

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Efecto del omega-3 en la prevención y el tratamiento del daño cerebral causado por el alcohol

Egilea / Autor:

Juan Felipe Lenis Gómez

Zuzendaria / Director/a:

Pedro Rolando Grandes Moreno

Zuzendarikide/ Codirector/a:

Inmaculada Gerrikagoitia Marina

© 2023, Juan Felipe Lenis Gomez

## RESUMEN

El alcohol es la droga más consumida en el mundo, siendo según la Organización Mundial de la Salud, responsable de algo más del 5% del total de las enfermedades, ya que causa daño severo en múltiples órganos, aparatos y sistemas de hombres y mujeres adultos. Así mismo, el consumo de alcohol durante el embarazo provoca malformaciones congénitas y defectos persistentes en los recién nacidos. Durante la adolescencia, tiene efectos perjudiciales de larga duración sobre todo en el cerebro. La corteza cerebral, el sistema límbico y el cerebelo son especialmente vulnerables al daño neurotóxico del alcohol durante las etapas tempranas de la vida. Por todo ello, es fundamental entender las consecuencias de la ingesta de alcohol, así como conocer los métodos disponibles y desarrollar otros nuevos, con el fin de superar sus efectos perniciosos, o al menos reducirlos, a través de intervenciones terapéuticas.

El cerebro está compuesto principalmente de lípidos, principalmente el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), un ácido graso poliinsaturado omega-3 (n-3) de cadena larga; el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) y, en menor cantidad, por el omega-6 (n-6) ácido araquidónico (AA). El contenido de DHA varía entre regiones cerebrales, así como entre neuronas y células gliales. El DHA es fundamental en el mantenimiento de la estructura de las membranas celulares. Interviene en las funciones de proteínas asociadas a las membranas, así como en la señalización celular, expresión génica o producción de lípidos, además de tener potentes efectos antiinflamatorios.

Debido a que el alcohol disminuye los niveles de omega-3 a través de diferentes mecanismos, pensamos que es oportuno conocer si la suplementación con omega-3 impacta positivamente sobre las alteraciones causadas por el alcohol. Por tanto, el objetivo de este TFG es revisar el estado del arte de los efectos de los omega-3 sobre el daño cerebral provocado por la ingesta abusiva de alcohol.

Los omega-3 son beneficiosos en diversas patologías que afectan al cerebro, como el alcoholismo y las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Mejoran el deterioro cognitivo vinculado a la falta de plasticidad sináptica cerebral y reducen el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte neuronal. De hecho, el impacto negativo que tiene el alcohol sobre el DHA, causa una pérdida de la plasticidad sináptica en el hipocampo y la corteza prefrontal medial, dos regiones cerebrales enriquecidas con

DHA. También son necesarios unos niveles de EPA adecuados para responder ante los efectos negativos que tiene el alcohol sobre la conducta.

**Palabras clave:** alcohol, daño cerebral, recién nacidos, adolescencia, omega-3, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), plasticidad sináptica, inflamación, muerte neuronal, suplementación.

## ABSTRACT

Alcohol is the most commonly consumed drug in the world and, according with the World Health Organization, is responsible for over 5% of the total diseases, as it impairs severely many organs and systems in adult males and females. Additionally, alcohol consumption during pregnancy causes congenital abnormalities and persistent birth defects. During adolescence, it has long-lasting detrimental effects, particularly on the brain. The cerebral cortex, limbic system, and cerebellum are particularly vulnerable to the neurotoxic effects of alcohol during early stages of life. Therefore, it is crucial to understand the consequences of alcohol consumption, to identify available methods and to develop new strategies with the aim at overcoming the damage caused by alcohol, or at least to reduce it, through therapeutic interventions.

The brain is primarily composed of lipids, particularly docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3), a long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid; eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3), and, to a lesser extent, arachidonic acid (AA), an omega-6 fatty acid. DHA is crucial for maintaining the structure of cell membranes. It is involved in the functions of membrane-associated proteins as well as in cellular signaling, gene expression and lipid production. DHA has potent anti-inflammatory effects.

As alcohol decreases omega-3 levels through different mechanisms, it is appropriate to investigate whether omega-3 supplementation has positive effects on alcohol-induced disorders. Therefore, the objective of this End-of-Degree Project is to compile update information about the effects of omega-3 on brain conditions caused by the harmful use of alcohol.

The fatty acids omega-3 are beneficial in various pathologies affecting the brain like alcohol-induced damage, and neurodegenerative and psychiatric diseases. They

improve cognitive impairment associated to the loss of synaptic plasticity, and reduce oxidative stress, inflammation and neuronal death. In fact, the negative impact that alcohol has on DHA, alters synaptic plasticity in the hippocampus and medial prefrontal cortex, two brain regions enriched with DHA. Also, adequate EPA levels are necessary to provide an appropriate response to the effects of alcohol on behavior.

**Keywords:** alcohol, brain damage, newborns, adolescence, omega-3, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), synaptic plasticity, inflammation, neuronal death, supplementation.



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. ALCOHOL COMO DROGA DE ABUSO.....	1
1.2. ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3.....	2
1.2.1. BIOSÍNTESIS DEL OMEGA-3 Y DEL OMEGA-6.....	3
1.3. FUNCIONES DEL OMEGA-3.....	4
1.4. FUENTES DIETÉTICAS DEL OMEGA-3.....	4
1.5. OMEGA-3 Y EL CEREBRO.....	5
1.5.1. ENTRADA AL CEREBRO.....	6
1.5.2. METABOLISMO Y ACUMULACIÓN.....	6
1.5.3. FUNCIONES CEREBRALES.....	9
1.5.3.1. INFLAMACIÓN.....	9
1.5.3.2. PERFUSIÓN CEREBRAL.....	10
1.5.3.3. EFECTOS SINÁPTICOS.....	10
1.6. VÍA MESOLÍMBICA DOPAMINÉRGICA.....	12
1.7. NEUROINFLAMACIÓN CAUSADA POR EL ALCOHOL.....	13
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO E HIPÓTESIS.....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>14</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	15
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
5.1. BASES DEL DAÑO CEREBRAL Y ACTUACIÓN DEL OMEGA-3.....	17
5.2. MECANISMOS DE NEUROPROTECCIÓN DEL OMEGA-3.....	19
5.3. EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO.....	23
5.4. TRATAMIENTO DE LA ABSTINENCIA.....	26
5.5. ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS.....	28
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>8. BIBIOGRAFÍA.....</b>	<b>37</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ALCOHOL COMO DROGA DE ABUSO

En la actualidad, el consumo de alcohol es un problema de salud pública de gran relevancia, siendo una práctica socialmente aceptada, además de ser la droga legal de inicio por la que empiezan numerosos adolescentes y que incrementa el riesgo de involucrarse con otras drogas (1). El consumo abusivo de alcohol suele prolongarse durante muchos años, además, la mayoría de pacientes empiezan de manera precoz, cuando aún están creciendo y sus necesidades nutricionales se cubren de forma parcial. La consecuencia de esto es un daño acumulativo en el organismo que afecta a la mayoría de los órganos del cuerpo, sobre todo el hígado y el cerebro (2).

Hay que tener en cuenta que cualquier daño cerebral que se produzca conllevará la inevitable pérdida neuronal. Los daños sufridos en una fase temprana de la vida pueden compensarse, pero darán lugar a un deterioro cerebral a largo plazo en el momento en que la masa celular cerebral funcional haya disminuido hasta un nivel crítico (3).

El consumo excesivo de alcohol en atracón o el consumo crónico daña el cerebro por diferentes mecanismos, como son el aumento de la inflamación, el estrés oxidativo y la activación del circuito de estrés cerebral (4). Además, está demostrado que estos pacientes presentan déficits neurológicos que se plasman en dificultades para la resolución de problemas abstractos, pérdidas de memoria o incluso dificultades en la función motora, si bien es cierto que el conjunto de mecanismos que explican estos daños aún no están del todo establecidos. También es importante tener en cuenta que los denominados como alcohólicos sin complicaciones, es decir, aquellos con un consumo moderado mantenido, no están exentos de sufrir estas consecuencias.

En resumen, los trastornos por consumo de alcohol constituyen una de las principales causas mundiales de deterioro de la salud. A pesar de generar una gran variedad de daños en el organismo, es llamativo que el abuso crónico de alcohol, y en particular el alcoholismo de tipo compulsivo, derivan en la aparición de secuelas neuropatológicas que producen una disfunción cerebral, deterioro cognitivo y demencia (5).

## 1.2 ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

Los omega-3 forman parte de los conocidos como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA). Los PUFA son moléculas que se componen de una cadena de carbonos, con un grupo carboxilo (-COOH) en un extremo y un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) en el otro. La longitud de la cadena de carbono puede variar desde 14 hasta 24 átomos, y pueden contener uno o más dobles enlaces entre medias. Los ácidos grasos de cadena larga se clasifican en saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, según el número y la ubicación de los dobles enlaces en la cadena (6).

Tenemos varios tipos de PUFA, su diferenciación y por tanto denominación, se hace indicando el número de carbonos y el sitio donde se encuentra el doble enlace. En concreto, las grasas que tienen una doble conexión entre los carbonos 3 y 4 a partir del grupo metilo, se denominan omega-3; las grasas que tienen una relación entre los carbonos 6 y 7, son omega-6 y las que tienen una relación entre los carbonos 9 y 10, son omega-9.

De este modo, los tres ácidos grasos omega-3 principales (**Figura 1**) son el ácido alfa-linolénico (ALA, 18:3), EPA (20:5) y DHA (22:6).

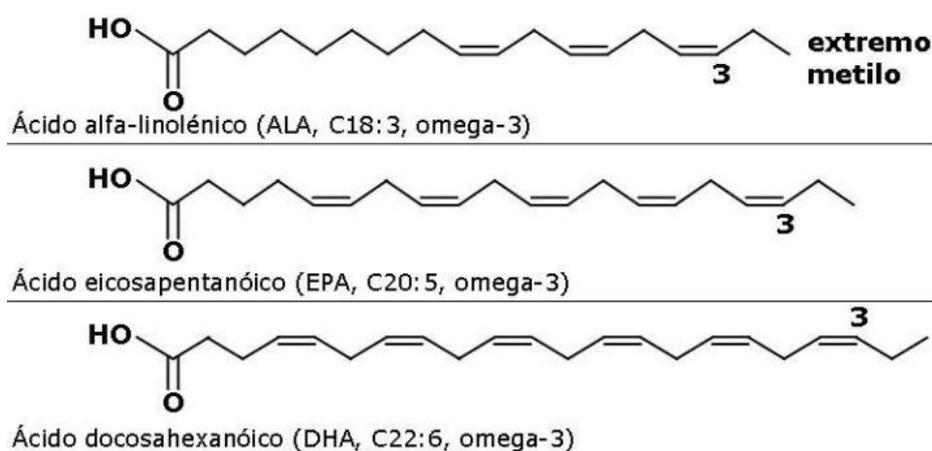


Figura 1. Estructura química de los principales omega-3, ALA, EPA y DHA (6 modificado).

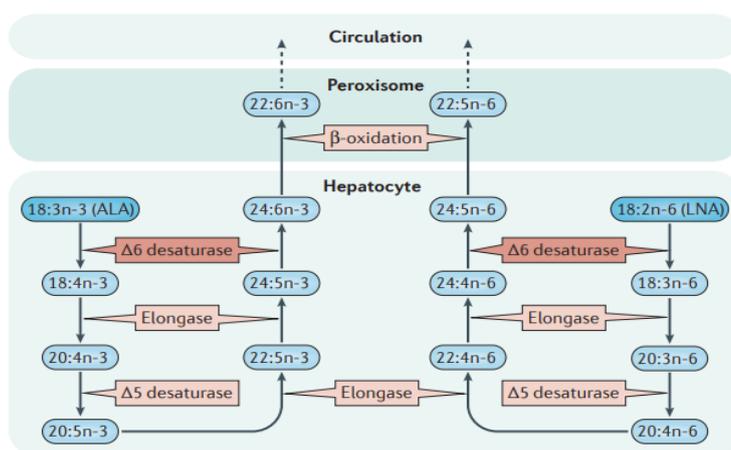
Los PUFA tienen actividades funcionales importantes en el organismo como componentes de los fosfolípidos de membrana y como moléculas de señalización en todos los tejidos, incluido el cerebro.

### 1.2.1 Biosíntesis de omega-3 y el omega-6

El cuerpo humano tiene una capacidad limitada para generar ácidos grasos omega-3 debido a que carece de la enzima necesaria para sintetizarlos a partir de cero. En particular, el DHA y el EPA, que son los principales ácidos grasos omega-3 que se encuentran en los tejidos del cuerpo, son de difícil síntesis endógena. Sin embargo, pueden ser formados por ciertos organismos, incluyendo microalgas y algunos organismos marinos.

El ALA es el único ácido graso omega-3 que los humanos pueden sintetizar en pequeñas cantidades a partir de precursores en la dieta, pero su conversión en EPA y DHA es ineficiente. Por lo tanto, la ingesta de EPA y DHA a través de la dieta o suplementos es esencial para satisfacer las necesidades del organismo en cuanto a estos ácidos grasos esenciales (6).

Su biosíntesis sigue la siguiente vía (**Figura 2**): el ácido graso poliinsaturado,  $\alpha$ -linolénico (ALA; 18:3n-3) y el ácido linoleico (LNA; 18:2n-6) pueden desaturarse, esto implica la adición de un doble enlace y, por ende, ampliar su cadena para convertirse en PUFA de cadena más larga. Esto se lleva a cabo mediante diferentes reacciones de elongación y desaturación. Tanto los PUFA n-3, como los PUFA n-6 comparten las mismas enzimas, entre ellas la delta-5 desaturasa y la delta-6 desaturasa, y compiten así por su desaturación y elongación. Los PUFA sintetizados, incluidos el DHA y el ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5n-6), pero también el AA (20:4n-6), pueden exportarse a la sangre en forma de lipoproteínas (7).



**Figura 2. Síntesis de PUFA en el hígado.** En el hígado, el PUFA n-3  $\alpha$ -linolénico (ALA; 18:3n-3) y el PUFA n-6 ácido linoleico (LNA; 18:2n-6) pueden desaturarse y alargarse para convertirse en PUFAs de cadena más larga (7).

### 1.3 FUNCIONES DE OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 son sustancias químicas presentes en los alimentos que participan en la función energética, estructural y reguladora de las células.

Como una de sus funciones principales, se encuentra el ser uno de los componentes importantes de las membranas que rodean cada célula del organismo. Los ácidos grasos de cadena larga se organizan en una bicapa lipídica, en la que los grupos hidrófobos de los ácidos grasos se orientan hacia el interior de la bicapa y los grupos hidrófilos se orientan hacia el exterior. Esta organización es esencial para la integridad y la funcionalidad de las membranas celulares (7).

Además, los ácidos grasos de cadena larga también son utilizados como sustratos energéticos, siendo oxidados en la mitocondria para producir energía celular en forma de ATP. Los omega-3 tienen muchas funciones en el corazón, los vasos sanguíneos, los pulmones, el sistema inmunitario y el sistema endocrino (8).

Dentro de la serie de los omega-3, los más importantes en nuestra dieta son el ácido EPA y el DHA. Es remarcable que las concentraciones de DHA son especialmente altas en regiones concretas como la retina, los espermatozoides y el cerebro.

Una de sus principales funciones son:

- **EPA:** es un ácido graso básico para la regulación de la funcionalidad cerebral, como una correcta señalización celular y un riego sanguíneo neuronal adecuado. Además, también contribuye en el desarrollo óptimo del cerebro y la vista, y la síntesis de las prostaglandinas. Puede convertirse fácilmente en DHA si es necesario.
- **DHA:** es un ácido graso estructural, pues forma parte de las membranas celulares y es también importante para el desarrollo visual durante la gestación y la primera infancia (6,7).

### 1.4 FUENTES DIETÉTICAS DE OMEGA 3

Es importante recalcar que el cuerpo humano es incapaz de sintetizar todos estos PUFA omega-3, por tanto, estos tendrán que ser consumidos en la dieta.

Los omega-3 se encuentran exclusivamente en organismos acuáticos y se originan principalmente en el hígado de pescados blancos magros como el bacalao, el cuerpo de pescados grasos como la caballa, la lacha y el salmón, y la grasa de mamíferos marinos como las focas y ballenas. Los principales PUFA omega-3 de fuentes marinas son EPA y DHA, y el DPA está presente en niveles bastante bajos en la mayoría de los aceites de pescado (9).

La principal fuente de ALA son las plantas, concentradas principalmente en algunas semillas y nueces y en algunos aceites vegetales. Se sabe que los aceites de linaza, semillas de chía y nueces son buenas fuentes de ALA, mientras que los aceites de cártamo, girasol, maíz y soja son ricos en ácido linoleico. El aceite de linaza contiene una gran cantidad de ALA (49,2 g/100 g) y otras fuentes de ALA son los aceites de nuez, canola y soja, mientras que los aceites de salmón, sardina y arenque contienen cantidades relativamente altas de EPA y DHA.

A pesar de que EPA y DHA se pueden sintetizar en el cuerpo humano usando ALA como precursor, la bioconversión de ALA a EPA y DHA es limitada; por lo tanto, requerimos una ingesta dietética adecuada (10).

Por lo tanto, a modo de resumen las principales **fuentes de omega-3** serían:

- Pescado y mariscos: en especial, pescados grasos de agua fría, como salmón, caballa, atún, arenques y sardinas.
- Nueces y semillas: como semillas de linaza, de chía y nueces negras.
- Aceites de plantas: como aceite de linaza, aceite de soja y aceite de canola.
- Alimentos fortificados: como ciertas marcas de huevos, yogurt, jugos, leche, bebidas de soja (soya) y fórmula infantil.

## **1.5 OMEGA-3 Y EL CEREBRO**

En el cerebro, los ácidos grasos poliinsaturados regulan tanto la estructura como la función de las neuronas, las células gliales y las células endoteliales.

En la última década ha habido grandes avances en nuestra comprensión del metabolismo cerebral de los PUFA, tanto en condiciones normales como patológicas. De este modo, se han identificado y caracterizado los mecanismos por los que los

PUFA entran en el cerebro y se regulan en él, así como una serie de nuevas moléculas de señalización derivadas de los mismos. Además, se ha descrito que los PUFA tienen un papel importante en la supervivencia neuronal, la neurogénesis, la función sináptica y la regulación de la inflamación cerebral (11).

### **1.5.1 Entrada al cerebro**

Los ácidos grasos que entran en el cerebro pueden presentarse de varias formas en el plasma, incluidas las lipoproteínas, los lipofosfolípidos o los ácidos grasos no esterificados. Tanto el ARA como el DHA representan algo más del 10% del total de ácidos grasos de los fosfolípidos cerebrales, por lo que tienen una importancia elevada, lo que hace que haya un constante aporte de PUFA de la sangre al cerebro.

La entrada del omega-3 en el cerebro es un proceso complejo que implica el transporte a través de la barrera hematoencefálica, una estructura altamente selectiva que protege el cerebro de la exposición a sustancias tóxicas y patógenos, pero también limita el acceso de nutrientes y otros compuestos esenciales al cerebro. La entrada se lleva a cabo por medio de proteínas transportadoras específicas. De tal modo, los omega-3 son transportados por estas proteínas y se incorporan a las células cerebrales. Una vez dentro de las células cerebrales, son utilizados para la síntesis de compuestos importantes para la función cerebral, como los fosfolípidos (7).

### **1.5.2 Metabolismo y acumulación**

Teniendo en cuenta la dependencia dietética del cerebro de los PUFA de cadena larga, la captación cerebral eficaz de los PUFA derivados del plasma desempeña un papel esencial en la acumulación y el mantenimiento de sus niveles cerebrales. Es decir, se debe tener claro que la concentración cerebral de PUFA de cadena larga depende en gran medida de su suministro dietético, y en menor, de la síntesis periférica en el hígado a partir de ácidos grasos esenciales precursores.

Por lo tanto, el tipo de ácido graso que ingerimos en la dieta habitual va a ejercer una gran influencia sobre el perfil lipídico de las membranas celulares, influyendo en su

estructura y función y provocando una alteración en la composición de los lípidos de la membrana que puede alterar las funciones de las mismas por falta de fluidez (12).

Al entrar en el cerebro, la mayoría de los PUFA, especialmente el DHA y el ARA, son activados por la enzima ACSL19 (acyl-CoA synthetase long chain family member 19) y esterificados en las membranas fosfolípicas. La esterificación implica la adición de un grupo acilo, que en este caso es un grupo Co-A, al ácido graso para formar un éster de acil-CoA. Luego, el DHA-Co-A se incorpora en los lisofosfatidos o lisofosfolípidos en la posición sn-2 mediante las lisofosfatido aciltransferasas, que transfieren el grupo acilo del Co-A al lisofosfolípido para formar un fosfolípido completo (**Figura 3**).

Tras la esterificación a la membrana plasmática de fosfolípidos, los ácidos grasos en la posición sn-1 pueden ser desesterificados y liberados de la membrana por la fosfolipasa A1 (PLA1), mientras que los ácidos grasos en la posición sn-2 (como ARA y DHA) son desesterificados por la fosfolipasa A selectiva 2 (PLA2) (7,13).

Tras la hidrólisis llevada a cabo por la PLA2, el DHA y el AA se liberan de los glucofosfolípidos y participan en la transducción de señales o en el reciclaje de lípidos. La mayoría de los ácidos grasos liberados se reesterificarán en fosfolípidos para mantener la estabilidad de la membrana. El resto será beta-oxidado o catalizado por enzimas citosólicas que producirán eicosanoides, como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, resolvinas entre otros. Profundizando en esto, el AA se escinde preferentemente de los fosfolípidos en el cerebro tanto por la fosfolipasa A2 citosólica (cPLA 2) como por la fosfolipasa A2 secretora (sPLA 2). Una parte del AA liberado puede ser metabolizado por enzimas citosólicas como las ciclooxigenasas (COX) y las lipoxigenasas (LOX) para formar eicosanoides, que incluyen una variedad de mediadores de la actividad celular, como las prostaglandinas, los leucotrienos y las lipoxinas. La mayoría de los metabolitos derivados de AA tienen funciones proinflamatorias, aunque el AA contribuye a los mediadores con una amplia gama de funciones en la señalización, la memoria y la modulación del aprendizaje (13).

El DHA se escinde de los fosfolípidos por la fosfolipasa A independiente del calcio selectiva de DHA inducible 2 (iPLA 2). Una vez desesterificado, el DHA actúa como

ligando de una variedad de receptores, como el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), el receptor retinoide X (RXR) y los receptores tipo toll (TLR), además de ser metabolizado por COX y LOX para formar docosanoides como las resolvinas, protectinas, maresinas y neuroprotectina D1 (NPD1), moléculas neuroprotectoras. El DHA también tiene la capacidad de inhibir TLR4, un importante factor proinflamatorio, y varios receptores nucleares iniciadores del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de la respuesta antiinflamatoria mediada por células B activadas (Nf- $\kappa$ B).

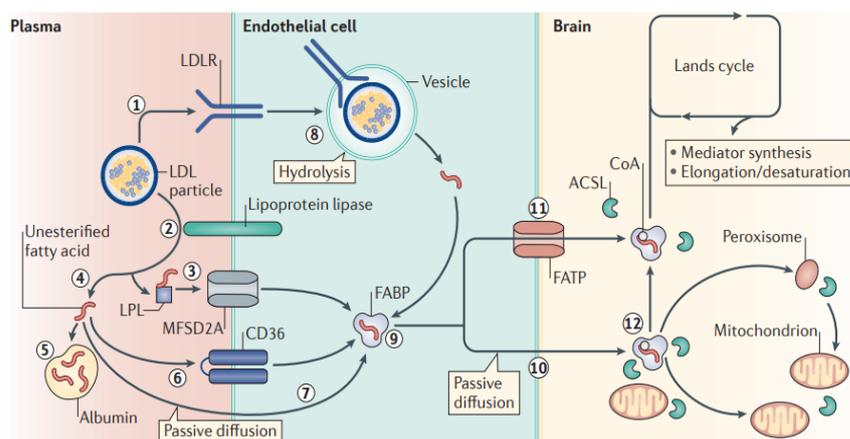


Figura 3. Vía de entrada y metabolismo de PUFAs en el cerebro (7).

El cerebro es uno de los órganos más enriquecidos con PUFA de cadena larga, especialmente DHA. A pesar de su abundancia, las neuronas y las células gliales no pueden realizar la desaturación de ácidos grasos, necesaria para la síntesis de DHA y otros PUFA a partir de sus precursores. En cambio, las células endoteliales microvasculares del cerebro proporcionan una cantidad sustancial de productos de elongación/desaturación de precursores de 18 carbonos a las neuronas. Estas células producen predominantemente AA (n-6) y EPA (n-3) de 20 carbonos a partir de sus correspondientes precursores; y los astrocitos completan su conversión en DPA (n-6) y DHA (n-3) de 22 carbonos, respectivamente.

El DHA y el AA liberados por los astrocitos son absorbidos rápidamente por las neuronas e incorporados a los fosfolípidos de las membranas plasmáticas como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, la tasa de conversión in situ de DHA y AA es

muy baja en el cerebro debido a la rápida betaoxidación de ALA y LNA a su entrada, y por este motivo no van a ser la principal fuente de PUFA (14).

El DHA se enriquece principalmente en el cerebro y es esencial para la función neurológica normal, se encuentra principalmente en las fracciones de fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilserina (PS), y la PE y la fosfatidilcolina (PC), constituyendo las principales fracciones de fosfolípidos de la membrana neuronal.

### 1.5.3 Funciones cerebrales

Los PUFA son esenciales en el sistema nervioso central (SNC), cumpliendo numerosas funciones de gran relevancia particularmente en las células neuronales, ya sea como precursores para la síntesis de lípidos de membrana o como mediadores antioxidantes que mantienen la homeostasis celular.

#### 1.5.3.1 Inflamación

Hay que tener en cuenta que las dos clases de ácidos grasos que hemos comentado, omega 3 y omega 6, tienen funciones fisiológicas opuestas:

Los **omega-3** suprimen la síntesis de las citocinas IL-1 e IL-6 al aumentar la IL-2, es decir, tienen una importante acción antiinflamatoria. Dan lugar a la serie 3 de los prostanoídes, prostaglandina I<sub>3</sub> (PGI<sub>3</sub>), y la serie 5 de leucotrienos (LTB<sub>5</sub>), productos beneficiosos para la salud. Además, se encuentran relacionados con el funcionamiento de algunos neurotransmisores. Estos neurotransmisores están estrechamente relacionados con la dependencia del alcohol.

Los **omega-6** por su parte, hace todo lo contrario, ya que aumentan la producción de citocinas a través de AA por el incremento de la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El AA da lugar a la serie 2 de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), tromboxanos (TXA<sub>2</sub>) y la serie 4 de leucotrienos (LTB<sub>4</sub>). Los PUFA de la serie omega-6 están relacionados con la homeostasis, el dolor, la inflamación y la génesis de tumores, condiciones estrechamente relacionadas con las prostaglandinas (15).

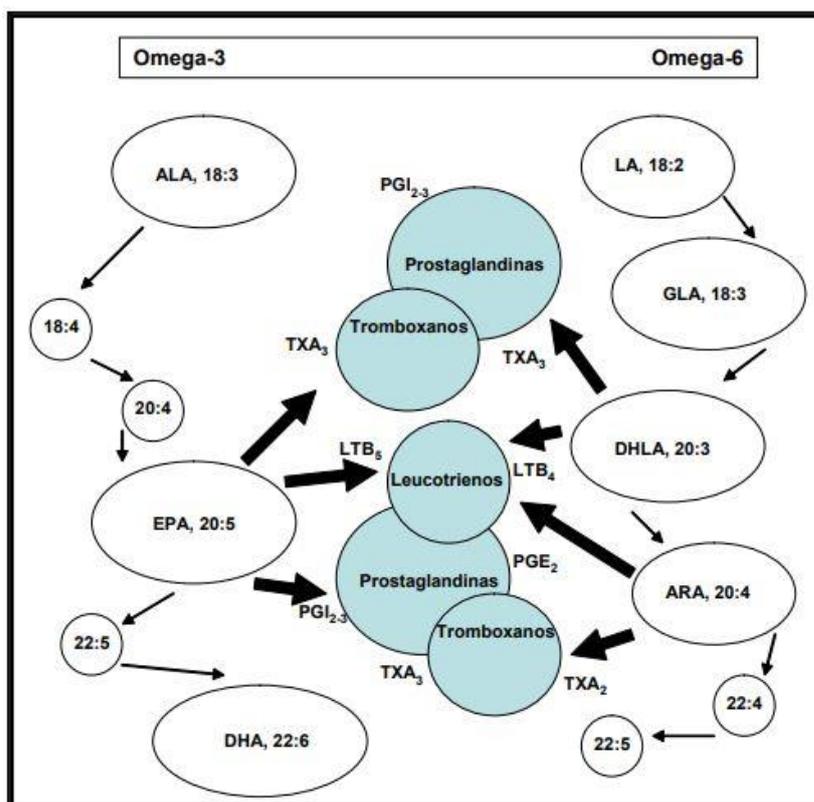


Figura 4. Metabolismo de los PUFA y sus productos finales asociados con la salud (6).

### 1.5.3.2 Perfusión cerebral

Es evidente que la función cerebral no sólo depende de la estructura del cerebro, sino también de una correcta perfusión. El cerebro utiliza alrededor del 20% de la sangre bombeada por el corazón. La perfusión cerebral se distribuye por arterias y arteriolas, que están moduladas por moléculas vasoactivas, algunas de ellas derivadas del EPA, y otras derivadas del DHA. Por lo tanto, un mayor índice de omega-3 se relacionará con un mayor flujo sanguíneo cerebral regional, disminuyendo así el riesgo de ictus hemorrágicos y de embolismo (16).

### 1.5.3.3 Efectos sinápticos

Debemos destacar la importancia de su papel en la sinapsis, y es que los PUFA también pueden influir en la función cerebral a través de la modulación del sistema endocannabinoide.

### *¿Qué son los endocannabinoides?*

Los endocannabinoides son lípidos de señalización producidos a partir de PUFA presentes en los fosfolípidos de la membrana celular neuronal.

### *¿Qué función tienen los endocannabinoides?*

Los endocannabinoides son importantes reguladores de la función sináptica; suprimen la liberación de neurotransmisores (glutamato, GABA, neurotransmisores monoamínicos, opioides y acetilcolina) actuando como mensajeros retrógrados en los receptores CB1 presinápticos. El consumo de alcohol puede afectar negativamente el sistema endocannabinoide, alterando la expresión de los receptores y la producción de neurotransmisores.

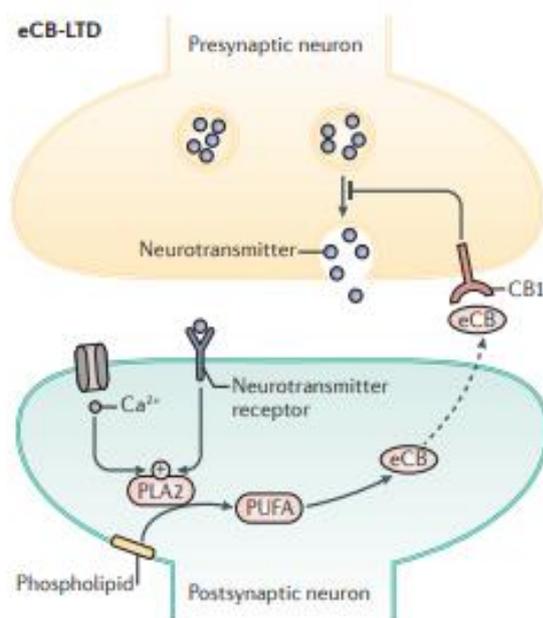


Figura 5. PUFA influenciando la plasticidad sináptica mediada por el sistema endocannabinoide (7).

### **Funcionamiento (Figura 5):**

- Los PUFA son liberados de la membrana postsináptica por la PLA2 en respuesta a la actividad neuronal.
- Los endocannabinoides se liberan y se unen al receptor CB1 en la neurona presináptica.

- La activación del CB1 provoca la inhibición de la liberación de neurotransmisores y, por tanto de la actividad sináptica.
- La señalización endocannabinoide retrógrada interviene en formas de plasticidad sináptica a corto plazo y en formas presinápticas de depresión a largo plazo (LTD), tanto en sinapsis excitadoras como inhibitoras (17).

### Importancia

En el cerebro, la señalización endocannabinoide a través del receptor CB1 en la vía mesolímbica dopaminérgica media la recompensa de drogas, como el alcohol, mientras que la señalización de CB1 en el cuerpo estriado dorsolateral se ha implicado en el comportamiento compulsivo habitual de búsqueda de alcohol. Por lo tanto, al bloquear estas vías se podría ayudar a mitigar los efectos del consumo y ayudar en el proceso de abstinencia.

### 1.6 VÍA MESOLÍMBICA DOPAMINÉRGICA

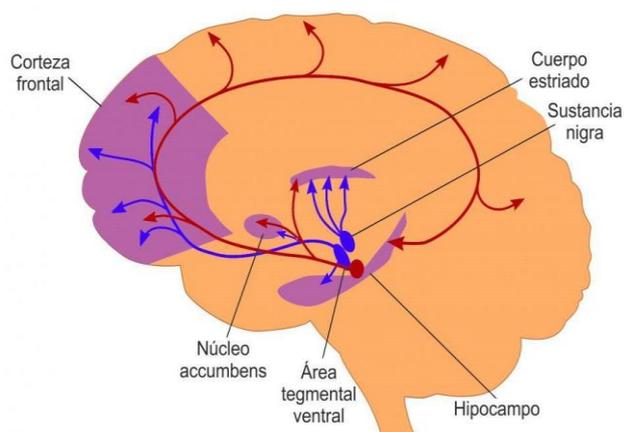


Figura 6. Representación de la vía mesolímbica (18).

El sistema mesolímbico dopaminérgico, también conocido como sistema de recompensa, es una vía que como se observa de forma gráfica en la **Figura 6**, conecta diferentes regiones del cerebro como el mesencéfalo con el sistema límbico, comenzando desde el área tegmental ventral y finalizando en el núcleo accumbens. Conectándose así mismo con otras estructuras tales como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala.

Esta vía se encuentra asociada con la modulación de las respuestas de la conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivación, y es una de las principales causas de adicción a drogas como el alcohol (18). El proceso de desarrollo de una adicción se ha visto que está muy relacionado con la activación ya sea directa o indirecta de la vía mesolímbica dopaminérgica (VDM). Con el consumo de drogas, una liberación mucho más grande y prolongada de dopamina se produce en la VDM, que con los estímulos normales. Esto conlleva que los estímulos relacionados con las drogas adquieran posteriormente una importancia anormalmente fuerte. Esta motivación excesiva, por lo tanto, promueve la búsqueda y el uso compulsivo de drogas, como el alcohol. El cerebro de estas personas está convencido de que el consumo de drogas y sus asociaciones son necesarios para la supervivencia y todo lo demás se vuelve secundario, es entonces donde nacen las adicciones (19).

### **1.7 NEUROINFLAMACIÓN CAUSADA POR EL ALCOHOL**

Entre los mecanismos moleculares de la neurotoxicidad del alcohol se han señalado el estrés oxidativo (aumento de la producción de radicales libres), el incremento de la excitotoxicidad y la menor respuesta a factores tróficos. Sin embargo, evidencias recientes demuestran que el abuso de alcohol causa inflamación en el cerebro, siendo esta inflamación un factor muy importante en la producción de los cambios anatómicos cerebrales observados en las personas que abusan del alcohol, tales como reducción en la sustancia blanca, alteraciones en las fibras de mielina y daño neuronal, efectos que se asocian con disfunciones cognitivas y de conducta.

Las nuevas evidencias indican que el alcohol activa el receptor del sistema inmunitario innato TLR4 en células gliales (microglía y astrocitos). Ello desencadena la activación de quinasas y de factores de transcripción (NFκB, AP-1) que inducen la producción y liberación de mediadores inflamatorios (IL-1β, TNFα, IL-6, iNOS, COX-2), causando daño inflamatorio e incluso muerte neuronal. Además, dicha inflamación astrogliar del cerebro debido a los atracones de alcohol podría promover la neuroinflamación instigada por fosfolípidos, produciendo un aumento de la actividad de la PLA2, en concreto cPLA2 y sPLA2 que liberan cantidades excesivas de AA de los fosfolípidos

de la membrana, disminuyendo por su parte los niveles de DHA de estos pacientes alcohólicos (20).

Es por todo lo anterior que es crucial el conocimiento de los cambios de los ácidos grasos cerebrales, en concreto de los PUFA, debidos al consumo de alcohol, ya que son esenciales para comprender los daños cerebrales causados, así como la neurofisiología de la tolerancia y/o dependencia del alcohol (signos de abstinencia, ansiedad, convulsiones) e incluso para ser estudiados como un futuro posible tratamiento debido a su efecto neuroprotector.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO E HIPÓTESIS**

Pensamos que es oportuno conocer si la suplementación con omega-3 tiene un efecto positivo sobre el daño causado por el alcohol, por las siguientes razones:

Los omega-3 son PUFA que se acumulan en las membranas celulares, mejoran la plasticidad sináptica en modelos traslacionales de enfermedad, restauran los niveles del anti-oxidante celular glutatión y rescatan la pérdida de LTP causada por la exposición a alcohol prenatal. Actúan a través de la disminución del estrés oxidativo y de la apoptosis, así como del aumento de la fluidez de membranas.

Por lo tanto, debido a que hay una disminución de los niveles de omega-3 por la ingesta de alcohol a través de diferentes mecanismos, hipotetizamos que 1) la pérdida de plasticidad sináptica mediada por cannabinoides y su receptor CB1, y 2) los déficits de memoria que hemos observado en la edad adulta en nuestro modelo de ratón de ingesta excesiva de alcohol (atracción, botellón o “binge drinking”) durante la adolescencia, que tenemos establecido en el laboratorio (40,41,42), pueden ser recuperarse con una dieta enriquecida en omega-3.

## **3. OBJETIVO**

El objetivo de este TFG es revisar el estado del arte de los efectos de los omega-3 sobre el daño cerebral causado por la ingesta de alcohol.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Esta revisión se realizó siguiendo la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (ver **Figura 7**).

### **4.1 Estrategia de búsqueda**

Para identificar los estudios relacionados con el efecto de los omega-3 en la prevención y el tratamiento del daño cerebral causado por el alcohol, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en diversas bases de datos: Pubmed, Cochrane Library y ClinicalKey. La estrategia de búsqueda primaria fue la siguiente:

He utilizado los siguientes términos solos o en combinación: “Brain” “Alcohol”, “Omega-3”, “DHA”, “Brain damage”, “Neuroinflammation”, “PUFA”, “PLA2”, “Neuroprotection”, “Fatty acids”, “Alcohol abuse”, “Synaptamide”, “Treatment”, “Neurological disorders”, “Brain function”, “Oxidative stress”.

Los artículos fueron seleccionados en un proceso de dos pasos: se evaluaron los títulos y los resúmenes para evaluar si estaban de acuerdo con el tema de esta revisión. El segundo paso incluyó evaluaciones de texto completo y extracciones de datos. Limité la búsqueda a artículos publicados en los últimos 20 años tanto en español como en inglés, pero no apliqué limitaciones en cuanto a la región del estudio. Asimismo, verifiqué las listas de referencias de los artículos seleccionados para identificar otras publicaciones relevantes.

### **4.2 Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron artículos originales que evaluaran los efectos de los omega-3 en relación con el abuso de consumo de alcohol, así como en relación a diferentes enfermedades neurológicas (Parkinson, Alzheimer, depresión). Para ello, se consideraron todos los ensayos clínicos y estudios experimentales en los que los omega-3 fueron la intervención (variable independiente) y cualquier tipo de medida relacionada con la dependencia alcohólica fuese el resultado (variable dependiente).

Se excluyeron todos los artículos que relacionaban el omega-3 con otro órgano que no fuese el cerebro ni sus patologías, además de todos aquellos publicados antes de 2003. Los diseños de estudio que no cumplieron con estos parámetros, así como los artículos para los que no pude encontrar el texto completo fueron también excluidos. Finalmente, tras aplicar estos criterios nos quedamos con **61 artículos**, incluyendo revisiones, artículos de revistas científicas, ensayos clínicos y capítulos de libros.

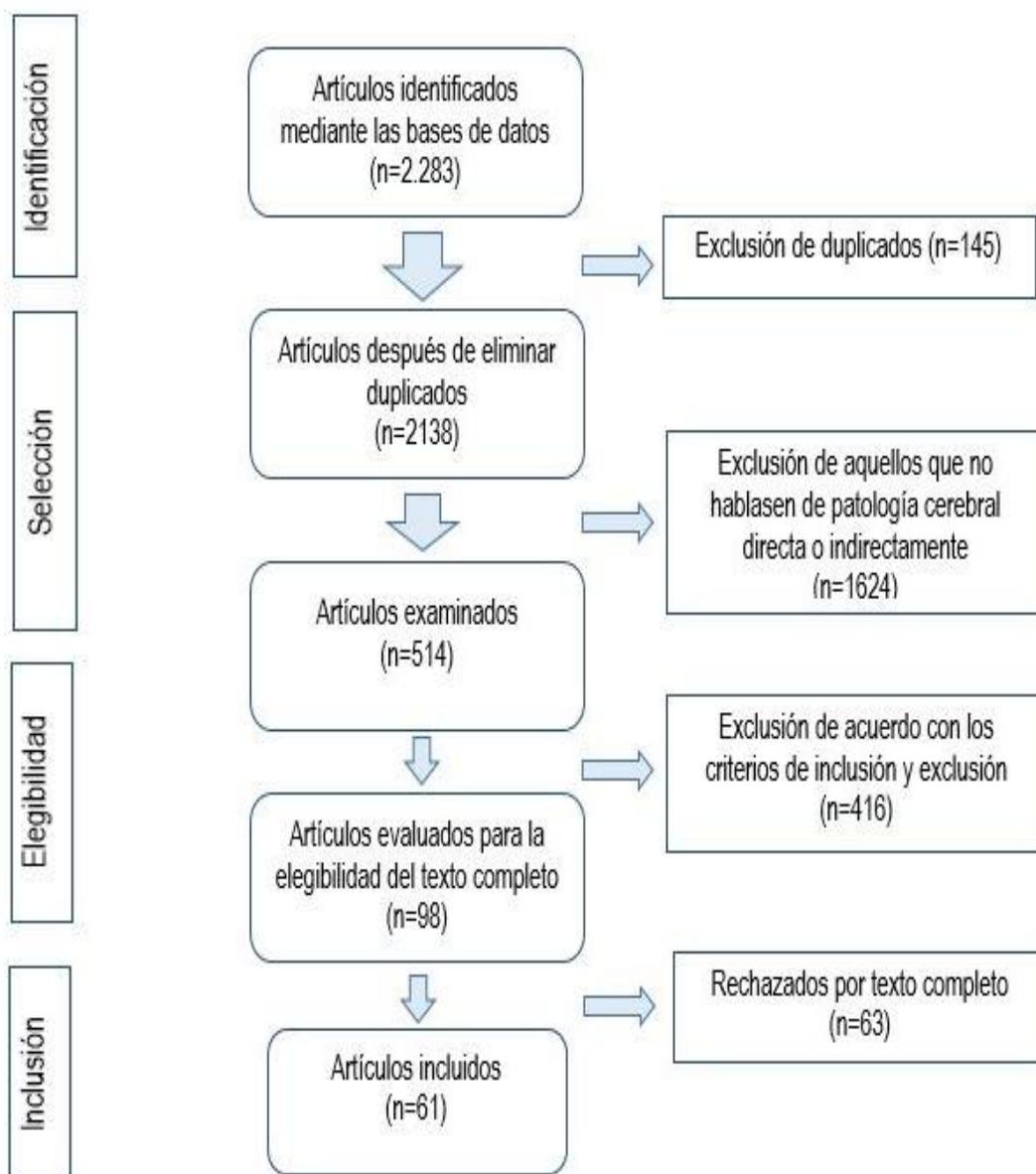


Figura 7. Proceso de selección de artículos incluidos en la revisión.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 BASES DEL DAÑO CEREBRAL Y ACTUACIÓN DE OMEGA-3**

Los estudios revisados han investigado la relación entre la exposición crónica a alcohol y la neuroinflamación, la neurodegeneración y los cambios en los niveles de enzimas como la PLA2 y el poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), así como la posible protección contra estos efectos mediante la administración de DHA. Si bien es de sobra conocido que el abuso de alcohol se asocia con alteraciones en diversos sistemas neuronales, también es cierto que este tema ha sido materia de estudio durante muchos años con el objetivo de comprender de manera completa los mecanismos moleculares y celulares subyacentes al alcoholismo.

Según la revisión realizada por Moonat et al (21), los efectos nocivos del alcohol en el cerebro son el resultado de múltiples mecanismos, incluyendo la excitotoxicidad, la neuroinflamación y la alteración de la plasticidad sináptica. Sin embargo, cada vez hay más evidencia que sugiere que la neuroinflamación puede ser el principal factor de daño cerebral inducido por el alcohol. Los resultados de múltiples estudios avalan esta afirmación, indicando que el consumo excesivo de alcohol provoca inflamación del sistema nervioso y neurodegeneración en el cerebro.

De este modo, según Schreiber et al. (22) en 2021, se confirma que la inflamación astrogliar del cerebro debido a los atracones de alcohol promueve la neuroinflamación instigada por fosfolípidos, mediante un aumento de la actividad de la PLA2, que libera una gran cantidad de AA de las membranas celulares. El AA puede producir especies reactivas de oxígeno (ROS) y compuestos llamados eicosanoides que pueden causar daño celular.

Las familias específicas de PLA2 conocidas por movilizar AA durante las lesiones cerebrales y el estrés neuroinflamatorio fueron el foco de los principales estudios revisados. Se examinaron la PLA2 dependiente de calcio citosólica (cPLA2), y en particular la isoforma cPLA2 IVA y las pequeñas enzimas PLA2 secretadas (sPLA2) que durante los últimos años han ganado interés en los modelos neuroinflamatorios. Además, se estudiaron las isoformas PLA2 independientes de calcio (iPLA2), que

tienen funciones totalmente opuestas a las anteriores ya que cumplen un papel homeostático en el cerebro, así como su importancia en la renovación del DHA (22). Es importante tener en cuenta que existe una relación inversa de las isoformas de esta enzima, por lo que al reducir el alcohol los niveles de iPLA2, las otras isoformas se encontrarán elevadas. Esa reducción evitara la función antioxidante de iPLA2, ya que no podrá suprimir la peroxidación lipídica, disminuyendo la renovación de DHA en los fosfolípidos de las membranas neuronales. Todo ello en conjunto genera una menor neuroprotección endógena (23).

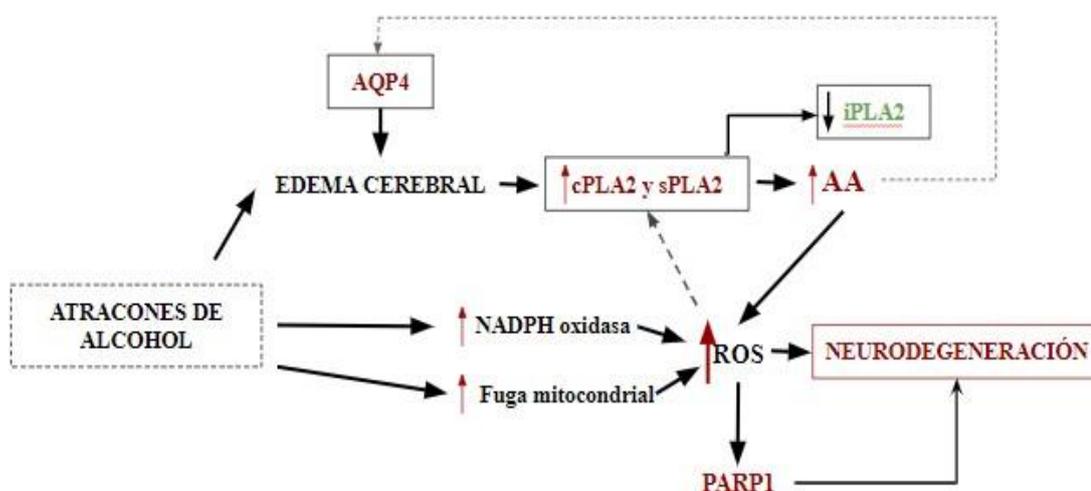


Figura 8. Mecanismos de neurodegeneración y neuroinflamación en los atracones de alcohol (creación propia).

Como se observa en la **Figura 8**, se sabe que los atracones de alcohol producen edema neuroglial que aumenta la actividad de las isoformas de PLA2 proinflamatorias, lo cual provoca un exceso de movilización de AA y estrés oxidativo. De manera similar a la retroalimentación positiva, el AA liberado en exceso puede instigar potencialmente más edema cerebral, elevando los niveles de acuaporina 4 (AQP4) (22-27).

La AQP4 es la principal proteína de canal de agua del cerebro de los mamíferos, que se expresa de forma constitutiva en gran parte de la astrogliá. Su regulación al alza subyace en la aparición de edema citotóxico (celular) en el SNC, asociado con diversos factores como traumatismos o, en este caso, tóxicos como el alcohol. Esto último fue constatado por Collins et al. (24), que evidenciaron en modelos organotípicos de ratas adultas que los niveles de AQP4 se potencian de manera significativa en respuesta al

tratamiento con dosis elevadas de alcohol. La manera en la que se produce esta elevación es la siguiente: es conocido que varias moléculas celulares como los radicales libres, glutamato, lactato o citocinas proinflamatorias, aumentan los niveles o la actividad de la AQP4 astrocítica. Así mismo, el alcohol en varias concentraciones y modos de exposición causa aumentos celulares y/o extracelulares de todas estas moléculas mencionadas.

La liberación de AA causada por el alcohol ayuda a elevar ROS, que a su vez aumentan los niveles de PLA2 en un proceso cíclico neurotóxico. Estos ROS también pueden proceder del aumento de la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa de la membrana, y/o del daño mitocondrial cerebral. Niveles elevados de ROS provocan una importante neuroinflamación y neurodegeneración focalizada en ciertas regiones cerebrales, como el hipocampo, la corteza temporal y el bulbo olfatorio. Esta neurodegeneración puede darse, en parte, por la activación de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa-1, enzima reparadora que responde al estrés oxidativo cuya activación crónica puede conducir a la muerte celular no apoptótica, conocida como parthanatos. El parthanatos se produce al acumularse una gran cantidad de poli ADP-ribosa en el núcleo celular, lo que causa la liberación de factores que inducen la muerte de la célula (25).

## **5.2 MECANISMOS DE NEUROPROTECCIÓN DE OMEGA-3**

La medición de los niveles cerebrales de omega-3 es esencial para comprender el proceso de daño que ocurre en este órgano. Por este motivo, los estudios de Umhau et al. (26) y Rapoport et al. (27) sugieren que la evaluación de la incorporación de DHA al cerebro, así como la medición del flujo sanguíneo cerebral, son dos factores importantes para comprender el impacto del abuso del consumo de alcohol. En el estudio de Umhau et al. (2013), se utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET) para medir la incorporación de DHA en el cerebro de pacientes alcohólicos. Los hallazgos indicaron que la demanda de DHA en el cerebro de estos pacientes es mayor que los niveles disponibles en el plasma.

Los niveles reducidos de omega-3 en el cerebro, ya sea por deficiencia en la ingesta o por la exposición a sustancias tóxicas o enfermedades neurodegenerativas, pueden

resultar en una disfunción sináptica y neuronal a largo plazo, lo que se traduce en problemas de aprendizaje y déficits cognitivos, así como en una disminución de la agudeza visual. En otras palabras, la deficiencia de omega-3 puede ser considerada como un factor subyacente a la mayor vulnerabilidad del cerebro a presentar una disfunción sináptica y neuronal (28). Por ello, mediante experimentos en cerebro de ratas tanto *in vivo* como *in vitro*, se estudió el efecto que tenía en este tipo de pacientes la administración de DHA, algo investigado con poca frecuencia, ya que los trabajos publicados disponibles estaban centrados únicamente en accidentes cerebrovasculares, traumatismos, enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer y Parkinson, o depresión.

El agotamiento de DHA a causa del consumo de alcohol tiene diferentes causas. A la reducción del recambio endógeno del DHA debido a la disminución de la acción de la enzima iPLA2, se le añade un bloqueo en la conversión de los lípidos a DHA, lo que se evidencia por el aumento de su precursor, el ácido docosapentaenoico. La peroxidación de lípidos inducida por el alcohol también influye en este proceso, ya que aumenta la oxidación del DHA, favoreciendo su agotamiento cerebral (29). Los resultados en todos los artículos fueron muy positivos, debido a que la incorporación de DHA redujo y/o evitó la neurodegeneración (**Figura 9**), produjo una inhibición de la cascada de ROS dependiente de AQP4, eliminó la potenciación de PLA2 inflamatorias, normalizó los valores de PARP1, así como bloqueó el aumento del estrés oxidativo. Además, no causó ningún efecto adverso, algo crucial en vistas a su uso como posible tratamiento futuro, dándose esta función protectora tanto en ratas adultas como en adolescentes (22-29).

La neuroprotección puede ser promovida por diversas vías, una de ellas es el aumento de los niveles de DHA, el cual se esterifica en la posición 2 de los fosfolípidos, enriqueciendo la fosfatidilserina de las membranas neuronales. Esto conduce a una translocación y activación de la vía de la proteína cinasa B (serina/treonina cinasa Akt), la cual antagoniza la señalización oxidativa y promueve la supervivencia neuronal ante agresiones. Además, la fosfatidilserina enriquecida con omega-3 inhibe la señalización apoptótica, previniendo la muerte neuronal. Por otro lado, también previene la elevación de AQP4 al activar el factor de transcripción del receptor activado por

proliferadores de peroxisomas, el cual es neuroprotector contra lesiones cerebrales y traumatismos (30).

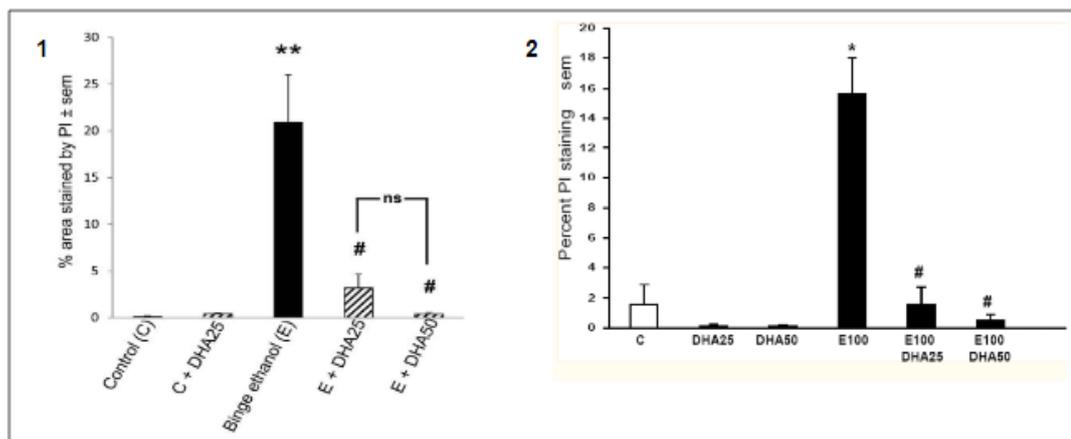
El DHA produce efectos beneficiosos y actúa tanto de manera directa como indirecta, mediante metabolitos denominados docosanoides. Entre ellos destacamos:

- NPD1 (neuroprotectina-1): altamente neuroprotectora contra una variedad de lesiones cerebrales. Se genera a partir de lesiones que involucran estrés oxidativo y mal plegamiento de las proteínas. Es un citoprotector y antioxidante potente contra insultos isquémicos en la retina y en el cerebro, ya que reduce la neuroinflamación cerebral, suprime COX así como la formación de eicosanoides.
- Resolvinas y maresinas: todavía no está claro su papel neuroprotector.
- Sinaptamida: promueve el crecimiento de neuritas y la función sináptica.

Centrándonos en esta última, Kim y Spector (31) realizaron una revisión en 2018 para constatar la importancia de la sinaptamida, un metabolito del DHA, que a pesar de ser un análogo de la anandamida, no tiene función como cannabinoide por su débil unión a receptores CB1. Gracias a este artículo, se probó que interviene en diversos procesos como la neurogénesis, el crecimiento de neuritas y la sinaptogénesis. Su bioactividad depende de la unión al receptor acoplado a proteína G 110, el cual regula al alza la proteína cinasa A dependiente del adenosín monofosfato cíclico e inhibe la señalización del factor nuclear, atenuando por tanto la respuesta inflamatoria asociada con el alcohol (32).

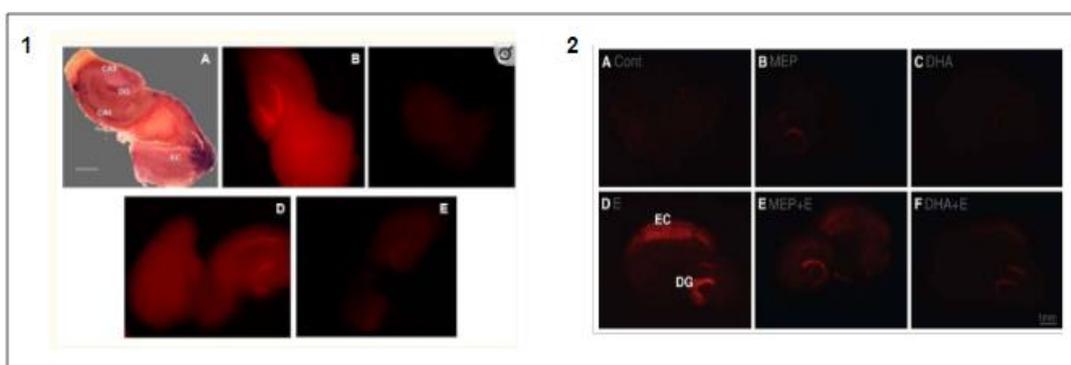
Además de con DHA y sus metabolitos, podríamos ayudar a estos pacientes inhibiendo otros niveles de la vía inflamatoria. Por ejemplo, se ha observado que la prevención del edema cerebral con el diurético furosemida es significativamente neuroprotectora en cultivos organotípicos de cerebro tratados con exceso de alcohol (23). Otra molécula a tener en cuenta es la mepacrina, un inhibidor de la PLA2 inflamatoria que según Moon et al. (33) previene la neurodegeneración de manera parcial. Es decir, evita la liberación de AA inducida por alcohol en modelo de ingesta en atracón (“binge drinking”) y suprime la degeneración posterior de hipocampo y neuronas piramidales corticales (**Figura 10**).

En resumen, los estudios sugieren que el consumo excesivo de alcohol puede provocar neuroinflamación y neurodegeneración en el cerebro de la rata, y que el DHA tiene un efecto protector contra estos efectos nocivos. Además, el consumo excesivo de alcohol puede agotar la reserva antiinflamatoria del cerebro al disminuir la actividad de la PLA2 independiente del calcio, lo que sugiere un papel importante de esta enzima.



**Figura 9. Efectos del tratamiento de alcohol en modelo de atracón y la suplementación con DHA sobre la neurodegeneración en cultivos entorrino-hipocampales de rata adulta.**

El tratamiento con alcohol durante 4 días aumenta significativamente las neuronas en degeneración (tinción con PI), la cual se previene con DHA. (1) La cuantificación del etiquetado de PI muestra una neurodegeneración significativa causada por alcohol (E) y una neuroprotección por DHA a 25  $\mu$ M y 50  $\mu$ M (23). (2) La neurodegeneración se previene con DHA a 25  $\mu$ M (DHA25) o 50  $\mu$ M (DHA50) (24).



**Figura 10. Micrografías de cultivos organotípicos entorrino-hipocampales de rata adulta después de distintos tratamientos a largo plazo.**

(1): B. Neuronas degeneradas marcadas con fluorescencia tras exposición a NMDA 50  $\mu$ M durante 1 día y tratamiento con PI (10  $\mu$ M). C. El cultivo solo tratado con PI no presenta neurodegeneración. D. Cultivo tratado con dosis altas de alcohol simulando el modo atracón (100 mM) durante 4 días. PI muestra neurodegeneración entorrinal e hipocampal. E. La fluorescencia indicativa de neurodegeneración es mínima en presencia de DHA (24).

(2): A. Control; B. Cultivo suplementado con DHA (25  $\mu$ M); C. Con mepacrina (1  $\mu$ M); D. Tratado con alcohol (100 mM); E. Cultivo tratado con alcohol y mepacrina; F. Con alcohol y DHA (28).

### 5.3 EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO

Los estudios revisados presentan hallazgos relevantes sobre los efectos del consumo de ácidos grasos omega-3 en la prevención y reducción de los daños causados por la exposición prenatal al alcohol en ratas. La exposición prenatal al alcohol se ha relacionado con una serie de problemas neurológicos y de comportamiento en la descendencia, como hiperlocomoción, ansiedad o la reducción de la actividad cerebral. Estos estudios tienen una importancia relevante para comprender cómo los omega-3, especialmente durante el embarazo, pueden proteger el cerebro en desarrollo de la exposición prenatal al alcohol y prevenir los efectos negativos sobre el desarrollo cerebral fetal.

El estudio de Patten et al. (34) muestra que el consumo de omega-3 puede tener un efecto protector contra el daño oxidativo y la reducción en los niveles de glutatión (tripéptido antioxidante que se encuentra en el cerebro) causados por la exposición prenatal al alcohol en la descendencia de ratas. Los omega-3 son capaces de reducir la peroxidación de lípidos y de aumentar los niveles de glutatión hasta rangos basales (**Figura 11**), tanto en cerebro sano como dañado. Sin embargo, no hubo una modificación por omega-3 de otras enzimas antioxidantes. Esto podría ser debido a que el omega-3 tenga un efecto específico sobre el glutatión, o a que las otras enzimas ya estén en su máxima actividad y no puedan aumentarse más.

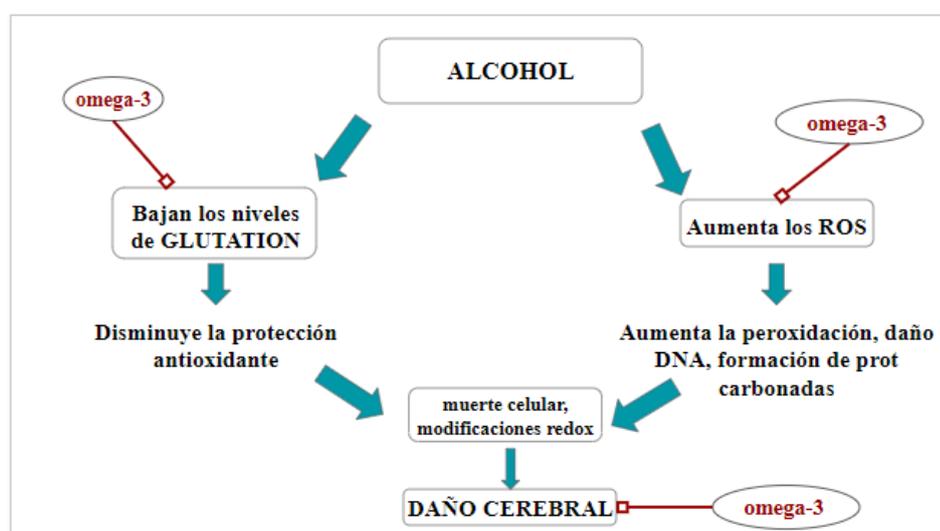


Figura 11. Efecto de la suplementación de omega-3 en el daño por alcohol (creación propia).

Por su parte, Kusat et al. (35) investigaron los efectos de la exposición prenatal y postnatal al alcohol sobre la neurodegeneración del cerebro de ratas, y si la suplementación con betaina y/u omega-3 podría proteger contra estos efectos. Los principales resultados mostraron que la mayor neurodegeneración observada tras dicha exposición, se reducía con la suplementación con betaina y/o omega-3. Así mismo, el tratamiento con omega-3 fue capaz de revertir los déficits a largo plazo observados en la plasticidad sináptica del hipocampo de las ratas expuestas a alcohol (36).

Todo esto concuerda con lo establecido por el estudio de Childs y Calder (37) que destaca la importancia de la ingesta de ácidos grasos omega-3 durante el embarazo y cómo una ingesta inadecuada puede llevar a consecuencias negativas en el desarrollo fetal. Por tanto, se proporcionan evidencias importantes para apoyar el uso de suplementos nutricionales durante la etapa de gestación. Entre ellos se podría incluir la molécula derivada de DHA comentada anteriormente, la sinaptamida. Esto se debe a que se ha demostrado que puede suprimir el efecto inhibitorio que ejerce el alcohol sobre la neurogénesis, mediante el aumento de la producción de AMPc y la expresión de isoformas AC7 y AC8 (31). Por todo esto, puede ser a futuro una vía para mejorar el impacto adverso que tiene la ingesta de alcohol durante el periodo fetal.

Por último, el estudio de Balaszczuk et al. (38) examinó los efectos del consumo excesivo de alcohol en neonatos de ratas, con el objetivo de constatar si el consumo materno de alcohol puede causar trastornos neurocognitivos y conductuales persistentes en la vida adulta. Esta ingesta indujo la aparición de hiperactividad y comportamiento similar a la ansiedad en el animal adulto, que pudieron ser contrarrestados con la toma de ácidos grasos omega-3. Este hecho fue también estudiado por Wellmann et al. (39), que examinaron el efecto del DHA en el comportamiento social y en las vocalizaciones ultrasónicas de ratas expuestas a alcohol prenatal. Los resultados en este caso fueron similares mostrando una disminución de la conducta social y las vocalizaciones ultrasónicas de los animales, y la posterior mejora parcial de estos déficits con DHA.

Por tanto, en conjunto, estos estudios apuntan a que el consumo adecuado de ácidos grasos omega-3 durante el embarazo puede ser una estrategia eficaz para proteger el cerebro en desarrollo de la exposición prenatal al alcohol y prevenir los efectos

negativos que tiene sobre el desarrollo cerebral durante el periodo fetal. Es importante destacar la relevancia de los ácidos grasos omega-3 en la dieta prenatal y cómo una ingesta adecuada puede mejorar la salud y el bienestar del feto. Así como una mejora en el posterior neurodesarrollo durante la adolescencia.

Así mismo, las investigaciones que se están desarrollando en el laboratorio dirigido por el Dr. Pedro Grandes con quien estoy realizando, junto con la Dra. Inmaculada Gerrikagoitia, mi Trabajo Fin de Grado, han demostrado en modelo murino que la toma excesiva de alcohol durante la adolescencia causa a largo plazo una pérdida de memoria en el adulto, como consecuencia de la desaparición de la plasticidad sináptica cerebral dependiente del receptor de cannabinoides CB1 (40). Es de destacar que dicha amnesia observada en el animal adulto es capaz de revertirse tras la normalización del equilibrio endocannabinoide, al aumentar los niveles endógenos del cannabinoide 2-araquidonilglicerol (2-AG) y recuperar de este modo la plasticidad sináptica afectada y la memoria (41).

El sistema cannabinoide endógeno tiene un papel importante en la regulación de las conductas alcohólicas y en el desarrollo del alcoholismo, por lo que los hallazgos del grupo de investigación dirigido por el Dr. Grandes refuerzan el vínculo entre las deficiencias cognitivas y la alteración de la señalización cannabinoide causada por el alcohol (40,41,42). Sin embargo, todavía no se conoce si el omega-3 puede contribuir a la recuperación de las deficiencias a largo plazo observadas tras el consumo excesivo de alcohol en atracón ("binge drinking") durante la adolescencia.

Para estudiarlo, los investigadores del laboratorio del Dr. Grandes sometieron a ratones machos de 4 semanas de edad, a ingesta de alcohol en la oscuridad durante cuatro días/semana durante 4 semanas (días postnatales 32-59). Después de la exposición, la mitad de los animales tuvo acceso a omega-3 durante la abstinencia (días postnatales 60-73). Evaluaron aprendizaje, memoria, rendimiento motor y ansiedad mediante técnicas cognitivas y de comportamiento. También realizaron estudios anatómicos y bioquímicos para determinar la expresión de ciertos componentes del sistema endocannabinoide en el hipocampo, así como estudios fisiológicos para analizar la plasticidad sináptica.

Los resultados preliminares obtenidos indican que la dieta omega-3 es capaz de revertir el efecto dañino causado a largo plazo por el alcohol sobre la memoria, teniendo además un efecto ansiolítico (42).

Además, la expresión del receptor de cannabinoides CB1 aumentó significativamente en sinaptosomas hipocampales de los modelos de alcohol y alcohol con omega-3, mientras que después de la ingesta de omega-3 disminuyó de modo significativo la enzima de síntesis del endocannabinoide 2-AG diacilglicerol lipasa-alfa (DAGL- $\alpha$ ) y aumentó la proteína CRIP-1a (cannabinoid receptor interacting protein 1a) (42). Estos hallazgos apuntan a que el omega-3 impacta sobre el sistema endocannabinoide promoviendo la recuperación de la memoria y de conductas relacionadas con el estado de ánimo que aparecen alteradas en el animal adulto después del consumo de alcohol en atracción durante la adolescencia.

#### **5.4 TRATAMIENTO DE LA ABSTINENCIA**

La investigación sobre el uso del omega-3 para tratar la abstinencia del alcohol ha sido objeto de varios estudios en los últimos años ya que el tratamiento farmacológico actual (disulfiram, naltrexona, acamprosato) tiene efectos limitados y una eficacia no mucho mayor a placebo, por lo que se producen recaídas recurrentes en este tipo de pacientes. Por este motivo, estos estudios han evaluado tanto los efectos del omega-3 en modelos animales, como en ensayos clínicos en humanos (43). Los resultados indican que los PUFA pueden ayudar a reducir la ansiedad y el estrés asociados con la abstinencia y mejorar la función cognitiva y la memoria.

A esto le añadimos la evidencia obtenida por Galduróz et al. en su revisión sistemática publicada en *Current Neuropharmacology* (44) que evaluó el uso del omega-3 en la dependencia del alcohol. Partiendo de la base de que se ha objetivado que los niveles plasmáticos bajos de DHA parecen estar asociados con una mayor vulnerabilidad a las recaídas en los consumidores de sustancias (cocaína, tabaco), los autores encontraron que el omega-3 podría ser beneficioso para mejorar los síntomas de abstinencia, reducir el consumo de alcohol y mejorar la función cognitiva en pacientes con dependencia, ya que disminuyen los niveles de deseo y la intensidad de las recaídas. Esto es debido, entre otras cosas, a que el omega-3 disminuye las alteraciones

dendríticas de neuronas del núcleo accumbens, a la vez que potencia las vías mesolímbica, mesocortical, serotoninérgica y dopaminérgica.

En cuanto a este último punto, se plantea que el omega-3 actúa como un agente protector del sistema glutamatérgico, ayudando a prevenir la excitotoxicidad inducida por NMDA. Esta protección es especialmente relevante en situaciones de exposición prolongada al alcohol, en las que se sabe que el sistema glutamatérgico está funcionando de forma anormal. Además, también influye en la prevención de recaídas en el consumo de alcohol al reducir el riesgo de sufrir los efectos negativos de la supresión de este sistema. Por otra parte, los omega-3 aumenta la actividad central de serotonina que provoca una disminución de la agresividad e impulsividad, algo fundamental en este tipo de pacientes.

Administrar PUFA a dependientes de alcohol puede ser considerado un adyuvante terapéutico que entre sus muchos beneficios comentados, además, proporciona protección hepática durante el tratamiento de la abstinencia alcohólica. Esto se debe a que reduce el uso de benzodiazepinas en la desintoxicación y disminuye los niveles de glutamil-transferasa (GGT) (45). Además, se ha demostrado que los omega-3 mejoran la salud cardiovascular a través de la reducción de la proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroides (SRBEP-1) que controla la expresión génica de enzimas lipogénicas, disminuyendo así la acumulación de triglicéridos y colesterol en el hígado causado por el consumo de alcohol. Esto provoca una reducción de la inflamación que resulta beneficiosa para personas que padecen enfermedades relacionadas con el alcoholismo, como la enfermedad hepática (46).

Todos estos beneficios estudiados se intentaron extrapolar a humanos mediante un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo realizado por Pauluci et al. (43) que buscaron demostrar los efectos del omega-3 en la prevención de la recaída en pacientes con trastorno por consumo de alcohol. El estudio se llevó a cabo con 111 participantes, todos hombres de entre 21 y 68 años que estaban en tratamiento y habían alcanzado la abstinencia. Durante un período de 12 semanas, a los pacientes se les administró un suplemento de omega-3 o un placebo. Aunque omega-3 no mostró efectos positivos como tratamiento, los resultados del estudio fueron prometedores presentando limitaciones que explicarían la falta de efectividad. Aun y todo, los

pacientes que recibieron omega-3 tuvieron una tasa de recaída menor que aquellos que recibieron placebo durante un cierto período de tiempo.

La falta de resultados de este estudio nos hace plantearnos una problemática habitual en ensayos clínicos que investigan los efectos de los omega 3 en la salud, y es que se utiliza un grupo placebo como comparación para determinar si la administración de EPA y DHA tuvo algún beneficio. Esto lo que nos lleva es a que se pueda llegar a subestimar la magnitud de los efectos reales de estos ácidos grasos, ya que no se tiene en cuenta los niveles de EPA y DHA que se alcanzan en el grupo de tratamiento. Por ello, Von Schacky (11) en su revisión sugiere que se adopte un enfoque basado en niveles sanguíneos, lo que propone es que futuros estudios se enfoquen en medir los niveles de EPA y DHA en la sangre de cada grupo y comparar los resultados entre grupos con niveles similares de estos ácidos grasos, en lugar de comparar con el grupo placebo. De esta manera se podría brindar una mejor estimación de los efectos reales.

Por todo esto, en conjunto estos estudios sugieren que los omega-3 podrían ser una terapia complementaria útil en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. Los resultados apuntan a que los omega-3 podrían tener efectos protectores en el cerebro contra los efectos adversos del alcohol, pudiendo también ser efectivos para reducir las recaídas en pacientes con trastorno por consumo de alcohol. Aunque se necesitan más investigaciones en este sentido, estos resultados son a priori prometedores para el tratamiento de la dependencia.

## **5.5 ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS**

Esta revisión se centra sobre todo en el posible tratamiento con omega-3 en pacientes alcohólicos por sus potenciales beneficios. Sin embargo, el estudio de las funciones de los PUFA a nivel del sistema nervioso es algo que ya se estaba teniendo en cuenta en las enfermedades neurodegenerativas, pudiendo ser un enfoque crucial para la prevención y el tratamiento de los trastornos cognitivos y neurodegenerativos. Además, hay que destacar que no son dos mundos separados ya que existe una relación entre el consumo excesivo de alcohol y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades se caracterizan por la pérdida gradual de neuronas y funciones

cognitivas, y se ha demostrado que el consumo excesivo de alcohol puede acelerar este proceso.

En este conjunto de enfermedades se ha observado una pérdida de omega-3 en el cerebro. Healy-Stoffel y Levant (47) lo que estudiaron en su artículo fue la posible reversibilidad de esta acumulación inadecuada o pérdida de omega-3, ya que de una manera u otra cambia el enfoque a seguir. Si estos daños no fueran completamente reversibles, habría que asegurar una acumulación adecuada de DHA durante el desarrollo y prevenir la pérdida en situaciones de demanda fisiológica, como el embarazo (48). Los resultados que obtuvieron fue que los omega-3 al poder regular la señalización dopaminérgica y modular la liberación de dopamina en diferentes regiones cerebrales, pueden tener efectos beneficiosos en trastornos como la depresión, el trastorno bipolar o la esquizofrenia (47). Y es que las funciones ya mencionadas en apartados anteriores como la neurogénesis, la plasticidad sináptica o la modulación de la señalización son cruciales para el enfoque terapéutico.

Uno de los trastornos psiquiátricos que ha sido objeto de mayor investigación respecto al impacto de los omega-3 es la depresión. La evidencia actual sugiere que pueden tener un efecto positivo sobre la reducción de los síntomas de depresión y manía en pacientes con trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar. Además, Rutkofsky et al. (49) han demostrado que los ácidos grasos omega-3 tienen un efecto preventivo en la recurrencia de episodios depresivos. Aunque los mecanismos exactos no están esclarecidos, se ha sugerido que los omega-3 pueden regular el sistema inmunológico, modulando la señalización de neurotransmisores y reduciendo la inflamación (50). En el caso del Alzheimer, la modulación glial parece ser importante a considerar (51, 52).

Además de los efectos beneficiosos mencionados anteriormente, los omega-3 también puede contribuir a mejorar la función cognitiva. Esto se debe a que pueden mejorar la expresión génica y la producción de neurotransmisores importantes para la memoria y el aprendizaje (53). Es más, los resultados han mostrado que los ratones nacidos de ratonas que recibieron una dieta suplementada con DHA tuvieron una mejora significativa de sus habilidades de aprendizaje y memoria en comparación con los ratones nacidos de ratonas que no recibieron dicha dieta, observándose además una relación directamente proporcional entre los niveles de DHA y el desarrollo cognitivo.

Por lo que la privación del desarrollo de DHA cerebral por el agotamiento dietético de omega-3 en ratones puede tener un impacto duradero en la función cognitiva si no se corrige a una edad temprana (54).

En un estudio realizado por Dyllal et al. (55), se observó que los omega-3 tienen la capacidad de revertir la disminución de los receptores nucleares vinculada a la edad y aumentar la neurogénesis en ratas mayores. Por ello, los omega-3 pueden ser utilizados para prevenir o retrasar la pérdida cognitiva asociada con la edad y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el envejecimiento, además de aumentar la neurogénesis y mejorar la memoria en personas mayores (53).

A pesar de que un ensayo clínico sugirió un posible papel de los omega-3 en la prevención de la demencia (56), una revisión sistemática posterior encontró una falta de evidencia suficiente para determinar su eficacia como tratamiento. Esta revisión incluyó un total de 21 estudios y 6851 participantes. Si bien algunos estudios presentaron resultados positivos, estos eran escasos en número y calidad lo que limita la validez de sus conclusiones (57,58). En consecuencia, se necesitan más estudios rigurosos y de alta calidad para determinar de manera concluyente si los omega-3 tienen un impacto beneficioso en el tratamiento de la demencia y otras enfermedades neurodegenerativas.

En definitiva, los efectos antiinflamatorio y neuroprotector de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, podrían ayudar a prevenir o revertir los cambios estructurales y funcionales que acontecen en el cerebro asociados con el consumo crónico de alcohol y ciertas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas (59, 60).

## **6. DISCUSIÓN**

Mediante esta revisión se pone de manifiesto la vital importancia del conocimiento de las vías por las que el alcohol causa daño cerebral, con el objetivo de poder desarrollar tratamientos más específicos y dirigidos que puedan ayudar a estos pacientes y mitigar los daños causados, así como prevenir los futuros. Como se ha demostrado, el consumo excesivo de alcohol provoca inflamación del sistema nervioso y neurodegeneración

cerebral (22-25). Lo crucial de este conocimiento serán las posibles repercusiones y aplicaciones clínicas que pueda tener.

En este sentido, la disminución de la expresión de la AQP4 en el cerebro por parte del omega-3, podría ser de utilidad para el enfoque del tratamiento de la lesión cerebral traumática por su demostrada disminución significativa de la inflamación y sobre todo del edema cerebral. La AQP4 se encuentra en los astrocitos, células gliales que desempeñan un papel importante en la regulación del equilibrio hídrico en el cerebro. Cuando ocurre un trauma cerebral, se produce inflamación y acumulación de líquido, lo que provoca daño. La disminución de la expresión de la AQP4 por medio de omega-3 ayuda a reducir estos efectos (24). Esta evidencia de que el DHA puede antagonizar los aumentos neuroinflamatorios de los niveles de AQP4 causados por el alcohol, sugiere que otras lesiones cerebrales en las que se ha demostrado su participación, como los traumatismos cerebrales, podrían beneficiarse de este tratamiento. Por otra parte, la aplicación clínica de la sinaptamida en pacientes alcohólicos podría ser también una opción terapéutica prometedora. El alcoholismo es un trastorno que afecta el SNC incluyendo las sinapsis neuronales. La sinaptamida promueve el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas y mejora la plasticidad neuronal, lo que ayudaría a restaurar la función cerebral tan deteriorada en los pacientes alcohólicos (32). Además, se ha demostrado que la sinaptamida puede reducir la ansiedad y la depresión, comórbidos frecuentes en el alcoholismo. Aunque aún no se ha utilizado en la práctica clínica, su aplicación en pacientes alcohólicos podría ser una opción prometedora. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos para determinar su eficacia y seguridad en humanos. Además, podría ser un compuesto prometedor para el desarrollo de tratamientos para diversas afecciones neurológicas, especialmente porque se encuentra naturalmente en el cerebro y puede ser bien tolerado por los pacientes (31). Este es otro campo donde se ha investigado el papel de omega-3, ya que nos está proporcionado enfoques terapéuticos más efectivos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Esto se basa, entre otras cosas, en los efectos neuroprotectores cerebrales del omega-3, reduciendo el riesgo de deterioro cognitivo y de afectación de la memoria (47-60).

Está claro que el omega-3 tiene un importante papel antiinflamatorio y neuroprotector que se ve inhibido por el alcohol. Es más, como se ha visto en los diversos artículos revisados, el alcohol reduce los niveles cerebrales de omega-3 (23). Esto nos lleva a pensar que en el futuro podría ser beneficioso considerar la monitorización de los niveles de DHA, ya que esto ayudaría a detectar a las personas que corren el riesgo de experimentar problemas cognitivos y de salud mental relacionados con el consumo excesivo de alcohol (26,27). De esta manera, identificaríamos a los individuos que se podrían beneficiar de una suplementación de DHA para mejorar su función cognitiva y proteger su salud mental. Además, la monitorización regular de los niveles de DHA podría ser útil en la evaluación del efecto de intervenciones terapéuticas, como el aumento de la ingesta de omega-3 o la disminución del consumo de alcohol, en la salud cognitiva y emocional. Debemos tener en mente que es igual o incluso más importante un buen método preventivo que únicamente centrarse en el posible efecto terapéutico.

En relación al tratamiento de la dependencia del alcohol, los estudios revisados sugieren que el uso de omega-3 podría tener efectos beneficiosos en la reducción de los síntomas de abstinencia, mejora de la función cognitiva y reducción de las tasas de recaída en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (43). Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos. En el futuro, se espera que se realicen más estudios que evalúen el uso de los omega-3 en diferentes poblaciones de pacientes con trastorno por consumo de alcohol y en diferentes fases de la recuperación. Además, estos estudios nos ayudarán a evaluar los efectos a largo plazo de los omega-3 en la dependencia del alcohol y cómo se puede combinar con otros tratamientos para optimizar los resultados clínicos. Por tanto, son necesarios estudios más sólidos con una mayor muestra, que además de utilizar, por ejemplo, una dosificación sanguínea de PUFA, optimicen las dosis de manera personalizada para cada individuo durante un periodo de tiempo más prolongado a lo realizado hasta ahora, ya de este modo se valorarán mucho mejor los resultados al ser el alcoholismo una patología crónica.

A su papel en la prevención y el tratamiento del daño cerebral causado por el alcoholismo crónico, se le añade que la suplementación con omega-3 puede ser útil también para prevenir los daños prenatales causados por el consumo de alcohol durante

el embarazo. De hecho, hay estudios publicados (34,36) que muestran que los ácidos grasos omega-3 pueden proteger contra los efectos adversos que tienen lugar en el cerebro y sobre el comportamiento futuro causados por el alcohol prenatal (35). Estos resultados tienen implicaciones importantes para las mujeres embarazadas y su consumo de omega-3, y para el desarrollo de tratamientos orientados a prevenir o reducir los efectos del alcohol prenatal en el cerebro.

Por lo tanto, una posible estrategia para proteger un correcto neurodesarrollo podría ser controlar los niveles de omega-3 en el cerebro de las gestantes y dar suplementos de manera profiláctica a todas, ya que no se ha visto efecto adverso alguno. Esto podría ayudar a garantizar un desarrollo cerebral óptimo con suficientes niveles de DHA.

Este correcto neurodesarrollo no es algo que únicamente nos preocupe en la primera etapa de la vida, la prevención de daños de consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia y la edad adulta temprana es de vital importancia para proteger la salud del cerebro y, por tanto, del individuo. Estas etapas de la vida son donde la gran mayoría de las personas se inician en el consumo de alcohol sin tener conciencia de sus efectos tanto a largo como a corto plazo, debido a que es una droga social cuyo consumo está muy normalizado y poco estigmatizado. Sin embargo, cada vez más estudios nos muestran que el consumo excesivo de alcohol durante la etapa de la adolescencia provoca cambios estructurales y funcionales que pueden tener efectos duraderos en la memoria, el aprendizaje y la toma de decisiones (39).

En cuanto a la memoria, su alteración se ha visto que está estrechamente relacionada con el sistema endocannabinoide. Se ha demostrado que el consumo crónico de alcohol reduce los niveles de receptores de cannabinoides en el cerebro. Estos receptores están ubicados en diversas áreas del cerebro, incluyendo el hipocampo, que es importante para la formación y el almacenamiento de la memoria. La reducción de estos receptores impacta sobre la capacidad de las vías nerviosas de regular la memoria y otras funciones cognitivas. Cabe recalcar que el alcohol también puede afectar la memoria de otras maneras. Por ejemplo, se ha demostrado que el alcohol suprime la formación de nuevas memorias, interfiere con la recuperación de las memorias existentes e incide negativamente sobre la atención y la concentración, alterando la capacidad de las persona para procesar y recordar información (53).

Este es un campo que se encuentra en investigación por el Dr. Grandes, con el fin de determinar si la dieta con omega-3 es capaz de revertir ese efecto perjudicial causado por el alcohol. La comprensión de cómo el sistema endocannabinoide interactúa con el alcohol y afecta la memoria, podría tener importantes implicaciones clínicas y terapéuticas. De hecho, el consumo crónico de alcohol altera la depresión de la transmisión sináptica a largo plazo (LTD) dependiente del receptor de cannabinoides CB1 en el hipocampo (61). El laboratorio del Dr. Grandes ha reportado recientemente que la falta de LTD mediada por endocannabinoides y el receptor CB1, así como la pérdida de memoria de reconocimiento, se pueden rescatar por medio de la inhibición de la degradación del endocannabinoide 2-AG (40), o por la exposición de los animales a un ambiente enriquecido (41). Los resultados preliminares con omega-3 apuntan en el mismo sentido: tiene un efecto sobre el sistema endocannabinoide promoviendo la recuperación de la memoria y del rendimiento motor que aparecen alterados en el ratón adulto después del consumo de alcohol en atracción durante la adolescencia (42). Es por ello que el desarrollo de nuevos tratamientos que modulen selectivamente el sistema endocannabinoide, como parece ser el omega-3, podría ser un avance fundamental en este ámbito.

En resumen, los omega-3 pueden ser una estrategia efectiva para prevenir y tratar el daño cerebral causado por el alcoholismo crónico, así como para prevenir el daño prenatal causado por el consumo de alcohol durante el embarazo. Además, pueden ser útiles en la promoción de la abstinencia del alcohol y en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En cuanto a su potencial terapéutico, debemos considerar que los omega-3 puede ser una opción atractiva debido a su perfil de seguridad y efectos secundarios mínimos. Además, es una opción económica y fácilmente accesible para los pacientes.

## **7. CONCLUSIONES**

Los estudios presentados sugieren que los ácidos grasos omega-3 tienen efectos protectores contra el daño inducido por el consumo excesivo de alcohol en el cerebro. Estudios en ratas muestran que la suplementación con DHA previene la

neuroinflamación y neurodegeneración. Además, la suplementación con omega-3 mitiga la ansiedad y la hiperlocomoción inducidas por el alcohol en ratas neonatas.

En humanos, se sugiere que la suplementación con omega-3 puede mejorar los resultados en personas con dependencia del alcohol previniendo las recaídas de estos pacientes, esto es debido a que pueden afectar la señalización neuronal en el cerebro, lo que podría tener un efecto positivo en la reducción del consumo. Además, los omega-3 tienen un papel potencial en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos debido a su efecto en los sistemas dopaminérgicos del cerebro.

Por tanto, podríamos resumir las principales aplicaciones terapéutico-preventivas en:

- **Terapia nutricional personalizada:** la medición de los niveles de DHA en pacientes alcohólicos podría utilizarse para personalizar la terapia nutricional y optimizar los niveles de omega-3 en el cerebro. Esto podría ayudar a prevenir la neuroinflamación y reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.
- **Mejora del pronóstico de abstinencia:** se ha demostrado que los bajos niveles de DHA en el cerebro están asociados con una mayor probabilidad de recaída después del tratamiento para el alcoholismo. La suplementación de DHA podría mejorar los niveles de omega-3 en el cerebro y mejorar el pronóstico de la abstinencia a largo plazo.
- **Tratamiento de la ansiedad y la depresión:** los pacientes alcohólicos a menudo experimentan trastornos de ansiedad y depresión relacionados con el consumo de alcohol. La suplementación de DHA puede ayudar a reducir la inflamación y proteger la salud mental al prevenir la muerte neuronal y promover la regeneración neuronal.
- **Mejora de la función cognitiva:** la suplementación de DHA puede mejorar la función cognitiva en pacientes alcohólicos al proteger la integridad de la membrana celular, mejorar la función sináptica y reducir la neuroinflamación.
- **Prevención de la esteatosis hepática:** la enfermedad del hígado graso es una complicación común en pacientes alcohólicos. La suplementación de DHA puede mejorar la función hepática y reducir la inflamación hepática en pacientes

alcohólicos con esteatosis hepática, a través de la reducción de la proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroides (SRBEP-1) que controla la expresión génica de enzimas lipogénicas, disminuyendo así la acumulación de triglicéridos y colesterol en el hígado causado por el consumo de alcohol. Además, los omega-3 disminuyen la expresión génica y activación de enzimas lipolíticas, promueven el almacenamiento de tejido adiposo y la oxidación de ácidos grasos por medio de la disminución de la activación del receptor PPAR $\alpha$ .

En resumen, a partir de estos hallazgos, se puede concluir que la suplementación con omega-3 puede ser efectiva en la prevención de la neuroinflamación y neurodegeneración inducidas por el alcohol, y en mejorar los resultados en personas con dependencia del alcohol y trastornos neuropsiquiátricos. Como visión a futuro, podría ser de gran utilidad en pacientes alcohólicos para mejorar su función cognitiva, tratar trastornos mentales relacionados con el alcohol, mejorar la función hepática y prevenir la recaída después del tratamiento para el alcoholismo.

Sin embargo, todavía se necesitan más estudios clínicos para confirmar estos efectos beneficiosos de manera sólida y para determinar la dosis óptima y duración de la suplementación, así como el momento adecuado a comenzar para lograr los mejores beneficios. En el futuro, la suplementación con omega-3 podría ser utilizada como una terapia complementaria prometedora en el tratamiento de los efectos negativos del consumo excesivo de alcohol en el cerebro debido a que es una opción atractiva y económica para mejorar la salud, calidad de vida y bienestar de los pacientes. Se espera que los estudios futuros nos abran nuevas posibilidades terapéuticas. De tal modo, la investigación en este campo ayudará a desarrollar nuevas terapias y enfoques para el tratamiento del alcoholismo y sus complicaciones relacionadas con la salud.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcohol [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2022 [citado 09/02/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
2. Cipriani G, Nuti A, Carlesi C, et al. Categorising a problem: alcohol and dementia. *Acta Neurol Belg*. 2021 Mar;121(1):1-10. doi: 10.1007/s13760-020-01463-7. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33001339.
3. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr;44(2):136-40. doi: 10.1093/alcalc/agn102. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147798.
4. West RK, Najjar LZ, Leasure JL. Exercise-driven restoration of the alcohol-damaged brain. *Int Rev Neurobiol*. 2019;147:219-267. doi: 10.1016/bs.irn.2019.07.003. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31607356.
5. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):73-8. doi: 10.1016/j.coph.2004.06.011. PMID: 15661629.
6. Coronado HM, Vega LS, Gutiérrez TR, et al. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: Nutrición, bioquímica y salud. *Rev Educ Bioquímica*. 2006;25(3):72-79.
7. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Dec;15(12):771-85. doi: 10.1038/nrn3820. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25387473
8. Aires D, Capdevila N, Segundo MJ. Ácidos grasos esenciales. *OffFarm*. 2005;24(4):96-102.
9. Grasas omega-3 [Internet]. MedlinePlus. 2022 [citado 16/02/2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000767.htm>
10. Ácidos grasos Omega-3 [Internet]. National Institutes of Health. 2022 [citado 16/02/2023]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-DatosEnEspanol/>
11. Von Schacky C. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. *Nutrients*. 2021;13(4):1074. <https://doi.org/10.3390/nu13041074>.
12. Anand A, Zanwar, Asavari Joshi, Mahabaleshwar V. Hegde. Chapter 25 - Effects of Dietary Omega-3 Fatty Acid Consumption. Role of the Mediterranean Diet in

the Brain and Neurodegenerative Diseases. Academic Press; 2018. p 385-399.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811959-4.00025-0>

13. Zhang W, Li P, Hu X, Zhang F, Chen J, Gao Y. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the brain: metabolism and neuroprotection. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jun 1;16(7):2653-70. doi: 10.2741/3878. PMID: 21622201.
14. Chappus-McCendie H, Chevalier L, Roberge C, Plourde M. Omega-3 PUFA metabolism and brain modifications during aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Aug 30;94:109662. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109662. Epub 2019 May 29. PMID: 31152862.
15. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*. 2009 Jun;91(6):791-5. doi: 10.1016/j.biochi.2009.01.008. PMID: 19455748.
16. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018 Mar 25;9:345-381. doi: 10.1146/annurev-food-111317-095850. PMID: 29350557.
17. Kunos G. Interactions Between Alcohol and the Endocannabinoid System. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Apr;44(4):790-805. doi: 10.1111/acer.14306. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32056226; PMCID: PMC8760843.
18. Engel JA, Jerlhag E. Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. *Prog Brain Res*. 2014;211:201-33. doi: 10.1016/B978-0-444-63425-2.00009-X. PMID: 24968782.
19. Clay SW, Allen J, Parran T. A review of addiction. *Postgrad Med*. 2008 Jul 31;120(2):E01-7. doi: 10.3810/pgm.2008.07.1802. PMID: 18654058.
20. Spear LP. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Apr;19(4):197-214. doi: 10.1038/nrn.2018.10. Epub 2018 Feb 15. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2018 May 15;: PMID: 29467469.
21. Moonat S, Starkman BG, Sakharkar A, Pandey SC. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Jan;67(1):73-88. doi: 10.1007/s00018-009-0135-y. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19756388; PMCID: PMC3747955.

22. Schreiber JA, Tajuddin NF, Kouzoukas DE, Kevala K, Kim HY, Collins MA. Moderate blood alcohol and brain neurovulnerability: Selective depletion of calcium-independent phospholipase A2, omega-3 docosahexaenoic acid, and its synaptamide derivative as a potential harbinger of deficits in anti-inflammatory reserve. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021 Dec;45(12):2506-2517. doi: 10.1111/acer.14734. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34719812.
23. Tajuddin N, Moon KH, Marshall SA, Nixon K, Neafsey EJ, Kim HY, Collins MA. Neuroinflammation and neurodegeneration in adult rat brain from binge ethanol exposure: abrogation by docosahexaenoic acid. *PLoS One.* 2014 Jul 16;9(7):e101223. doi: 10.1371/journal.pone.0101223. PMID: 25029343; PMCID: PMC4100731.
24. Collins MA, Moon KH, Tajuddin N, Neafsey EJ, Kim HY. Docosahexaenoic acid (DHA) prevents binge ethanol-dependent aquaporin-4 elevations while inhibiting neurodegeneration: experiments in rat adult-age entorhino-hippocampal slice cultures. *Neurotox Res.* 2013 Jan;23(1):105-10. doi: 10.1007/s12640-012-9360-5. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23184649; PMCID: PMC3726012.
25. Collins MA, Tajuddin N, Moon KH, Kim HY, Nixon K, Neafsey EJ. Alcohol, phospholipase A2-associated neuroinflammation, and  $\omega$ 3 docosahexaenoic acid protection. *Mol Neurobiol.* 2014 Aug;50(1):239-45. doi: 10.1007/s12035-014-8690-0. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24705861; PMCID: PMC4511484.
26. Umhau JC, Zhou W, Thada S, Demar J, Hussein N, Bhattacharjee AK, Ma K, Majchrzak-Hong S, Herscovitch P, Salem N Jr, Urish A, Hibbeln JR, Cunnane SC, Rapoport SI, Hirvonen J. Brain docosahexaenoic acid [DHA] incorporation and blood flow are increased in chronic alcoholics: a positron emission tomography study corrected for cerebral atrophy. *PLoS One.* 2013 Oct 2;8(10):e75333. doi: 10.1371/journal.pone.0075333. PMID: 24098376; PMCID: PMC3788756.
27. Rapoport SI, Taha A. Chapter 22 - Imaging Brain DHA Metabolism in Vivo, in Animals, and Humans. In: Watson RR, De Meester F, editors. *Omega-3 Fatty Acids in Brain and Neurological Health* Boston: Academic Press; 2014. p. 265-275.

28. Brown J 3rd, Achille N, Neafsey EJ, Collins MA. Binge ethanol-induced neurodegeneration in rat organotypic brain slice cultures: effects of PLA2 inhibitor mepacrine and docosahexaenoic acid (DHA). *Neurochem Res.* 2009 Feb;34(2):260-7. doi: 10.1007/s11064-008-9765-y. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18592376; PMCID: PMC2907643.
29. Collins MA. Alcohol abuse and docosahexaenoic acid: Effects on cerebral circulation and neurosurvival. *Brain Circ* 2015;1:63-8.
30. Tajuddin NF, Przybycien-Szymanska MM, Pak TR, Neafsey EJ, Collins MA. Effect of repetitive daily ethanol intoxication on adult rat brain: significant changes in phospholipase A2 enzyme levels in association with increased PARP-1 indicate neuroinflammatory pathway activation. *Alcohol.* 2013 Feb;47(1):39-45. doi: 10.1016/j.alcohol.2012.09.003. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23102656; PMCID: PMC3645488.
31. Kim HY, Spector AA. N-Docosahexaenoylethanolamine: A neurotrophic and neuroprotective metabolite of docosahexaenoic acid. *Mol Aspects Med.* 2018 Dec;64:34-44. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.004. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29572109
32. Rashid MA, Kim HY. N-Docosahexaenoylethanolamine ameliorates ethanol-induced impairment of neural stem cell neurogenic differentiation. *Neuropharmacology.* 2016 Mar;102:174-85. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.011. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26586023; PMCID: PMC4698216.
33. Moon KH, Tajuddin N, Brown J 3rd, Neafsey EJ, Kim HY, Collins MA. Phospholipase A2, oxidative stress, and neurodegeneration in binge ethanol-treated organotypic slice cultures of developing rat brain. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 Jan;38(1):161-9. doi: 10.1111/acer.12221. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23909864; PMCID: PMC3866207.
34. Patten AR, Brocardo PS, Christie BR. Omega-3 supplementation can restore glutathione levels and prevent oxidative damage caused by prenatal ethanol exposure. *J Nutr Biochem.* 2013 May;24(5):760-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.003. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22841392.

35. Kusat Ol K, Kanbak G, Ođlakcđ Ilhan A, Burukoglu D, Yücel F. The investigation of the prenatal and postnatal alcohol exposure-induced neurodegeneration in rat brain: protection by betaine and/or omega-3. *Child's Nerv Syst.* 2016;32:467–74.
36. Patten A, Sickmann H, Dyer R, Innis S, Christie B. Omega-3 fatty acids can reverse the long-term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal ethanol exposure. *Neurosci Lett.* 2013;551:7–11. doi: 10.1016/j.neulet.2013.05.051
37. Childs CE, Calder PC. Chapter 24 - Dietary Omega-3 Sources during Pregnancy and the Developing Brain: Lessons from Studies in Rats. In: Watson RR, De Meester F, editors. *Omega-3 Fatty Acids in Brain and Neurological Health* Boston: Academic Press; 2014. p. 287-302.
38. Balaszczuk V, Salguero JA, Villarreal RN, Scaramuzza RG, Mendez S, Abate P. Hyperlocomotion and anxiety-like behavior induced by binge ethanol exposure in rat neonates. Possible ameliorative effects of Omega 3. *Behav Brain Res.* 2019;372:112022. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112022.
39. Wellmann K, George F, Brnouti F, Mooney S. Docosahexaenoic acid partially ameliorates deficits in social behavior and ultrasonic vocalizations caused by prenatal ethanol exposure. *Behav Brain Res.* 2015;286:201–11.
40. Rico-Barrio I, Peñasco S, Puente N, Ramos A, Fontaine CJ, Reguero L, Giordano ME, Buceta I, Terradillos I, Lekunberri L, Mendizabal-Zubiaga J, Rodríguez de Fonseca F, Gerrikagoitia I, Elezgarai I, Grandes P. Cognitive and neurobehavioral benefits of an enriched environment on young adult mice after chronic ethanol consumption during adolescence. *Addict Biol.* 2019 Sep;24(5):969-980. doi: 10.1111/adb.12667.
41. Rico-Barrio I, Peñasco S, Lekunberri L, Serrano M, Egaña-Huguet J, Mimenza A, Soria-Gomez E, Ramos A, Buceta I, Gerrikagoitia I, Mendizabal-Zubiaga J, Elezgarai I, Puente N, Grandes P. Environmental Enrichment Rescues Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity Lost in Young Adult Male Mice after Ethanol Exposure during Adolescence. *Biomedicines.* 2021 Jul 16;9(7):825. doi: 10.3390/biomedicines9070825.

42. Serrano Murgia, M; Lekunberri Odriozola, L.; Saumell Esnaola, M.; Ocerin Amondarain, G.; García del Caño, G.; Soria Gómez, E.; Bonilla del Río, I.; Egaña Huguet, J.; Aretxabala Rodríguez, X.; Sallés Alvira, J.; Gerrikagoitia Marina, I; Puente Bustinza, N.; Elezgarai Gabantxo, I; Rico Barrio, I.; Grandes Moreno, Pedro. Alcohol adolescente, deterioro cognitivo y daño hipocampal en modelos preclínicos: mecanismos moleculares y potenciales soluciones terapéuticas. 5th Congreso Internacional y L Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol. Granada, marzo 2023.
43. Pauluci R, Noto AR, Curado DF, Siqueira-Campos M Jr, Bezerra AG, Galduróz JCF. Omega-3 for the Prevention of Alcohol Use Disorder Relapse: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Front Psychiatry*. 2022;13:826448. doi: 10.3389/fpsy.2022.826448.
44. Galduróz JCF, Bezerra AG, Pires GN, Pauluci R, Noto AR. OMEGA-3 Interventions in Alcohol Dependence and Related Outcomes: A Systematic Review and Propositions. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(5):456-462. doi: 10.2174/1570159X18666200128120729. PMID: 31989899; PMCID: PMC7457439.
45. Wang M, Ma LJ, Yang Y, Xiao Z, Wan JB. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the management of alcoholic liver disease: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(sup1):S116-S129. doi: 10.1080/10408398.2018.1544542. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30580553.
46. Reyes-Gordillo K, Shah R, Varatharajalu R, Garige M, Leckey L, Lakshman M. Low-&3 fatty acid and soy protein attenuate alcohol-induced fatty liver and injury by regulating the opposing lipid oxidation and lipogenic signaling pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1840513.
47. Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(3):216-232. doi: 10.2174/1871527317666180412153612. PMID: 29651972; PMCID: PMC6563911.

48. Shi Z, Xie Y, Ren H, He B, Wang M, Wan JB, Yuan TF, Yao X, Su H. Fish oil treatment reduces chronic alcohol exposure induced synaptic changes. *Addict Biol.* 2019 Jul;24(4):577-589. doi: 10.1111/adb.12623. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569345.
49. Rutkofsky IH, Khan AS, Sahito S, Kumar V. The Psychoneuroimmunological Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Adv Mind Body Med.* 2017 Summer;31(3):8-16. PMID: 28987035
50. Farooqui AA, Farooqui T. Prevention of Oxidative Stress by Omega-3 Fatty Acids in the Brain. In: *Omega-3 Fatty Acids.* 2016:239-249. doi:10.1007/978-3-319-40458-5\_19.
51. Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007 Nov-Dec;77(5-6):287-93. doi: 10.1016/j.plefa.2007.10.019. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18037281
52. Heras-Sandoval D, Pedraza-Chaverri J, Pérez-Rojas JM. Papel del ácido docosahexaenoico en la modulación de las células gliales en la enfermedad de Alzheimer. *J Neuroinflam.* 2016;13:61. doi: 10.1186/s12974-016-0525-7
53. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. *J Nutr Biochem.* 2010 May;21(5):364-73. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.11.003. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20233652.
54. Lozada LE, Desai A, Kevala K, Lee JW, Kim HY. Perinatal Brain Docosahexaenoic Acid Concentration Has a Lasting Impact on Cognition in Mice. *J Nutr.* 2017 Sep;147(9):1624-1630. doi: 10.3945/jn.117.254607. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28768838; PMCID: PMC5572498
55. Dyall SC, Michael GJ, Michael-Titus AT. Omega-3 fatty acids reverse age-related decreases in nuclear receptors and increase neurogenesis in old rats. *J Neurosci Res.* 2010 Aug 1;88(10):2091-102. doi: 10.1002/jnr.22390. PMID: 20336774.
56. Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 Fatty Acids and Neurodegenerative Diseases: New Evidence in Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug

- 30;20(17):4256. doi: 10.3390/ijms20174256. PMID: 31480294; PMCID: PMC6747747.
57. Urckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 19;(4):CD009002. DOI: 10.1002/14651858.CD009002.pub3. PMID: 27091232.
58. Cordeiro Sousa D, Ferreira Dos Santos G, Costa J, Vaz-Carneiro A. Análise da Revisão Cochrane: Suplementação Alimentar com Ácidos Gordos Ómega-3 no Tratamento da Demência. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009002. *Acta Med Port*. 2017 Oct;30(10):671-674. Português. doi: 10.20344/amp.9743. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29268059.
59. Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr*. 2011 Aug 21;31:321-51. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104635. PMID: 21756134; PMCID: PMC3406932.
60. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids*. 2003 Apr;38(4):343-52. doi: 10.1007/s11745-003-1068-y. PMID: 12848278; PMCID: PMC7101.
61. Lovinger DM, Abrahao KP. Synaptic plasticity mechanisms common to learning and alcohol use disorder. *Learn Mem*. 2018 Aug 16;25(9):425-434. doi: 10.1101/lm.046722.117. PMID: 30115764; PMCID: PMC6097767.

