $\omega$ -3 como el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) y sus derivados, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), intervienen en la función y el crecimiento del tejido nervioso como componentes estructurales de las membranas neuronales. En vegetarianos y veganos, la ingesta de  $\omega$ -3 por parte de la madre durante el embarazo y la lactancia debe proceder de recursos no animales, limpios de metales pesados y dioxinas para asegurar el normal desarrollo de las estructuras neuronales en los niños. Se consultaron estudios científicos en modelos animales, celulares, ensayos clínicos y revisiones en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, y Science Direct, para establecer el estado actual del potencial efecto del consumo de alimentos ricos en  $\omega$ -3 como las algas, hongos, bacterias marinas y otras fuentes vegetales, aptas para vegetarianos y veganos, sobre el normal desarrollo neurológico infantil.

#### PALABRAS CLAVE

Ácidos grasos omega-3;  
Dieta vegetariana;  
Desarrollo infantil.

## Omega-3 fatty acids rich foods free from contaminants and suitable for vegetarians, and its significance in the normal neurological development

### KEYWORDS

Fatty acids;  
Omega-3;  
Vegetarian diet;  
Child development.

### ABSTRACT

Essential long chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids as  $\alpha$ -linolenic acid (ALA) and its derivatives, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are involved in the growth and function of nervous tissue as structural components of the neuronal membrane. The maternal intake of  $\omega$ -3 fatty acid during pregnancy and breastfeeding must come from non-animal sources free from dioxins and heavy metals to ensure the normal development of the neural structures of infants. Various lead sources were consulted, including scientific reviews, studies with animal models, cellular assays and clinical trials in the following data bases: PubMed central (PMC)-NBI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus and Science Direct, in order to assess the potential effect of algae, fungi, marine bacteria and other vegetarian sources of  $\omega$ -3 fatty acids on the neural development of infant.

## INTRODUCCIÓN

El consumo de fuentes ricas en ácido eicosapentaenoico (20:5  $\omega$ -3, EPA) y ácido docosahexaenoico (22:6  $\omega$ -3, DHA) es necesario para el desarrollo neurológico en el feto, pero también para el desarrollo neurológico infantil y mantenimiento del cerebro adulto, según muestran estudios con ratas<sup>1-3</sup>. En niños y adolescentes, se apunta a una posible asociación entre la falta de EPA y DHA, o un desequilibrio entre los ácidos grasos omega-3 ( $\omega$ -3) y ácidos grasos omega-6 ( $\omega$ -6), y algunos trastornos neurológicos y psiquiátricos, como el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), trastornos autistas, unipolares y bipolares<sup>4,5</sup>. Además, este desequilibrio podría aumentar el riesgo de un pobre desarrollo cerebral y visual en bebés y niños<sup>6-9</sup>.

En los países occidentales la alimentación tiende a ser rica en  $\omega$ -6<sup>10,11</sup>, especialmente ácido linoleico (18:2  $\omega$ -6, LA), y baja en ácidos grasos  $\omega$ -3, como ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3  $\omega$ -3, ALA), EPA y DHA. Los niveles de EPA y DHA son aún más bajos en personas vegetarianas y veganas<sup>12,13</sup>. Estos bajos niveles pueden ser problemáticos en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, donde es necesario cubrir unos requerimientos específicos para garantizar un buen desarrollo cerebral el neonato<sup>6</sup>.

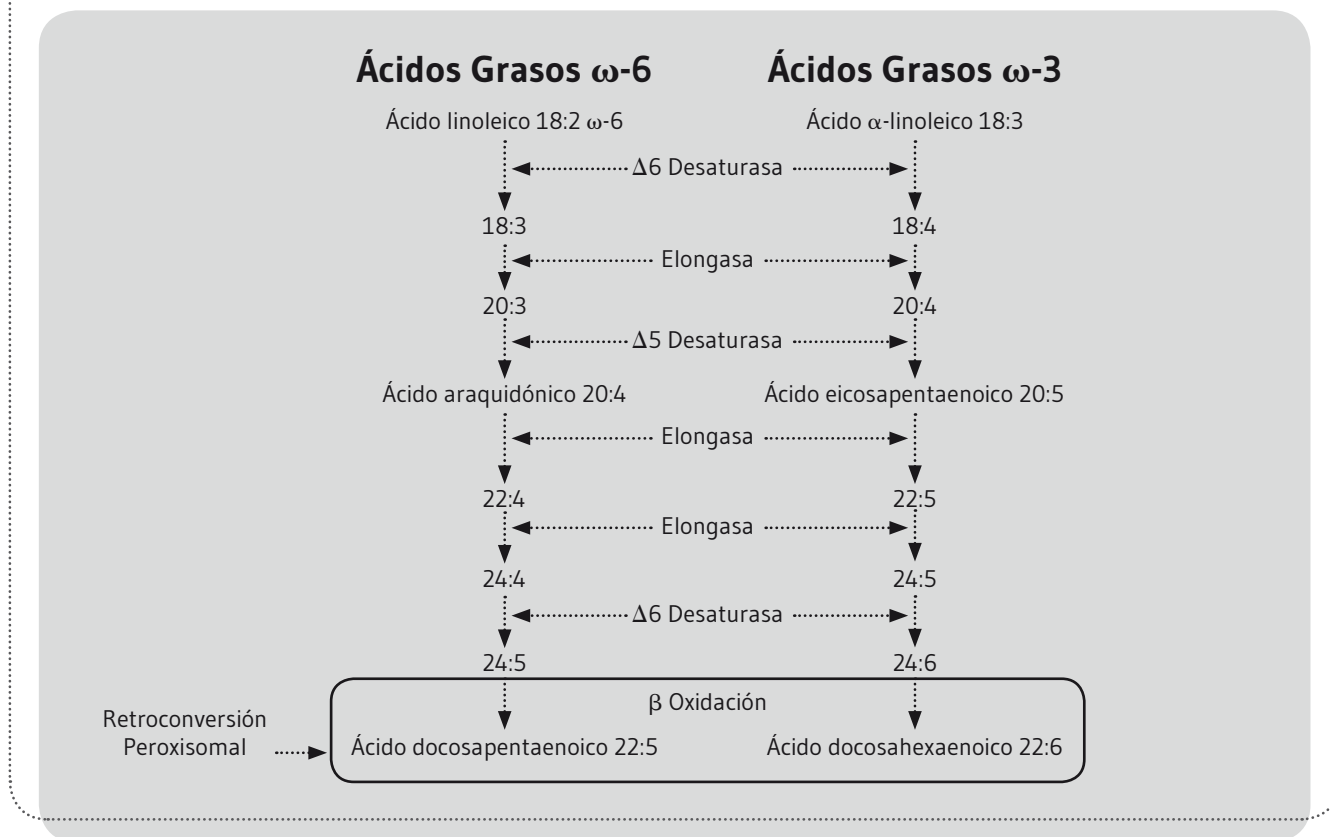
El EPA y el DHA se obtienen habitualmente de la ingesta de pescados azules como el salmón, el atún, la sardina y otros depredadores marinos, pero existe un aumento de la preocupación por las sustancias tóxicas que acumulan estos peces, como metales pesados y dioxinas<sup>14-16</sup>. Además, los vegetarianos y veganos evitan consumirlos, lo que les obliga a buscar fuentes alternativas eficaces y limpias de contaminación, como algunas algas ricas en DHA, hongos,

bacterias marinas y otras fuentes vegetales<sup>17,18</sup>. Así, esta revisión pretende dar a conocer los últimos conocimientos sobre la importancia de los ácidos grasos esenciales  $\omega$ -3 en el desarrollo neurológico infantil y al mismo tiempo, aportar alternativas limpias y eficaces al consumo de pescado o a los suplementos de pescado en la obtención de EPA y DHA, como las algas y otras fuentes marinas no animales, válidas también para dietas vegetarianas y veganas.

## LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS $\omega$ -3. TIPOS Y CONVERSIÓN

Los ácidos grasos se dividen en ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados. A su vez, los insaturados se dividen en monoinsaturados (AGMI) o ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), clasificándose estos últimos, en familias o series de ácidos grasos. Las familias más importantes son los  $\omega$ -9,  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 (Figura 1)<sup>14,16,19</sup>. La notación  $\omega$  (omega) indica que la numeración de los carbonos de la molécula del ácido graso se inicia desde el carbono del extremo final de la molécula (grupo metilo). El ácido oleico (C18:1, OA) es el principal representante de la familia  $\omega$ -9, mientras que el ácido linoleico (C18:2, LA) representa la familia  $\omega$ -6 y el ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3, ALA) la familia  $\omega$ -3<sup>20,21</sup>.

En la estructura química de los ácidos grasos hay un grupo carboxilo (-COOH) en un extremo, una cadena hidrocarbonada y un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) en el otro extremo. Lo que caracteriza a los  $\omega$ -3 es que el primer doble enlace, a partir del extremo metilo (-CH<sub>3</sub>), se presenta entre el tercer y cuarto carbono. Los ácidos grasos  $\omega$ -3 más importantes para el organismo humano son el ALA, el EPA y el DHA (Tabla 1<sup>22</sup> y Figura 1<sup>14,16,19</sup>).

**Figura 1.** Tipos de ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 y su conversión<sup>14, 16, 19</sup>.

El LA y ALA, con 18 átomos de carbono y enlaces dobles de tipo *cis*, deben ser ingeridos a través de la dieta en su forma completa, en una determinada cantidad y proporción entre ellos, siendo considerados esenciales porque el cuerpo humano no es capaz de sintetizarlos<sup>23, 24</sup>, no posee las enzimas desaturadas  $\Delta$ -15 ó 12, necesarias para convertir los ácidos grasos saturados o monoinsaturados en  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3. Pero sí posee las enzimas elongasas y desaturadas que se necesitan para transformar el LA y ALA obtenidos de los alimentos, gracias a la unión de dobles enlaces al extremo carboxílico ( $-\text{COOH}$ ) de la molécula del ácido graso, en ácidos eicosanoicos, ácidos más largos (con 20 y 22 átomos de carbono), más insaturados y precursores directos de los eicosanoides. Desde el LA se sintetiza ácido araquidónico (20:4  $\omega$ 6, AA) y desde el ALA se sintetiza el EPA y el DHA<sup>25</sup>. Es importante destacar que el metabolismo de los ácidos grasos esenciales  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 se realiza compartiendo las mismas enzimas y a través de sucesivos pasos de desaturación y elongación<sup>26</sup>. La tasa de conversión de ALA en EPA está entre el 0,2% y el 8%<sup>27, 28</sup>, llegando al 21% en mujeres jóvenes<sup>29</sup>. En cuanto a DHA en humanos, la tasa de conversión está limitada, mostrándose en la mayoría de estudios una tasa de 0,05%<sup>27</sup>, llegando al 9% en mujeres jóvenes<sup>29</sup>.

**Tabla 1.** Tipos de ácidos grasos  $\omega$ -3<sup>22</sup>.

NOMBRE	Nº Carbonos: nº dobles enlaces*	Posición enlaces**
Ácido $\alpha$ -linolénico (ALA)	18:3	9,12,15
Ácido estearidónico (SDA)	18:4	6,9,12,15
Ácido eicosatrienoico	20:3	11,14,17
Ácido eicosatetraenoico	20:4	8,11,14,17
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	20:5	5,8,11,14,17
Ácido docosapentaenoico o ácido clupanodónico	22:5	7,10,13,16,19
Ácido docosahexaenoico (DHA)	22:6	4,7,10,13,16,19
Ácido tetracosapentaenoico	24:5	9,12,15,18,21
Ácido tetracosahexaenoico o ácido nisínico	24:6	6,9,12,15,18,21

\* Carbonos: enlaces dobles (nº átomos de carbono: nº dobles enlaces).

\*\* Posición enlaces (posición dobles enlaces a partir del extremo metilo ( $-\text{CH}_3$ ) de la molécula).

## MECANISMOS DE ACCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU DESARROLLO

### Los ácidos grasos $\omega$ -3 modifican la expresión genética mediante su interacción con los factores de transcripción:

En experimentos con ratas, una dieta rica en EPA y DHA administrada desde el nacimiento hasta la madurez, comparada con una dieta normal, produjo diferencias en la expresión de más de 100 genes<sup>30</sup>. Los genes implicados estaban relacionados con el metabolismo celular (fosfolipasa D, la subunidad d de la sintetasa de ATP y las subunidades de la oxidasa del citocromo C), segundos mensajeros (calmodulina), proteínas de membrana (transtiretina) y proteínas sinápticas (la proteína presináptica  $\alpha$ -sinucleína) y receptores como el de vasopresina V1b, hormonas esteroideas, hormonas tiroideas y retinoides<sup>31</sup>. Además, el EPA y el DHA actuaron como ligandos endógenos del receptor de retinoides X (RXR- $\alpha$ , - $\beta$  y - $\gamma$ )<sup>32, 33</sup> y el receptor activado por los proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ , - $\beta/\delta$  y - $\gamma$ )<sup>34</sup>. A este respecto, es interesante destacar que la vía de los retinoides parece estar implicada en la regulación de la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria en roedores, y en la fisiopatología de la enfermedad del Alzheimer, la esquizofrenia y la depresión<sup>35</sup>.

### Los ácidos grasos $\omega$ -3 modulan la actividad de proteínas de membrana esenciales para la transducción de la señal nerviosa:

Los  $\omega$ -3 tienen una notable influencia sobre diversas proteínas de membrana como receptores, canales iónicos y enzimas<sup>36</sup>. La reducción de DHA en el cerebro, debida a una dieta deficitaria en  $\omega$ -3 en el periodo perinatal, se asocia con una disminución significativa de la concentración de fosfatidilserina en la membrana de las neuronas maduras<sup>37</sup>. La fosfatidilserina juega un papel importante como mediador de la unión de varias proteínas estructurales y proteínas relacionadas con la transducción de la señal nerviosa a la membrana sináptica, entre ellas el sustrato de quinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS, de sus siglas en inglés) y la propia proteína quinasa C (PKC, también de sus siglas en inglés)<sup>38</sup>. La unión de MARCKS a la membrana es fundamental en la homeostasis del calcio intracelular a través de la regulación de la vía del fosfatidilinositol trifosfato<sup>39</sup> y en la regulación de la plasticidad de la actina del citoesqueleto y el tráfico de vesículas presinápticas, modificando la eficacia en la liberación de los neurotransmisores<sup>40</sup>. A su vez, las perturbaciones del flujo de calcio intracelular durante el desarrollo neuronal podrían dar lugar a una sinaptogénesis deficiente<sup>41</sup>. Por otro lado, la fosfatidilserina es esencial para que la PKC se una a la membrana y lleve a cabo su

actividad con la máxima eficacia<sup>38</sup>. Se ha demostrado que un déficit en la dieta de DHA durante el periodo perinatal lleva consigo una reducción en la proporción de las isoformas  $\gamma$  y  $\zeta$  de PKC asociadas a membrana<sup>42</sup>. Un defecto en la señal iniciada por la actividad de la PKC durante el crecimiento de la neurona podría reducir el crecimiento, y de este modo, la sinaptogénesis<sup>43</sup>, además de alterar la liberación de neurotransmisores<sup>44</sup>. En este sentido, una deficiencia en la dieta de  $\omega$ -3 reduce la liberación de dopamina<sup>45, 46</sup>, la liberación de serotonina estimulada por fenfluramina en el hipocampo de rata, altera la liberación de acetilcolina<sup>47</sup>, produce un descenso en la formación de vesículas de almacenamiento de dopamina<sup>47</sup>, afecta a la actividad de los receptores de serotonina (5-HT2A<sup>48</sup>, de dopamina (D2) y al receptor muscarínico de acetilcolina<sup>47</sup>, así como a los transportadores de serotonina<sup>49</sup>, dopamina<sup>50</sup> y noradrenalina<sup>51</sup>. El cambio a una dieta rica en DHA revierte el efecto de una dieta deficitaria producido sobre la liberación de serotonina y dopamina en el cerebro de rata, siempre y cuando se suministre la nueva dieta pocos días después del nacimiento<sup>52</sup>. Estos estudios parecen indicar la existencia de un periodo crítico en el desarrollo neuronal, que incluiría el desarrollo fetal y los primeros meses posteriores al nacimiento, pasados los cuales no sería posible normalizar la liberación de neurotransmisores con suplementos de  $\omega$ -3.

## IMPORTANCIA DEL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS $\omega$ -3 EN EL DESARROLLO Y FUNCIONAMIENTO NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO

El tejido cerebral de los mamíferos se compone de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, siendo el DHA el principal  $\omega$ -3 presente en el cerebro. Los ácidos grasos  $\omega$ -3 se encuentran en una proporción del 10-20% del total de ácidos grasos<sup>27</sup>. El resto de ácidos grasos, ALA, EPA y ácido docosapentaenoico (22:5  $\omega$ -3) representan el 1% del total en el cerebro<sup>53</sup>. Esto es así, igualmente, en otros mamíferos como monos<sup>36</sup>, ratas<sup>53</sup> y ratones<sup>54</sup>. Consecuentemente, el consumo de  $\omega$ -3, especialmente DHA, garantiza el desarrollo normal y el buen funcionamiento del cerebro, según muestran estudios con ratas<sup>1, 2, 55</sup>. Ratas con deficiencia cerebral de DHA muestran una reducción en la expresión del factor de crecimiento neuronal (NGF de sus siglas en inglés)<sup>56</sup>, menor tamaño medio de las neuronas<sup>57</sup>, menor ramificación neuronal<sup>58</sup>, y alteraciones ultraestructurales en la morfología sináptica<sup>45</sup>. Además, en ratas, una deficiencia de ácidos grasos  $\omega$ -3 se asocia con déficit en el aprendizaje espacial relacionado con el hipocampo<sup>59</sup>, con patrones de comportamiento más inmaduros<sup>60</sup>, deficiencias en la memoria dependiente del córtex frontal, deficiencias en el aprendizaje

para discriminar entre olores<sup>61</sup>, elevada ansiedad, agresividad y depresión<sup>62</sup>. No obstante, se ha demostrado que con una dieta rica en  $\omega$ -3 se corrige el déficit en el aprendizaje espacial<sup>63</sup>. De manera similar, en primates no humanos las deficiencias en  $\omega$ -3 en el periodo perinatal se asocian con un déficit en la agudeza visual<sup>53</sup>, déficit en los procesos de atención visual<sup>64</sup>, polidipsia (sed excesiva)<sup>65</sup>, y un incremento en los movimientos estereotipados en el interior de la jaula<sup>66</sup>. En humanos no se conocen con exactitud los efectos específicos de la deficiencia de los ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre el desarrollo anatómico del sistema nervioso del feto. Sin embargo, en niños prematuros con concentraciones menores de DHA en el cerebro que los nacidos a término<sup>67</sup>, se ha encontrado una reducción significativa del volumen de la materia gris estriada<sup>69</sup>, del volumen de la amígdala y del hipocampo<sup>68</sup>, así como una reducción en el *corpus callosum*<sup>68,69</sup> y menor volumen de materia blanca<sup>69</sup>, además de presentar ventrículos cerebrales de mayor tamaño. En la actualidad no se sabe si estas deficiencias se pueden corregir con un aporte postnatal adecuado de DHA, aunque se sabe que la cantidad de DHA en el neonato depende de la concentración plasmática de DHA de la madre<sup>70</sup>. En el tercer trimestre de gestación, la madre transfiere entre 30-45 mg/día de DHA<sup>71</sup>. Los niveles de DHA después del nacimiento disminuyen alrededor de un tercio en comparación con los niveles intrauterinos, aumentando el riesgo de deterioro neurológico, sobre todo en niños nacidos pretérmino con peso inferior a 1,5 kg y con necesidad de nutrición parenteral o enteral con leche de fórmula, que normalmente son pobres o no tienen DHA<sup>72</sup>. Se ha demostrado que un suplemento mayor de DHA durante el embarazo mejora la agudeza visual y el patrón de sueño/vigilia en los neonatos y aumenta la velocidad de procesamiento y la atención<sup>6, 9, 73, 74</sup>, además de disminuir el riesgo de presentar un pobre coeficiente intelectual en la niñez<sup>8</sup>. En niños prematuros, un suplemento de DHA después del nacimiento proporciona mejoras en el desarrollo visual y mental así como en las habilidades motoras<sup>75</sup>. No obstante, otros autores han observado que la suplementación con ALA durante el embarazo y la lactancia no eleva el nivel de DHA en sangre, ni en el recién nacido lactante<sup>76</sup>, ni en la leche materna<sup>77</sup>. Tampoco aumenta los niveles de DHA en niños alimentados con fórmula para lactantes con ALA<sup>78</sup>.

### FUENTES DE $\omega$ -3, ESPECIALMENTE DHA Y EPA

La mayoría de aceites vegetales de origen terrestre y semillas consumidos (excepto el coco, la palma y el cacao), contienen ácidos grasos monoinsaturados  $\omega$ -9 y poliinsaturados  $\omega$ -6 tipo LA, y poca o ninguna cantidad de  $\omega$ 3. No obstante, se ha observado una cantidad importante de  $\omega$ -3

en los aceites de canola o colza, linaza, soja y chía (*Salvia hispánica* L.), así como en las semillas de lino y cáñamo, soja, nueces, y en los cloroplastos de las hortalizas de hoja verde o la albahaca japonesa (*Perilla frutescens* L.)<sup>79-81</sup> (Tabla 2). Consecuentemente, en la dieta occidental actual se ingieren cantidades insuficientes de  $\omega$ -3 y excesivas de  $\omega$ -6, con un ratio  $\omega$ -6: $\omega$ -3 de 15-20:1, en vez de 4:1, que es la relación comúnmente observada en las poblaciones de animales salvajes y nuestros antepasados humanos<sup>82</sup>. Como consecuencia, los eicosanoides productos de AA, sobre todo las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, lipoxinas y ácidos grasos hidroxilados se sintetizan en cantidades más elevadas que los derivados de  $\omega$ -3. Esto podría tener relación con la patogenia de bastantes enfermedades, como: cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en contraste con el efecto contrario de un aumento de  $\omega$ -3 y un ratio bajo  $\omega$ -6: $\omega$ -3. La mejor estrategia para reducir este ratio es elevar el consumo de  $\omega$ -3. Los aceites de origen marino, contienen gran cantidad de EPA y DHA, considerados los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga más importantes. No obstante, la fuente principal de ALA, EPA y DHA en la dieta occidental es el pescado azul<sup>40, 83</sup> (Tabla 3).

**Tabla 2.** Contenido de ácidos grasos  $\omega$ -3 en algunos vegetales y aceites vegetales terrestres (g/100 g)<sup>79, 80, 82</sup>.

Fuente (g/100 g)	ALA	EPA	DHA
Verdolaga	4,05	0,01	-
Hojas de cacahuete	49	-	2,2
Quinoa	8,35	-	-
Soja cruda	3,2	-	-
Soja cocida	2,1	-	-
Chía	3,9	-	-
Lino	22,8	-	-
Nuez nogal	6,8	-	-
Aceite de linaza	53,3	-	-
Arroz integral	1,6	-	-
Avena	1,79	-	-
Canola	9,3-12	-	-
Colza	10,9	-	-
Grosella blanca	19-20	-	-
Grosella negra	12-14	-	-
Grosella roja (semilla)	29-31	-	-
Mostaza	5,9	-	-
Nuez	10,4	-	-
Lecitina de soja	5,1	-	-
Trigo	6,9	-	-

**Tabla 3.** Contenido en DHA, EPA y AA en algunas especies marinas no animales (g/100 g)<sup>42, 84</sup>.

Fuente (g/100 g)	DHA	EPA	ALA	AA
<i>Candida guilliermondii</i>	6,7	2,8	-	-
<i>Chlorophyceae</i> (Algas verdes)	0	2,5		0,1
<i>Colwellia</i> sp.	0,7-8		-	-
<i>Cryptocodinium cohnii</i>	30-50	-	-	-
<i>Heterocontae</i> (Algas verde-amarillas)	0,5	27		6
<i>Mortierella alliacea</i> YN-15	-	1,3-13	33-41	-
<i>Mortierella alpina</i>	-	-		68,5-78,8
<i>Mortierella</i> sp.	-	6,1		25,9-53,8
<i>Pichia methanolica</i>	32		-	-
<i>Pythium irregulare</i>	-	25,2	-	-
<i>Rhodophyceae</i> (Algas rojas)	0	20		4
<i>Saprolegnia parasitica</i>	-	18		19
<i>Schizochytrium</i> sp.	32-37,4	2,8		1,0
<i>Shewanella</i> sp.	-	2-22	-	-

Es importante indicar que existe contaminación por metales pesados, como el mercurio o el cobre, y fuentes orgánicas como, dioxinas o bifenilos policlorados (PCBs, de sus siglas en inglés), en muchas especies marinas como la sardina, el atún, la caballa o el salmón, produciendo toxicidad en el organismo humano (Figura 2)<sup>14,15,16</sup>. También se han encontrado grandes cantidades de metil-mercurio, que es el contaminante de alimentos más peligroso<sup>84</sup>. Esto ha llevado a que el consumo de pescado como fuente beneficiosa de EPA y DHA se haya cuestionado en ocasiones<sup>15,85</sup> y se haya visto la necesidad de buscar fuentes alternativas. Se ha demostrado que el aceite de algas es más seguro, ya que evita los inconvenientes de los contaminantes del pescado, sobre todo para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y niños<sup>17</sup>. No obstante, es importante describir que un consumo elevado de algas marinas puede conllevar una ingestión excesiva de yodo<sup>86</sup>. En Japón, la ingestión de yodo proveniente de las algas se ha estimado entre 500-100 µg/día, cantidad muy próxima a la ingestión máxima recomendada por un adulto (1.100 µg/día)<sup>86</sup>. Si bien es verdad que la concentración de yodo en las algas varía entre las especies, de 16 µg/g para el alga nori, hasta 1.500 µg/g para el alga

americana de tipo laminaria, también denominada *American Kelp*<sup>86</sup>, es importante controlar su ingestión, especialmente en mujeres embarazadas. Se ha descrito que una ingestión elevada de yodo mediante la leche materna puede causar hipotiroidismo subclínico en niños de 3-6 semanas de edad<sup>87</sup>. Se cree que existen unas 30.000 especies de algas, microalgas marinas o fitoplancton, pero para producir grasas se han estudiado y analizado muy pocas<sup>88</sup>.

Aunque el uso de las algas viene desde la antigüedad en Asia, su uso en biotecnología empieza en el siglo pasado, extendiéndose su comercio en el mundo. Pero las fluctuaciones, el cuantioso coste de los sistemas de producción, el procesado de biomasa y el escaso rendimiento, han limitado la producción a gran escala<sup>88</sup>.

La mayoría de algas no tóxicas, contienen mayores cantidades de EPA que de DHA, aunque las algas cultivadas tienen mayores proporciones de DHA que de EPA, a causa de las limitaciones existentes en los cultivos comerciales. Microalgas ricas en EPA son las siguientes clases: *Cryptophyceae*, *Eustigmatophyceae*, *Prasinophyceae*, *Bacillariophyceae* (diatomeas), *Chlorophyceae* y *Chrysophyceae*<sup>89</sup>. Así, *Cryptocodinium cohnii*,

**Figura 2.** Contenido en metales pesados y dioxinas de algunos pescados ricos en  $\omega$ -3<sup>14,15,16</sup>.

	Cd	Pb	Hg	HCB	PCDD/F	Dioxinas	PAH	PCN	PBDE	PCDE	W-3
Almeja	1	3	14	10	12	13	2	10	12	13	14
Anchoa	8	12	8	6	5	2	5	7	6	3	6
Atún	9	10	2	8	6	4	9	8	7	4	13
Caballa	13	11	6	2	3	5	4	2	2	5	2
Calamar	4	5	10	11	9	7	12	11	11	6	5
Camarón	6	13	5	12	11	12	3	13	13	14	12
Lenguado	12	7	9	4	8	11	14	5	9	10	8
Mejillón	2	1	13	13	7	9	1	9	8	11	11
Merluza	10	4	4	9	13	10	10	12	10	7	4
Pez espada	5	9	1	7	10	8	6	4	3	9	10
Salmón	7	2	11	1	2	6	7	1	1	8	1
Salmonete	11	8	3	3	1	1	11	3	4	1	3
Sardina	14	6	7	5	4	3	8	6	5	2	7
Sepia	3	14	12	14	14	14	13	14	14	12	9
<b>Ranking (menos a más)</b>		<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>14</b>		<b>13</b>	<b>12</b>

microalga considerada como dinoflagelado marino heterotrófico estricto rico en ácidos grasos, presenta una proporción de DHA que varía del 30 al 50% del total de lípidos<sup>90</sup>. La microalga *Pavlova lutheri* también produce una considerable cantidad de EPA y DHA según un estudio en el que se mide la proporción de estos ácidos entre las diferentes clases de lípidos: el 33% de triacilglicérols y el 45% de monogalactosilacilglicérols es EPA; y el 27% de triglicéridos, el 22% de difosfatidilacilglicérols y el 21% de los lípidos betaína es DHA<sup>91</sup>. *Schizochytrium* sp., no es tóxica y está presente en la cadena alimentaria de los moluscos de consumo humano en las zonas costeras del mundo<sup>92</sup>. Es rica en DHA, baja en EPA y con un contenido medio de ácido docosapentaenoico (DPA  $\omega$ -6)<sup>92</sup>. Se puede comercializar como aceite, en polvo para cocinar, como ingrediente para leches de fórmula para lactantes, en cápsulas, como aditivo para cereales y otros productos<sup>92,93</sup>.

El fitoplancton *Haptophyceae Emiliana huxleyi*, miembro de la familia de las *Noelaerhabdaceae*, es de las más abundantes en los océanos<sup>94</sup>. Su importancia se deriva de la acumula-

ción de EPA y DHA<sup>91</sup>. Sorprendentemente, esta microalga utiliza la vía de desaturación alternativa  $\Delta$ 8-desaturasa en vez de la usual  $\Delta$ 6, mecanismo observado en muy pocos microorganismos de otro tipo<sup>95</sup>.

Los thraustochytridos son de la familia *Thraustochytriaceae* y del orden *Thraustochytriales*, comprenden los géneros *Althornia*, *Diplophrys*, *Japonochytrium*, *Elina*, *Schizochytrium*, *Thraustochytrium* y *Ulkenia*, pueden acumular en las paredes y membranas la mitad de su peso en  $\omega$ -3, como reserva de triacilglicérols<sup>96</sup>. Presentes en todo ambiente marino estudiado de aguas frías y representando alrededor de un 30% de la biomasa<sup>97</sup>. Algunas especies se asocian a animales marinos en una relación de huésped o mutualista<sup>98,99</sup>. Según varios estudios, son capaces de acumular más del 50% de su peso seco en grasas y, de ahí, más del 25% es DHA<sup>100,101</sup>.

Aparte de las microalgas, el uso de bacterias en la síntesis de  $\omega$ -3 es interesante debido a que algunos tipos de bacterias sintetizan únicamente un ácido graso, en comparación con las microalgas<sup>102</sup>. Bacterias marinas que producen  $\omega$ -3, especialmente EPA y DHA, son las pertenecientes a los gé-

neros *Colwellia*, *Shewanella* y *Moritella*, división proteobacteria<sup>103</sup>. Existen en ambientes marinos con altas presiones y bajas temperaturas. Y se cree que producen AGPI para compensar el impacto de las desfavorables condiciones ambientales que afectan a la fluidez de la membrana<sup>102</sup>. Dos bacterias del género *Shewanella* aisladas en estuarios cálidos, usan ácido tánico y algunos derivados para su uso como fuente de carbono, observándose que a temperaturas más o menos elevadas (24 °C), producen EPA en una proporción del 10 al 23,6% del total de ácidos grasos<sup>103</sup>. Debido a que la productividad de cultivos es baja a nivel industrial, se están utilizando para investigar su genoma y su bioquímica. Así, se consiguió clonar una fracción de genoma de *Shewanella putrefaciens* SCRC-2738 en *Escherichia coli* permitiendo la producción de EPA<sup>93</sup>. Además, la secuencia de ADN de 38 kbp reveló equiparación con enzimas implicadas en la síntesis de ácidos grasos<sup>104</sup>. De igual manera, se obtuvo EPA y AA gracias a la clonación de esta secuencia en una cianobacteria, *Synechococcus* sp.<sup>105</sup>.

Por último, los hongos *Mortierella elongata* y *M. alpina* también se han utilizado como fuentes ricas de DHA y EPA<sup>106</sup>. Comparado con la productividad de las microalgas, los hongos producen dos veces menos, a causa de una menor velocidad de crecimiento y de precisar algunos la inducción al estrés para que sintetizen el ácido deseado<sup>93</sup>. El sistema de cultivo es la fermentación sólida, con velocidad baja de transferencia de calor y masa<sup>106</sup>. Los ácidos grasos producidos por *M. alpina*, usando residuos agroindustriales del maíz, arroz, remolacha y maní producen ALA, AA y EPA, con la mejor productividad utilizando residuos de arroz<sup>107</sup>.

## RECOMENDACIONES DE INGESTA DE EPA Y DHA. NECESIDADES DE $\omega$ -3 EN VEGETARIANOS Y VEGANOS

Las dietas vegetarianas y veganas suelen ser pobres en  $\omega$ -3 y ricas en  $\omega$ -6, si no se consume un suplemento de DHA y EPA o se toman algas, hongos y bacterias ricas en DHA. Debido a que la síntesis de EPA y DHA de su precursor ALA está normalmente por debajo del 10%<sup>108</sup>, las personas vegetarianas y sobre todo, las veganas, suelen tener menor cantidad de EPA y DHA en comparación con las no vegetarianas<sup>109</sup>. La ingesta recomendada diaria de ALA es de 1,6 g para hombres y 1,1 g para mujeres, pero para personas vegetarianas con baja o nula ingesta de EPA y DHA, se necesita mayor cantidad de ALA para realizar la síntesis de EPA y DHA<sup>110</sup>. Se aconseja a la mayoría de vegetarianos sanos 1,1 g cada 1.000 calorías y si existen necesidades especiales ingerir 2,2 g cada 1.000 calorías<sup>13</sup>. Como recomendación general se puede aconsejar la ingesta de 2-4 g/d de ALA y una fuente

directa de DHA de 100-300 mg/d<sup>13</sup>. Además se recomienda limitar el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol, de alimentos procesados y fritos, pues son ricos en grasas *trans* y  $\omega$ -6<sup>13</sup>. Según Simopoulos *et al.*<sup>111</sup>, el consumo de ALA debería ser de 2,2 g/d y la combinación de EPA y DHA debería ser 0,65 g/d, incluyendo un consumo de LA de 6,7 g/d. Aparte, las personas vegetarianas deberían incluir en la dieta fuentes ricas en ALA como nueces, semillas de lino y chía y aceite de soja y canola, entre otros<sup>12</sup>, y alimentos ricos en EPA y DHA, como las algas y otras especies marinas no animales. El DHA de algas es un recurso muy válido ya que es absorbido bien y aumenta en el plasma la concentración tanto de EPA como de DHA, gracias a la retroconversión<sup>112</sup>. No obstante, como se ha indicado anteriormente, la concentración de yodo de algunas algas (ej. *American kelp*) es muy alta, por lo que se recomienda su ingestión controlada<sup>86</sup>. Contrastando el aceite de pescado con el de microalgas en estudios clínicos y comparativos, ambos presentan cantidades similares de  $\omega$ -3, como EPA y DHA, y cuentan con los mismos beneficios<sup>113, 114</sup>.

## CONCLUSIONES

Los  $\omega$ -3, especialmente EPA y DHA, durante el embarazo y la lactancia pueden ser importantes para el desarrollo neurológico normal fetal e infantil y la salud neurológica del adulto. Las principales fuentes en las dietas occidentales son pescados azules como el salmón, el atún, la sardina y otros depredadores marinos. No obstante, existe la necesidad de utilizar otras fuentes alternativas a los pescados, especialmente para las personas vegetarianas y veganas. Las microalgas, los hongos, las bacterias, los thraustochytridos y los alimentos enriquecidos con estos, constituyen una nueva forma de consumir DHA apta para todos y sin contaminantes. El consumo de algunas algas (ej. *American Kelp*) durante la gestación y la lactancia debe controlarse debido a que puede conllevar una ingestión excesiva de yodo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan la no existencia de conflictos de intereses al redactar el manuscrito.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Bourre JM, Bonneil M, Chaudiere J, Clement M, Dumont O, Durand G, et al. Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 318: 211-29.
2. Farquharson J, Jamieson EC, Abbasi KA, Patrick WJ, Logan RW, Cockburn F. Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch Dis Child.* 1995; 72(3): 198-203.
3. Mayes C, Burdge GC, Bingham A, Murphy JL, Tubman R, Wootton SA. Variation in [ $^{13}\text{C}$ ] alpha linolenic acid absorption, beta-oxidation and conversion to docosahexaenoic acid in the preterm infant fed a DHA-enriched formula. *Pediatr Res.* 2006; 59(2): 271-5.
4. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(12): 1954-67.
5. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2001; 108(2): 359-71.
6. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003; 111(1): e39-44.
7. Drouillet P, Kaminski M, De Lauzon-Guillain B, Forhan A, Ducimetiere P, Schweitzer M, et al. Association between maternal seafood consumption before pregnancy and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The EDEN mother-child cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23(1): 76-86.
8. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 369(9561): 578-85.
9. Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(3): 548-57.
10. Simopoulos AP. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects. *World Rev Nutr Diet.* 2003; 92: 1-22.
11. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56(8): 365-79.
12. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109(7): 1266-82.
13. Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(3 Suppl): 640S-646S.
14. Domingo JL, Bocio A. Levels of PCDD/PCDFs and PCBs in edible marine species and human intake: a literature review. *Environ Int.* 2007; 33(3): 397-405.
15. Domingo JL, Bocio A, Marti-Cid R, Llobet JM. Benefits and risks of fish consumption Part II. RIBEPEIX, a computer program to optimize the balance between the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology.* 2007; 230(2-3): 227-33.
16. Domingo JL, Bocio A, Falco G, Llobet JM. Benefits and risks of fish consumption Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology.* 2007; 230(2-3): 219-26.
17. Arterburn LM, Oken HA, Bailey Hall E, Hamersley J, Kuratko CN, Hoffman JP. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(7): 1204-9.
18. Pulz O, Gross W. Valuable products from biotechnology of microalgae. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004; 65(6): 635-48.
19. Valenzuela RB, Tapia GO, González M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.* 2011; 38(8): 356-67.
20. Vanhouwelingen AC, Puls J, Hornstra G. Fetal Essential Fatty-Acid (Efa) Status during Early Human-Development - Relationship with Maternal Efa Status. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(5): S814.
21. Vonhouwelingen AC, Puls J, Hornstra G. Essential Fatty-Acid Status during Early Human-Development. *Early Hum Dev.* 1992; 31(2): 97-111.
22. Dupont J. Fats and oils. Sadler M, editor *Encyclopedia of Human Nutrition USA.* Academic Press. 1999: 719-29.
23. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: Biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(4): 281-302.
24. Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59(1): 3-15.
25. Kang JX. Balance of omega-6/omega-3 essential fatty acids is important for health. The evidence from gene transfer studies. *World Rev Nutr Diet.* 2005; 95: 93-102.
26. Qiu X. Biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6-4, 7,10,13,16,19): two distinct pathways. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 68(2): 181-6.
27. Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids.* 2001; 36(9): 945-59.
28. Sprecher H, Chen Q, Yin FQ. Regulation of the biosynthesis of 22:5n-6 and 22:6n-3: a complex intracellular process. *Lipids.* 1999; 34 Suppl: S153-6.
29. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr.* 2002; 88(4): 411-20.
30. Kitajka K, Puskas LG, Zvara A, Hackler L Jr, Barcelo-Coblijn G, Yeo YK, et al. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(5): 2619-24.
31. Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med.* 2008; 10(4): 219-35.
32. de Urquiza AM, Liu S, Sjöberg M, Zetterstrom RH, Griffiths W, Sjövall J, et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science.* 2000; 290(5499): 2140-4.
33. Lengqvist J, Mata De Urquiza A, Bergman AC, Willson TM, Sjövall J, Perlmann T, et al. Polyunsaturated fatty acids including docosahexaenoic and arachidonic acid bind to the retinoid X receptor alpha ligand-binding domain. *Mol Cell Proteomics.* 2004; 3(7): 692-703.
34. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men\*. *Br J Nutr.* 2002; 88(4): 355-63.
35. Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol.* 2005; 75(4): 275-93.
36. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75(4-5): 329-49.
37. Hamilton L, Greiner R, Salem N Jr, Kim HY. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids.* 2000; 35(8): 863-9.
38. Newton AC. Protein kinase C. structural and spatial regulation by phosphorylation, cofactors, and macromolecular interactions. *Chem Rev.* 2001; 101(8): 2353-64.

39. Rauch ME, Ferguson CG, Prestwich GD, Cafiso DS. Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) sequesters spin-labeled phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in lipid bilayers. *J Biol Chem.* 2002; 277(16): 14068-76.
40. McNamara RK, Lenox RH. The myristoylated alanine-rich C kinase substrate: a lithium-regulated protein linking cellular signaling and cytoskeletal plasticity. *Clinical Neuroscience Research.* 2004; 4(3-4): 155-69.
41. Bolsover SR. Calcium signalling in growth cone migration. *Cell Calcium.* 2005; 37(5): 395-402.
42. McNamara RK, Ostrander M, Abplanalp W, Richtand NM, Benoit SC, Clegg DJ. Modulation of phosphoinositide-protein kinase C signal transduction by omega-3 fatty acids: implications for the pathophysiology and treatment of recurrent neuropsychiatric illness. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75(4-5): 237-57.
43. Hundle B, McMahon T, Dadgar J, Messing RO. Overexpression of epsilon-protein kinase C enhances nerve growth factor-induced phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and neurite outgrowth. *J Biol Chem.* 1995; 270(50): 30134-40.
44. Vaughan PF, Walker JH, Peers C. The regulation of neurotransmitter secretion by protein kinase C. *Mol Neurobiol.* 1998; 18(2): 125-55.
45. Zimmer L, Hembert S, Durand G, Breton P, Guilloteau D, Besnard JC, et al. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett.* 1998; 240(3): 177-81.
46. Kodas E, Galineau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC, et al. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem.* 2004; 89(3): 695-702.
47. Aid S, Vancassel S, Pomes-Ballihaut C, Chalon S, Guesnet P, Lavielle M. Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res.* 2003; 44(8): 1545-51.
48. Bhattacharyya S, Puri S, Miledi R, Panicker MM. Internalization and recycling of 5-HT<sub>2A</sub> receptors activated by serotonin and protein kinase C-mediated mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(22): 14470-5.
49. Ramamoorthy S, Giovanetti E, Qian Y, Blakely RD. Phosphorylation and regulation of antidepressant-sensitive serotonin transporters. *J Biol Chem.* 1998; 273(4): 2458-66.
50. Loder MK, Melikian HE. The dopamine transporter constitutively internalizes and recycles in a protein kinase C-regulated manner in stably transfected PC12 cell lines. *J Biol Chem.* 2003; 278(24): 22168-74.
51. Apparsundaram S, Schroeter S, Giovanetti E, Blakely RD. Acute regulation of norepinephrine transport: II. PKC-modulated surface expression of human norepinephrine transporter proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287(2): 744-51.
52. Kodas E, Vancassel S, Lejeune B, Guilloteau D, Chalon S. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res.* 2002; 43(8): 1209-19.
53. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83(11): 4021-5.
54. Moriguchi T, Loewke J, Garrison M, Catalan JN, Salem N Jr. Reversal of docosahexaenoic acid deficiency in the rat brain, retina, liver, and serum. *J Lipid Res.* 2001; 42(3): 419-27.
55. Demar JC, Martino C, Lefkowitz W, Salem N. Effect of dietary docosahexaenoic acid on the in vivo net biosynthesis of docosahexaenoic acid from alpha-linolenic acid, in rat tissues. *Faseb Journal.* 2007; 21(5): A239.
56. Ikemoto A, Nitta A, Furukawa S, Ohishi M, Nakamura A, Fujii Y, et al. Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 2000; 285(2): 99-102.
57. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol.* 2002; 26(3): 210-8.
58. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2004; 90(4): 979-88.
59. Moriguchi T, Greiner RS, Salem N Jr. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J Neurochem.* 2000; 75(6): 2563-73.
60. Levant B, Zarcone TJ, Fowler SC. Developmental effects of dietary n-3 fatty acids on activity and response to novelty. *Physiol Behav.* 2010; 101(1): 176-183.
61. Greiner RS, Moriguchi T, Slotnick BM, Hutton A, Salem N. Olfactory discrimination deficits in n-3 fatty acid-deficient rats. *Physiol Behav.* 2001; 72(3): 379-85.
62. Carrie I, Clement M, de Javel D, Frances H, Bourre JM. Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J Lipid Res.* 2000; 41(3): 473-80.
63. Moriguchi T, Salem N Jr. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem.* 2003; 87(2): 297-309.
64. Reibick S, Neuringer M, Gohl E, Wald R, Anderson GJ. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol.* 1997; 33(3): 387-95.
65. Reibick S, Neuringer M, Hasnain R, Connor WE. Polydipsia in rhesus monkeys deficient in omega-3 fatty acids. *Physiol Behav.* 1990; 47(2): 315-23.
66. Reibick S, Neuringer M, Hasnain R, Connor WE. Home cage behavior of rhesus monkeys with long-term deficiency of omega-3 fatty acids. *Physiol Behav.* 1994; 55(2): 231-9.
67. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet.* 1992; 340(8823): 810-3.
68. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA.* 2000; 284(15): 1939-47.
69. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet.* 1999; 353(9165): 1653-7.
70. Koletzko B, Larque E, Demmelmaier H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med.* 2007; 35 Suppl 1: S5-11.
71. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007; 98(5): 873-7.
72. Gil-Campos M, Dalmau Serra J. [Importance of docosahexaenoic acid (DHA): Functions and recommendations for its ingestion in infants]. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73(3): 142 e141-8.
73. Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, Kundurthi S, Maikranz JM, Anderson CJ, et al. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev.* 2004; 75(4): 1254-67.
74. Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology.* 2004; 15(4): 394-402.
75. Fawcett MS. Long-chain polyunsaturated fatty acids in early life: effects on multiple health outcomes. A critical review of current status, gaps and knowledge. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2006; 57: 203-14; discussion 215-21.
76. de Groot RH, Hornstra G, van Houwelingen AC, Roumen F. Effect of alpha-linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(2): 251-60.
77. Francois CA, Connor SL, Bolewicz LC, Connor WE. Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1): 226-33.

78. Ponder DL, Innis SM, Benson JD, Siegman JS. Docosahexaenoic acid status of term infants fed breast milk or infant formula containing soy oil or corn oil. *Pediatr Res.* 1992; 32(6): 683-8.
79. Ayerza R. The seed's protein and oil content, fatty acid composition, and growing cycle length of a single genotype of chia (*Salvia hispanica* L.) as affected by environmental factors. *J Oleo Sci.* 2009; 58(7): 347-54.
80. Rao S, Abdel-Reheem M, Bhella R, McCracken C, Hildebrand D. Characteristics of high alpha-linolenic acid accumulation in seed oils. *Lipids.* 2008; 43(8): 749-55.
81. Castro-González MI. Ácidos grasos  $\omega$ -3: beneficios y fuentes. *INCI.* 2002; 27(3): 128-36.
82. Enos RT, Velazquez KT, McClellan JL, Cranford TL, Walla MD, Murphy EA. Reducing the Dietary Omega-6:Omega-3 Utilizing alpha-Linolenic Acid; Not a Sufficient Therapy for Attenuating High-Fat-Diet-Induced Obesity Development Nor Related Detrimental Metabolic and Adipose Tissue Inflammatory Outcomes. *PLoS One.* 2014; 9(4): e94897.
83. Gupta A, Barrow CJ, Puri M. Omega-3 biotechnology: Thraustochytrids as a novel source of omega-3 oils. *Biotechnology Advances.* 2012; 30(6): 1733-45.
84. Mergler D, Anderson HA, Chan LH, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, et al. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio.* 2007; 36(1): 3-11.
85. Domingo JL. Omega-3 fatty acids and the benefits of fish consumption: is all that glitters gold? *Environ Int.* 2007; 33(7): 993-8.
86. Emder PJ, Jack MM. Iodine-induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: A common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply. *J Paediatr Child Health.* 2011; 47(10): 750-2.
87. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI. Subclinical Hypothyroidism in Korean Preterm Infants Associated with High Levels of Iodine in Breast Milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(11): 4444-7.
88. Grima EM, Belarbi EH, Fernandez FGA, Medina AR, Chisti Y. Recovery of microalgal biomass and metabolites: process options and economics. *Biotechnol Adv.* 2003; 20(7-8): 491-515.
89. Singh S, Kate BN, Banerjee UC. Bioactive compounds from cyanobacteria and microalgae: an overview. *Crit Rev Biotechnol.* 2005; 25(3): 73-95.
90. Henderson RJ, Leftley JW, Sargent JR. Lipid-Composition and Biosynthesis in the Marine Dinoflagellate *Cryptocodinium Cohnii*. *Phytochemistry.* 1988; 27(6): 1679-83.
91. Meireles LA, Guedes AC, Malcata FX. Lipid class composition of the microalga *Pavlova lutheri*: Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Jour J Agric Food Chem.* 2003; 51(8): 2237-41.
92. Hauvermale A, Kuner J, Rosenzweig B, Guerra D, Diltz S, Metz JG. Fatty acid production in *Schizochytrium* sp.: Involvement of a polyunsaturated fatty acid synthase and a type I fatty acid synthase. *Lipids.* 2006; 41(8): 739-47.
93. Hinzpeter B, Schene IC, Masson L. Alternativas biotecnológicas para la producción de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3. *Grasas y Aceites.* 2006; 57(3): 336-42.
94. Iglesias-Rodríguez MD, Buitenhuis ET, Raven JA, Schofield O, Poulton AJ, Gibbs S, et al. Response to Comment on "Phytoplankton Calcification in a High-CO<sub>2</sub> World". *Science.* 2008; 322(5907).
95. Wollenberger L, Breitholtz M, Ole Kusk K, Bengtsson BE. Inhibition of larval development of the marine copepod *Acartia tonsa* by four synthetic musk substances. *Sci Total Environ.* 2003; 305(1-3): 53-64.
96. Goldstein S. Zoospore marine fungi (Thraustochytriaceae and Dermocystidiaceae). *Annu Rev Microbiol* 1973; 27: 13-26.
97. Yang HL, Lu CK, Chen SF, Chen YM, Chen YM. Isolation and characterization of Taiwanese heterotrophic microalgae: screening of strains for docosahexaenoic acid (DHA) production. *Mar Biotechnol.* (NY) 2010; 12(2): 173-85.
98. Abril R, Garrett J, Zeller SG, Sander WJ, Mast RW. Safety assessment of DHA-rich microalgae from *Schizochytrium* sp. Part V: target animal safety/toxicity study in growing swine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003; 37(1): 73-82.
99. Hammond BG, Mayhew DA, Kier LD, Mast RW, Sander WJ. Safety assessment of DHA-rich microalgae from *Schizochytrium* sp. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002; 35(2 Pt 1): 255-65.
100. Morita E, Kumon Y, Nakahara T, Kagiwada S, Noguchi T. Docosahexaenoic acid production and lipid-body formation in *Schizochytrium limacinum* SR21. *Mar Biotechnol* (NY). 2006; 8(3): 319-27.
101. Sijtsma L, de Swaaf ME. Biotechnological production and applications of the omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004; 64(2): 146-53.
102. Nichols DS, Nichols PD, Mcmeekin TA. Polyunsaturated Fatty-Acids in Antarctic Bacteria. *Antarctic Sci.* 1993; 5(2): 149-60.
103. Skerratt JH, Bowman JP, Nichols PD. *Shewanella olleyana* sp nov., a marine species isolated from a temperate estuary which produces high levels of polyunsaturated fatty acids. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002; 52: 2101-6.
104. Yazawa K. Production of eicosapentaenoic acid from marine bacteria. *Lipids.* 1996; 31: S297-S300.
105. Yu R, Yamada A, Watanabe K, Yazawa K, Takeyama H, Matsunaga T, et al. Production of eicosapentaenoic acid by a recombinant marine cyanobacterium, *Synechococcus* sp. *Lipids.* 2000; 35(10): 1061-4.
106. Certik M, Shimizu S. Biosynthesis and regulation of microbial polyunsaturated fatty acid production. *J Biosci Bioeng.* 1999; 87(1): 1-14.
107. Jang HD, Lin YY, Yang SS. Polyunsaturated fatty acid production with *Mortierella alpina* by solid substrate fermentation. *Bot Bull Acad Sin.* 2000; 41(1): 41-8.
108. Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc.* 2006; 65(1): 42-50.
109. Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TAB, Allen NE, Key TJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(2): 327-34.
110. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102(11): 1621-1630.
111. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab.* 1999; 43(2): 127-130.
112. Conquer JA, Holub BJ. Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects. *J Nutr.* 1996; 126(12): 3032-3039.
113. Sanders TA, Gleason K, Griffin B, Miller GJ. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6n-3) and docosapentaenoic acid (22 : 5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. *Br J Nutr.* 2006; 95(3): 525-531.
114. Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24: 597-615.