

RESEÑA ANALÍTICA

Ácidos grasos omega-3 y prevención cardiovascular

Julio César Fernández Travieso.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 9 de marzo de 2009.

Aceptado: 14 de julio de 2009.

Palabras clave: ácidos grasos omega-3, enfermedad cardiovascular, EPA, DHA.

Key words: omega-3 fatty acids, cardiovascular disease, EPA, DHA.

RESUMEN. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en los países desarrollados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo por lo que se estima que superarán la mortalidad por causas infecciosas en los próximos años. Por ello, es de máxima prioridad desarrollar estrategias encaminadas a identificar las causas de las ECV y cómo prevenir o paliar sus consecuencias. El éxito de cualquier medida preventiva depende en gran parte del conocimiento de los factores de riesgo y del impacto que su modificación pudiera tener sobre la progresión de la enfermedad. Los estudios experimentales, epidemiológicos y de intervención han demostrado los efectos beneficiosos cardiovasculares del consumo de ácidos grasos omega-3 [ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA)], los cuales han sido atribuidos a sus efectos antiateroscleróticos, antitrombóticos, antiaritmicos y antiinflamatorios. En la presente reseña se hace una breve revisión de la estructura química de los ácidos grasos omega-3, las acciones farmacológicas y los mecanismos por los cuales estos ácidos pueden reducir el riesgo cardiovascular, se analizan las evidencias clínicas que soportan su rol cardioprotector. También, se comenta brevemente el perfil de seguridad de estos agentes y las recomendaciones de las guías internacionales relativas a su uso en la prevención y manejo de la enfermedad cardiovascular. Se concluye que teniendo en cuenta los beneficios que aportan para la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares se hace necesario incrementar su consumo a través de la dieta o con suplementos.

ABSTRACT. The cardiovascular disease constitutes the main cause of death in the developed countries and their incidence goes in increase in the developing countries, being considered that these will overcome the mortality for infectious causes in next years. It is of maximum priority to develop strategies guided to know the causes of the cardiovascular disease and how to prevent or to palliate their consequences. The success of any preventive measure depends on a large part of the knowledge of the risk factors and the impact that their modification can have on the progression of the disease. Experimental, epidemiological and intervention studies have shown the beneficial cardiovascular effects of fish oil omega-3 fatty acids [eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acids (DHA)], which have been linked with their anti-atherosclerotic, anti-thrombotic, anti-arrhythmic and anti-inflammatory effects, as well. This review includes a glance on the chemistry of the omega-3 fatty acids, their pharmacological actions, the mechanisms whereby they may reduce the cardiovascular risk, and the main clinical evidences that support the cardioprotective role of fish oil omega-3 fatty acids. Also, it is briefly comment the safety profile of these agents and the recommendations of different guidelines concerning their use in the prevention and management of cardiovascular disease. It is concluded that to achieve the cardiovascular benefits of the omega-3 fatty acids it is necessary to increase their consumption as part of the diet or as supplements.

INTRODUCCION

El metabolismo de las grasas es una vía fundamental de obtención de los recursos energéticos en el ser humano y es el encargado de suministrar una amplia diversidad de componentes de relevancia funcional y estructural en el organismo. Su regulación es muy importante, pues alteraciones en los procesos metabólicos de las grasas se asocian con diversas patologías que de manera aguda o crónica pueden comprometer la calidad de vida e incluso la supervivencia.¹

Dentro de las grasas, los ácidos grasos son un conjunto de compuestos orgánicos que tienen una estructura con un grupo carboxilo (-COOH) en un extremo y un

grupo metilo (H₃C-) en el otro, el resto de la molécula es una cadena hidrocarbonada cuya naturaleza determina las características químicas y biológicas de los distintos ácidos grasos. Las diferencias estructurales de la cadena hidrocarbonada se basan, fundamentalmente, en el número de átomos de carbono, en la ausencia (ácidos grasos saturados) o presencia (ácidos grasos insaturados) de dobles enlaces, en su localización y en su configuración, la cual puede ser *cis* o *trans*.²

El organismo humano sintetiza numerosos ácidos grasos denominados no esenciales, mientras que otros deben incorporarse a través de la dieta, razón por la que se denominan esenciales, los cuales incluyen los ácidos

grasos poli-insaturados de las familias omega-3 y omega-6, números que hacen referencia a la localización que ocupa el primer doble enlace en estos ácidos grasos. Las diferentes cantidades y posiciones de los doble enlaces de la cadena confieren a los ácidos grasos diferentes propiedades fisiológicas derivadas de su metabolismo, lo que hace que la relación entre los omega-3 y los omega-6 de la dieta sea muy importante, ya que ambos emplean las mismas rutas metabólicas y compiten por las mismas enzimas elongasas y desaturasas.³

En el ser humano, los ácidos grasos poli-insaturados omega-3 y omega-6 son importantes para mantener la estructura de las membranas celulares, facilitar la absorción de las vitaminas liposolubles, regular el metabolismo del colesterol y producir eicosanoides, que regulan múltiples procesos celulares (tono vascular y bronquial, motilidad gastrointestinal y uterina, protección gástrica, diuresis, coagulación sanguínea, temperatura corporal, fenómenos analgésicos, inflamatorios e inmunitarios.⁴

Los ácidos grasos omega-6 se originan a partir del ácido linoleico, del que derivan los ácidos gamma-linolénico y araquidónico, mientras los ácidos grasos omega-3 se derivan del ácido α -linolénico y tienen la capacidad de convertirse en el organismo en ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (Tabla 1). Además de constituir una importante fuente de energía, estos ácidos grasos se incorporan a las membranas de las células, donde son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos), que intervienen en numerosos procesos fisiológicos, tales como la coagulación de la sangre o las respuestas inflamatorias e inmunológicas.⁴

Desde el punto de vista dietético no solo es importante que las grasas insaturadas predominen sobre las saturadas, sino también, que la proporción entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3 sea la adecuada (no mayor de 5 a 1). En la antigüedad esta proporción era 1/1 y en estos momentos esta proporción está siendo de 10 a 1 o más, debido a que cada vez se consumen mayores cantidades de ácidos grasos omega-6 y de aceites vegetales y se ingieren menores cantidades de EPA y DHA.⁵

Por otra parte, dada la limitada capacidad del organismo humano para sintetizar EPA y DHA a partir del ácido α -linolénico y la posibilidad de los omega-6 de competir con los omega-3 por enzimas metabólicas comunes, lo que aumenta la producción de mediadores proagregantes, protrombóticos y proinflamatorios, así como el hecho de que una ingesta abundante de ácido linoleico puede reducir la capacidad del organismo para convertir el ácido α -linolénico en DHA, se hace necesario incrementar la ingesta de aceites de pescado ricos en omega-3 o suplementar el aporte dietético de ambos ácidos grasos omega-3.⁴

Los ácidos grasos omega-6 y omega-3 también compiten durante su incorporación (esterificación) en las fracciones lipídicas de las membranas (fosfolípidos y triglicéridos) y los omega-6 pueden contrarrestar los potenciales beneficios cardiovasculares de los omega-3. Por ello, cuando se analiza el riesgo cardiovascular son importantes dos cocientes: el EPA/DHA y el cociente omega-3/omega-6, ya que cuanto mayor sea este, mayor es el beneficio cardiovascular observado.³

Los avances científicos de los últimos años, en particular, el conocimiento obtenido a partir de estudios realizados, así como el empleo de modernas técnicas de biología celular y molecular, han propiciado un concepto nutricional de los ácidos grasos omega-3 más allá de su "esencialidad", que define con relativa precisión la capacidad de estos ácidos grasos de desempeñar un papel relevante en la nutrición y con un impacto indiscutible en la práctica clínica.⁶

Los estudios experimentales, epidemiológicos y de intervención en humanos atribuyen a los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) propiedades muy beneficiosas para la salud, por sus efectos antiateroscleróticos, antitrombóticos, antiarrítmicos, anticancerígenos, antiinflamatorios y de repercusión en las funciones del sistema nervioso.⁷⁻⁹

Los mecanismos de acción abarcan desde cambios estructurales en las membranas celulares hasta la regulación en la expresión de genes¹⁰ y la constatación de la asociación entre varias enfermedades y estados carenciales de EPA y DHA, considerando que su rápida asimilación metabólica, confiere mayor relevancia al soporte nutricional clínico en estos ácidos grasos omega-3.²

Las fuentes más ricas de omega-3 son los aceites de pescado (principalmente pescado de aguas frías) y el gran contenido de EPA y DHA en el pescado se debe al consumo de fitoplancton (rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3), que contribuye a la adaptación de los peces a las aguas frías. El contenido de omega-3 varía en función de la especie de pescado, su localización, la estación del año y la disponibilidad de fitoplancton¹¹ (Tabla 2).

Entre los aceites vegetales, el aceite de linaza es considerado como la fuente más rica de ácido α -linolénico (57 % de los ácidos grasos totales), mientras que la semilla de colza, la soja, el germen de trigo y las nueces contienen entre un 7 y un 13 %. Algunos autores consideran a las verduras como una buena fuente de ácido α -linolénico (espinaca, lechuga), así como la carne de origen animal, particularmente la de rumiantes y los productos lácteos.⁵

Esta reseña ofrece una breve revisión sobre los efectos beneficiosos y riesgos del consumo de omega-3, haciendo especial énfasis en la prevención cardiovascular.

Tabla 1. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6.

Nombre del ácido graso	Átomos de carbono	Dobles enlaces	Notación
α -linolénico	18	3	18:3 ω -3 (α -LNA)
Eicosapentaenoico	20	5	20:5 ω -3 (EPA)
Docosahexaenoico	22	6	22:6 ω -3 (DHA)
Linoleico	18	2	18:2 ω -6 (LA)
γ -linolénico	18	3	18:3 ω -6 (GLA)
Dihomo γ -linolénico	20	3	20:3 ω -6 (DGLA)
Araquidónico	22	4	20:4 ω -6 (AA)

Tabla 2. Contenido de ácidos grasos omega-3 en distintas especies de pescado, aceites de pescado y otros alimentos.

	Grasa total Pescado	α -LNA (g/100 g)	EPA (g/100 g)	DHA (g/100 g)
Arenque del pacífico	18,5	0,3	1,0	1,6
Caballa del atlántico	16,0	0,3	0,9	1,6
Merluza de Alaska	15,3	0,1	0,7	0,7
Sardina	14,8	0,2	1,2	1,8
Salmón del atlántico	12,0	0,2	0,6	1,2
Sardineta	11,0	0,1	0,9	1,4
Trucha	9,6	0,1	0,5	1,1
Atún	9,0	0,7	0,1	0,3
Aceite de pescado				
Salmón	99,9	1,1	13,8	18,2
Hígado de bacalao	99,9	0,9	6,9	11,0
Arenque	99,9	0,8	6,3	4,2
Frutos secos				
Almendras	55,8	0,3		
Cacahuètes	46,0	0,4		
Nueces	68,5	7,5		
Aceite vegetal				
Germen de trigo	99,0	5,3		
Soja	99,0	7,3		
Colza	99,0	9,6		

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en los países desarrollados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo, por lo que se estima que estas superarán la mortalidad por causas infecciosas en los próximos años.^{5,13}

Por ello, es de máxima prioridad desarrollar estrategias encaminadas a identificar las causas de las ECV y cómo prevenir o paliar sus consecuencias. El éxito de cualquier medida preventiva depende en gran parte del conocimiento de los factores de riesgo y del impacto que su modificación puede tener sobre la progresión de la enfermedad.⁵

La aterosclerosis es un proceso degenerativo y fibrótico que conduce al endurecimiento de las arterias, responsable de gran número de ECV: la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio (si se afectan las arterias coronarias), la enfermedad cerebrovascular (si se afectan las arterias carótidas, cerebrales o basílicas) y la vasculopatía periférica (si se afectan las arterias ilíacas o femorales, principalmente).¹³

Estudios epidemiológicos y de intervención nutricional indican que el consumo de ácidos grasos omega-3 inciden favorablemente en la salud cardiovascular, al incidir en una reducción del riesgo de muerte cardíaca con o sin infarto agudo de miocardio, mientras que estudios de cohortes, de casos y controles y prospectivos han demostrado que los ácidos grasos omega-3 disminuyen la incidencia de cardiopatía isquémica, taquiarritmias auriculares y ventriculares, y muerte súbita cardíaca.¹⁴⁻³⁰

El estudio "The Seven Countries" de 20 años de seguimiento, demostró que los hombres que consumían 30 g/d de pescado reducían el riesgo de mortalidad por

enfermedad coronaria en un 50 % en relación con los que no lo comían,¹⁵ mientras que el estudio "Chicago Western Electric" determinó que los hombres que consumían pescado presentaban un riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria de 0,62 en comparación con los que casi nunca comían pescado.¹⁶

El estudio sobre la Prevención de la Aterosclerosis Coronaria mediante intervención con ácidos grasos omega-3 de origen marino (SCIMO) demostró una reducción en el desarrollo de la aterosclerosis al administrar dosis bajas de omega-3 (1,65 g/d).¹⁷

Un meta-análisis de 11 estudios aleatorizados y comparados con placebo, que incluían 15 806 pacientes con infarto de miocardio o cardiopatía isquémica documentada angiográficamente, ha demostrado que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 redujo la incidencia de infarto de miocardio fatal (27 % en ocho estudios) o no fatal (12 %), la muerte súbita (30 % en cinco estudios) y la mortalidad total (19 % en 9 estudios).¹⁸

En otro estudio realizado en 610 pacientes en los que se iba a realizar un bypass coronario, el tratamiento con omega-3 redujo de forma significativa la incidencia de oclusión en el injerto venoso, lo que indica una protección frente al proceso aterotrombótico.¹⁹

En otro meta-análisis de 19 estudios observacionales (14 de cohortes y cinco de casos y controles) realizados en 228 864 pacientes con seguimiento medio de 14 años, se demostró que el consumo de pescado se asociaba con una reducción del 20 % en el riesgo de eventos isquémicos coronarios fatales y del 10 % en el de eventos coronarios.²⁰

El estudio de Dieta y Reinfarto (DART) realizado en 2 033 pacientes no diabéticos que habían tenido un infarto de miocardio reciente, confirmó después de

2 años de seguimiento el efecto protector de los omega-3 en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, al lograrse una reducción significativa de la mortalidad total (29 %) en los pacientes que habían aumentado la ingesta de pescado en la dieta.²¹

Además, el "Lyon Diet Heart Study", un estudio en 605 pacientes de prevención secundaria con un seguimiento de 5 años demostró que una dieta de tipo mediterránea redujo la aparición de episodios coronarios en un 70 % y la mortalidad en un 80 %, ²² mientras que en los resultados del "Indian Study on Infarct Survival" en 360 pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio, tras un año de seguimiento, se encontró en el grupo con aceite de pescado una diferencia significativa en el número de muertes cardiacas, incluidas las de causa súbita, comparada con el grupo placebo, ²³ resultados confirmados más tarde por el "Physician's Health Study" realizado en 20 551 médicos americanos seguidos durante 11 años, el cual demostró que el consumo semanal de pescado estaba asociado a una disminución del riesgo de muerte súbita cardiaca del 52 %. ²⁴

Un importante estudio en el conocimiento de los beneficios de los ácidos grasos omega-3 fue el GISSI-Prevenzione Trial, que incluyó 11 324 pacientes con infarto de miocardio previo y tras un seguimiento de 3,5 años mostró que los pacientes tratados con omega-3 presentaban una reducción significativa de la variable primaria compuesta de mortalidad total, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (15 %) y el de la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no fatal (20 %), así como se observó una reducción en la mortalidad total (21 %) y en la muerte súbita cardiaca (45 %). Este estudio fue reanalizado y los nuevos resultados mostraron que la reducción del riesgo de muerte súbita cardiaca era la causa del 59 % de la ventaja en la mortalidad total. ²⁵

Por otra parte, en el estudio de intervención con EPA en Japón (JELIS) en el que participaron 18 645 pacientes con dislipidemia, de los cuales 3 664 presentaban patologías coronarias y tras 4,6 años de seguimiento se observó una reducción del 20 % en los casos de muerte súbita, IMA fatales y no fatales, angina inestable e intervenciones de angioplastia y bypass coronario. ²⁶

Otro estudio de prevención primaria y secundaria (Indo-Mediterranean Diet Heart Study) incluyó a 1 000 pacientes asiáticos con factores de riesgo o enfermedad coronaria conocida y mostró que el número de muertes súbitas cardiacas se redujo significativamente en un 62,5 % en el grupo con dieta rica en ácido linolénico, al igual que los infartos agudos no fatales (50 %) y los eventos cardiovasculares (51 %), ²⁷ mientras que los resultados del "Cardiovascular Health Study" que incluyó 3 910 personas > 65 años sin ECV conocida durante un seguimiento de 9,3 años, mostraron una correlación con las concentraciones de ácidos grasos omega-3, así como con un riesgo menor de muerte por enfermedad coronaria total y de muerte súbita. ²⁸

Los resultados del estudio de las enfermeras (Nurses Health Study) realizado en 76 763 mujeres con un seguimiento de 18 años apoyan el efecto de los ácidos grasos omega-3 en la ECV, ya que se observó que el consumo de ácido linolénico se asociaba significativamente de forma inversa con el riesgo de muerte súbita cardiaca, pero no con el riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal, ²⁹ mientras que un meta-análisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados mostró importantes diferencias en los beneficios obtenidos (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, muerte súbita e infarto de miocardio no fatal) con la ingesta de ácidos grasos omega-3. ³⁰

Los beneficios de los ácidos grasos omega-3 en la prevención secundaria de la ECV son similares a los observados con estatinas, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y aspirina. Sin embargo, los mecanismos de base en la prevención de la muerte súbita son diferentes a los requeridos para la prevención de la enfermedad aterosclerótica. ³¹

Aunque no está del todo dilucidado el o los mecanismos por los cuales los ácidos grasos omega-3 ejercen sus efectos protectores, se han propuesto varios posibles, entre ellos, la capacidad que tienen los ácidos grasos para influenciar la coagulación sanguínea y la trombosis, el perfil de lípidos plasmáticos, la presión sanguínea, la arritmia y la inflamación. ³²

Los efectos ateroprotectores derivados de la ingesta de ácidos grasos omega-3 provienen principalmente de su incorporación a los fosfolípidos de las membranas de las células, sustituyendo parcialmente el ácido araquidónico como sustrato inicial para la producción de eicosanoides. Cuando las células vasculares sufren algún tipo de daño, se desencadena el proceso de agregación plaquetaria y los intermediarios derivados del metabolismo de los ácidos grasos omega-3 son menos protrombóticos y vasoconstrictores que los derivados procedentes del ácido araquidónico. ³²

El contenido de ácidos grasos de las plaquetas origina la producción de tromboxano A_2 , a partir de la familia omega-6 o de tromboxano A_3 a partir de la familia omega-3, este último posee un efecto proagregante menor que el tromboxano A_2 , reduciendo la agregación plaquetaria y la trombosis. ³³

Por otra parte, el músculo cardíaco enfermo es susceptible a sufrir irregularidades en la actividad eléctrica (arritmias) que en muchas ocasiones son la causa de muerte súbita y la proporción de los ácidos grasos omega-3/omega-6 en el músculo cardíaco parece estar relacionada con el riesgo de muerte súbita cardiaca. Se ha sugerido que la ingesta moderada de omega-3 puede reducir el riesgo de parada cardiaca como consecuencia del efecto regulador que estos ácidos grasos ejercen sobre las propiedades eléctricas del miocardio, disminuyendo por tanto la susceptibilidad a las arritmias ventriculares y por consiguiente, el riesgo de muerte súbita. ³⁴

A continuación, se analiza brevemente el efecto protector que sobre los factores de riesgo de las ECV ejercen los ácidos grasos omega-3 a distintos niveles: ³⁵

- Efecto antitrombótico, por su acción sobre la agregación plaquetaria, previniendo la formación de coágulos sanguíneos y depósitos grasos en pacientes con patologías cardiovasculares. ³⁶
- Reducción de la aparición de arritmias, al ayudar a prevenir la taquicardia ventricular y la fibrilación, estabilizando eléctricamente la membrana y disminución de la severidad de los síntomas arrítmicos. ³⁷
- Disminución del avance de la aterosclerosis por su efecto sobre los lípidos plasmáticos al disminuir la concentración de triglicéridos e incrementar la concentración de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), acompañado de una menor peroxidación de las lipoproteínas. ³⁸
- Reducción de la presión arterial elevada en aquellos pacientes que presentan hipertensión, no afectando a las personas normotensas. ³⁹
- Reducción al mínimo de la respuesta inflamatoria al actuar sobre la síntesis de eicosanoides inflamatorios. ⁴⁰
- Promoción de la reparación endotelial. ⁴¹

EFFECTOS ANTITROMBÓTICOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Una de las principales propiedades de los ácidos grasos omega-3, particularmente EPA, es que su consumo reduce el contenido de ácido araquidónico en los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas y probablemente también en las células endoteliales.⁴²

El ácido araquidónico se libera de la membrana celular tras la activación de plaquetas y células endoteliales mediante la actividad de la fosfolipasa A₂. El metabolismo del ácido araquidónico por las hidrooxigenasas produce tromboxano A₂ (TxA₂), un potente proactivador plaquetario en las plaquetas, y prostaciclina (PGI₂), un inhibidor de la acción plaquetaria en el endotelio. Al disminuir el contenido de ácido araquidónico se reduce la concentración de sustrato necesario para la síntesis de eicosanoides, por lo tanto, el consumo de ácidos grasos omega-3 favorece una menor formación de TxA₂ y PGI₂.⁴³

Estudios experimentales demostraron que las plaquetas de los animales alimentados con EPA tenían reducida la cantidad de ácido araquidónico contenido en ellas y también el que contenía su pared vascular, lo que se asoció con una reducción en la formación de TxA₂ y PGI₂. No obstante, a pesar de que las plaquetas tenían reducida la capacidad de síntesis de tromboxano A₂, no se detectaron cambios en la tendencia a su activación, probablemente, esta observación se podría justificar porque el balance TxA₂/PGI₂ no varía, por lo que no se modifica la relación protrombosis/antitrombosis.⁴⁴

En este sentido, se ha observado una reducción en la capacidad de la pared vascular de inhibir la reactividad plaquetaria en ratas alimentadas con ácidos grasos omega-3, lo que podría estar asociado con una menor producción de PGI₂ por la pared vascular. En esta misma línea de evidencias, tanto estudios realizados *in vitro* como *in vivo* en modelos animales y en humanos no han demostrado cambios en la producción de PGI₂, o incluso describen aumentos tras la administración de dietas enriquecidas con omega-3.⁴⁵

Otro mecanismo por el que los ácidos grasos omega-3 podrían reducir la actividad de las plaquetas es la modificación de la actividad de los receptores de los activadores plaquetarios, ya que se ha demostrado que DHA y EPA pueden actuar como antagonistas de los receptores de TxA₂ en las plaquetas humanas.⁴⁶

Se ha señalado que un posible mecanismo por el que EPA y DHA inhiben el receptor de TxA₂ es el de los cambios que inducen estos ácidos grasos sobre la fluidez de la membrana plaquetaria. No obstante, probablemente esta no sea la explicación de su efecto antagonista, ya que EPA es más efectivo para inhibir la agregación inducida por el U46619 que por otros antagonistas plaquetarios, lo que indica cierta especificidad en la inhibición de este receptor. Asimismo, algunos experimentos han señalado una interacción directa de EPA y DHA con el receptor de TxA₂.⁴⁷

Una reflexión que hay que hacer al analizar todos estos estudios es la elevada dosis de ácidos grasos omega-3 requerida para alcanzar el efecto antitrombótico, ya que en los estudios realizados en humanos, solamente se ha obtenido un efecto moderado en la reactividad plaquetaria con elevadas dosis de omega-3 y solo un efecto marginal cuando se realiza un consumo < 2-3 g/d.^{25,48,49}

El efecto mejor demostrado de los ácidos omega-3 en la hemostasia, es como antiagregantes plaquetarios, ya que ellos inhiben la agregación, particularmente la inducida por colágeno y la producción de TxA₂, prolongando discretamente el tiempo de hemorragia cuando

se administran en dosis > 3 g/d. Esto explica por qué cuando se utilizan dosis bajas no se producen experiencias adversas relacionadas con hemorragia, aun en pacientes que toman aspirina.⁵⁰

El DHA, aunque es un inhibidor directo del ácido araquidónico, puede inhibir la agregación plaquetaria por reducir la afinidad del receptor TxA₂/PGI₂ por su ligando. Una dieta rica en ácidos grasos omega-3 modula la respuesta vascular y plaquetaria ante daños bioquímicos o físicos y disminuye la agregación de estas últimas por varios mecanismos: modulación de la síntesis de prostaglandina plaquetaria, inhibición de la respuesta proliferativa vascular mediada por macrófagos o citocinas e incremento de la actividad del factor relajante del endotelio, todo esto básicamente por la sustitución de ácido araquidónico por EPA y DHA en los fosfolípidos de membrana.⁵¹

Hasta el momento, se dispone de resultados contradictorios sobre el efecto que los ácidos grasos omega-3 ejercen sobre los factores de la coagulación (VII, VIII, factor de Von Willebrand, betatromboglobulina y fibrinógeno), aunque parecen aumentar la actividad fibrinolítica y reducir las concentraciones plasmáticas del inhibidor 1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1).⁵²

Un estudio que involucró más de 15 000 sujetos y evaluó el efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre varios factores hemostáticos encontró una relación inversa entre el consumo de omega-3 y el fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand y una asociación positiva con la proteína C reactiva. Sin embargo, en otro estudio desarrollado en pacientes con claudicación intermitente seguidos por dos años no se encontraron diferencias entre los grupos ácidos grasos omega-3 y placebo con respecto a la viscosidad plasmática, hematócrito, fibrinógeno, dímero D y factor de Von Willebrand.⁵³

Por otra parte, en una revisión de 17 estudios que incluyeron 935 pacientes, solo en dos de ellos se demostró aumento de la actividad del plasminógeno 1 (PAI-1) atribuible al tratamiento con omega-3, por lo que no hay evidencias concluyentes de un efecto desfavorable al respecto, así como tampoco se han encontrado efectos diferentes sobre el factor VII y la homocisteína entre grupos tratados con ácidos grasos omega-3 y placebo.⁵⁴

La relevancia clínica de los efectos antitrombóticos de los omega-3 no está bien definida, por lo tanto, se necesitan nuevos estudios para confirmar la utilidad clínica de estos efectos antitrombóticos.

EFFECTOS ANTIARRÍTMICOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Además de representar la causa más frecuente de muerte súbita cardíaca, las arritmias pueden comprometer el flujo coronario normal y producir isquemia miocárdica, o incluso causar la muerte de miocardio ventricular. Igualmente, pueden conducir o estar asociadas con otras condiciones cardiovasculares patológicas, como los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca o los embolismos periféricos.⁵⁵

La rapidez en el inicio de los efectos favorables comprobada en varios estudios y el hecho de que la mortalidad por enfermedad coronaria disminuya notablemente sin variación significativa en la incidencia de infarto miocárdico no fatal enfatizan los posibles efectos antiarrítmicos de los ácidos grasos omega-3.⁵⁶

Los mecanismos involucrados en estos efectos antiarrítmicos no han sido del todo determinados y el hecho de que bajas concentraciones de omega-3 puedan estabilizar las células miocárdicas mediante la modulación

de las conductancias de iones específicos del sarcolema ha generado cierta atención.⁵⁷

Durante la isquemia miocárdica, infarto o angina, los tejidos isquémicos se encuentran parcialmente despolarizados e hiperexcitables, y los canales de sodio dependientes del voltaje son más vulnerables a la activación por cualquier tipo de estímulo despolarizante que puede iniciar y propagar una arritmia. Los ácidos grasos elevan el umbral eléctrico requerido para reducir en un 50 % la excitabilidad eléctrica, además de triplicar la duración del período refractario, fenómenos que reducen la vulnerabilidad a la fibrilación ventricular. Estos efectos serían el resultado de su capacidad de inhibir de forma dosis dependiente las conductancias de los canales de sodio dependientes del voltaje y de canales de calcio tipo L localizados en el sarcolema del miocito.⁵⁷

El hecho de que dosis elevadas de omega-3 reduzcan las arritmias inducidas por isquemia o reperfusión se debería a su incorporación a los fosfolípidos de membrana.⁵⁸ Por otra parte, en dosis inferiores y como ácidos grasos libres exógenos pueden bloquear los canales de sodio y calcio del sarcolema sin su incorporación a la membrana. El último mecanismo explicaría la asociación entre estos ácidos grasos y la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria observada en algunos trabajos clínicos.⁵⁹

Otro efecto antiarrítmico indirecto de los omega-3 radicaría en la reducción de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados en el plasma y en las membranas celulares. Las concentraciones de estos ácidos grasos se encuentran elevadas en patologías isquémicas y poseen varios efectos proarrítmicos responsables de arritmias ventriculares y posiblemente de mayor riesgo de muerte súbita. La ingesta elevada de ácidos grasos omega-3 podría reducir el riesgo de arritmias cardíacas y muerte súbita al mejorar la actividad del sistema nervioso autónomo cardíaco.^{60,61}

La reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca aumenta la morbi-mortalidad cardiovascular, y se ha descrito una relación entre esta reducción y los eventos coronarios en pacientes con angina crónica estable e infarto de miocardio previo o la muerte súbita.^{62,63}

Los ácidos grasos omega-3 aumentan la variabilidad de la frecuencia cardíaca, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con infarto de miocardio previo, efecto que se asocia con un aumento de la concentración de DHA en el plasma y las membranas plaquetarias, y con una reducción en el contenido plaquetario de ácido araquidónico y en la aparición de extrasístoles ventriculares.⁶⁴⁻⁶⁷

Las evidencias experimentales indican que EPA y DHA reducen la frecuencia cardíaca y mejoran la función ventricular, al aumentar el volumen telediastólico y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.⁶⁸

Por otra parte, producen la estabilización eléctrica de los miocitos cardíacos y se ha propuesto que, en el tejido cardíaco isquémico, parcialmente despolarizado, la mayoría de los canales de Na^+ se encuentran en estado inactivo, lo que reduce la entrada de Na^+ y disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardiaca, efectos que favorecen la aparición de arritmias por reentrada.⁶⁹

Los ácidos grasos omega-3 hiperpolarizan el potencial de membrana, lo que incrementa el umbral de excitabilidad ventricular y prolonga la duración del período refractario, dos efectos que participarían en sus propiedades antiarrítmicas. Estos efectos se han atribuido a que los omega-3 liberados desde los fosfolípidos de la membra-

na en respuesta a un episodio isquémico interactúan y bloquean los canales iónicos de Na^+ y de Ca^{2+} tipo-L, y quizás, las corrientes de potasio transitorias.⁷⁰

Los omega-3 se incorporan a los fosfolípidos de la membrana y podrían alterar indirectamente las propiedades físicas de la membrana, modificando la conductancia iónica a través de los canales, o bien, unirse directamente a las proteínas constitutivas del canal produciendo cambios conformacionales de este.⁷⁰

Se ha descrito que los ácidos grasos podrían unirse al segmento S4 de la subunidad α de los canales iónicos cargados positivamente, que actúa como sensor de voltaje y determina los cambios conformacionales del canal en respuesta a los cambios del potencial de membrana. Una de las hipótesis desarrolladas para explicar este efecto es que el grupo carboxilo terminal del ácido graso omega-3 interacciona en el canal iónico de la membrana, cerca de una región cargada positivamente, además, de que previenen la sobrecarga cardíaca de Ca^{2+} producida en respuesta a la administración de ouabaina y BAYK8644, tanto por su efecto inhibitor sobre la corriente de entrada de Ca^{2+} como por aumentar la actividad de la ATP-asa $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{71}$.

No es improbable que la capacidad del músculo cardíaco para incorporar activamente EPA y DHA se relacione con las propiedades antiarrítmicas de los ácidos grasos omega-3 y de su capacidad para reducir los casos de muerte súbita cardíaca.⁵⁵

Los efectos antiarrítmicos de los omega-3 se favorecen con el tratamiento con β -bloqueadores, la integración de EPA y DHA en las membranas de los cardiomiocitos puede alterar las funciones de canales iónicos (Na^+ y L-Ca^{2+}) y por lo tanto, su actividad eléctrica.⁵⁷

Los estudios de electrofisiología indican que la modulación por los ácidos grasos omega-3 de la corriente iónica en el sarcolema de los cardiomiocitos se traduce en un cambio de potencial de la membrana hacia valores más negativos, lo que aumenta la despolarización y evita señales fuera del ciclo eléctrico del corazón.

Otros estudios sugieren que esos ácidos grasos pueden deprimir el tono simpático y por lo tanto, la fibrilación ventricular, regulando la actividad de adrenoreceptores, el balance de eicosanoides y la producción de energía, entre otros efectos.⁷²

A pesar de la evidencia derivada de los estudios positivos, hay que mencionar que en otros estudios, tanto observacionales como experimentales, no se ha observado ninguna relación entre el consumo de omega-3 y la muerte súbita cardíaca. No obstante, la asociación entre los diversos tipos de ácidos grasos de la dieta y las arritmias cardíacas parece evidente, incluso aunque en ocasiones dicha relación sea deletérea.^{71,72}

En los últimos años, se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciegas en pacientes de gran riesgo (portadores de desfibriladores, con hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca severa) para aportar mayor evidencia a los datos ya disponibles,⁷³⁻⁷⁷ sin embargo, en algunos de ellos no se encontraron diferencias significativas en el tiempo transcurrido desde el inicio del estudio hasta la aparición de la primera arritmia ventricular maligna ni en la mortalidad total, al comparar el grupo de intervención con el grupo placebo, así como se comprobó que en los pacientes que recibieron suplementos de omega-3, las concentraciones de ácidos grasos omega-3 en la membrana celular de los eritrocitos aumentaron de forma significativa, frente a la ausencia de cambios en los valores del grupo control. Sorprendentemente, los pacientes aleatorizados a omega-3 presentaron una significativa mayor frecuencia de epi-

sodios de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular frente al grupo que recibió placebo, lo que indica un efecto proarrítmico del tratamiento en algunos pacientes.^{76,77}

Teniendo en cuenta, las discrepancias encontradas en los resultados de los diferentes estudios en humanos, se requieren de nuevas evidencias clínicas para confirmar o refutar la utilidad de los efectos antiarrítmicos de los omega-3.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS

La hipertrigliceridemia no solo constituye un factor de riesgo independiente de las ECV, sino que es la principal causa de otras enfermedades lipídicas como el síndrome de quilomicronemia, la dislipoproteinemia familiar (desorden en el metabolismo de los triglicéridos con gran prevalencia y complicaciones vasculares), la hiperlipidemia familiar combinada (asociada a elevada incidencia de aterosclerosis) y la diabetes mellitus tipo 2 (caracterizada también por concentraciones elevadas de triglicéridos y microangiopatía).^{78,79}

Un meta-análisis de 21 ensayos clínicos, en el que participaron 65 863 hombres y 11 089 mujeres demostró que cada aumento de 1 mmol/L de triglicéridos en plasma se asocia con un aumento (32 % en hombres y 76 % en mujeres) del riesgo de ECV. Este riesgo se mantuvo significativo (12 % en hombres y 76 % en mujeres) tras considerar otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial o la obesidad.⁸⁰

En ensayos realizados en pacientes con hipertrigliceridemia severa se comprobó que la ingesta de 4 g diarios de EPA y DHA produce una reducción del 45 % en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y un incremento de las de HDL-C de un 13 %, mientras que en pacientes con hipertrigliceridemia familiar combinada, los ácidos grasos omega-3 reducen dosis-dependiente las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y del colesterol transportado por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) (15-45 %), además de aumentar en un 8 % las concentraciones de HDL-C, aumento que se realiza a expensas de la fracción HDL2 y de la actividad de la enzima paraxonasa, a la que se le atribuye la actividad antioxidante de las HDL.⁸¹

Esta disminución de las concentraciones de triglicéridos por los ácidos grasos omega-3, se relaciona con: su capacidad para reducir la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL, inhibición de la esterificación de otros ácidos grasos necesarios para la síntesis de triglicéridos, aumento de la β -oxidación de los ácidos grasos por los peroxisomas hepáticos disminuyendo su disponibilidad para la síntesis de VLDL, inhibición de la actividad de la enzima acil-CoA:1,2-diaglicerolaciltransferasa que interviene en la síntesis de triglicéridos, inhibición de la síntesis y secreción de quilomicrones y aceleración del aclaramiento postprandial de los triglicéridos.⁸²

Los ácidos grasos omega-3 también inhiben la actividad de la citidilcolina, la glicerofosfato aciltransferasa mitocondrial y microsomal, la acetilcoenzima A carboxilasa, la ATP citrato-lyasa, la sintasa de ácidos grasos y la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa.⁸²

Sin embargo, hay evidencias de que dosis elevadas (> 3 g/d) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de colesterol total y del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), pero se trata de partículas de LDL-C mayores, menos densas y menos aterogénicas.³⁸

La hipertrigliceridemia es común entre los pacientes diabéticos y se ha observado que los ácidos grasos omega-3 reducen las concentraciones de triglicéridos (15 a 35 %) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de forma similar a las de los no diabéticos y las concentraciones de lipoproteínas remanentes en personas obesas y con diabetes. Un meta-análisis de 26 estudios clínicos realizados en pacientes con diabetes mellitus concluyó que los ácidos grasos omega-3 disminuían las concentraciones de triglicéridos en un 30 %, sin modificar la hemoglobina glucosilada o la actividad de la insulina.^{83,84}

Otro meta-análisis de 18 estudios controlados mostró una reducción de las concentraciones de triglicéridos y un aumento de las HDL-C, pero no se observaron cambios en la glicemia en ayunas o en las concentraciones plasmáticas de hemoglobina glucosilada, colesterol total y HDL-C. La reducción de los triglicéridos y el aumento de las LDL-C eran más marcados en los pacientes con hipertrigliceridemia que utilizaron la dosis más elevada de ácidos grasos omega-3 (18 g/d).⁸⁵

Teniendo en cuenta estos resultados, la Asociación Americana de Diabetes recomienda que los pacientes con diabetes, sobrepeso, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia deben incorporar a las recomendaciones dietéticas la ingesta de pescados grasos al menos dos veces a la semana.^{86,87}

Por otra parte, muchos pacientes con cardiopatía isquémica presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo que obliga a utilizar combinaciones de medicamentos para controlar ambos factores de riesgo. Diversos estudios han demostrado que la combinación de ácidos grasos omega-3 con estatinas es segura y efectiva y produce una reducción adicional (20 a 30 %) en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.⁸⁸⁻⁹⁰

Otros estudios han demostrado un efecto aditivo de la combinación de atorvastatina con ácidos grasos omega-3 en pacientes con hiperlipidemia combinada que se traducía en una reducción en las concentraciones plasmáticas de LDL-C, triglicéridos, apolipoproteínas B, E, CII y CIII, LDL pequeñas y densas (LDLIII) y en la hipertrigliceridemia postprandial, así como en un aumento de las HDL-C, mientras que en pacientes obesos con resistencia a la insulina y dislipidemia la combinación ácidos grasos omega-3 y atorvastatina produjo una reducción en las concentraciones plasmáticas de LDL-C y un aumento de las HDL-C.⁸⁸

En el estudio GISSI-Prevenzione, el aumento de la supervivencia producido por los ácidos grasos omega-3 era adicional al producido por las estatinas, por tanto, esta asociación resulta de interés en pacientes con cardiopatía isquémica o con hipertrigliceridemia y elevado riesgo coronario.²⁵

En estudios donde se compararon las acciones de los ácidos grasos omega-3 con el gemfibrozil en pacientes con hipertrigliceridemia se produjo una reducción similar en las concentraciones de triglicéridos (37 a 40 %), VLDL-C y LDL-C y un aumento de las HDL-C.⁹¹

En cuanto a la experiencia del autor sobre el uso de los ácidos grasos omega-3 en combinación con el policosanol, estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la terapia combinada es segura y produce una reducción adicional de las concentraciones de LDL-C, colesterol total y triglicéridos, así como un incremento significativo de las de HDL-C, con resultados superiores en relación con las respectivas monoterapias en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Además, se han obtenido resultados superiores en cuanto a la inhibición de la agregación plaquetaria por parte de la

terapia combinada policosanol + ácidos grasos omega-3 en pacientes hipercolesterolemicos.^{92,93}

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es uno de los factores más importantes en la ECV, al provocar la activación del endotelio, lo que a la vez, origina la producción endotelial de moléculas de adhesión y la infiltración de células sanguíneas a la pared vascular, contribuyendo al engrosamiento de la arteria y al desarrollo de la aterosclerosis.⁹⁴

Existen evidencias científicas de que los ácidos grasos omega-3 pueden estimular la producción endotelial de óxido nítrico, cuyas moléculas provocan la relajación de las células del músculo liso permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que reduce a su vez, la presión sanguínea y la activación endotelial.^{95,96}

Los resultados de un meta-análisis de 31 estudios clínicos realizados con ácidos grasos omega-3 demostraron su efecto hipotensor en pacientes hipertensos.^{39,97}

Los ácidos grasos omega-3 producen una reducción dependiente de la dosis de la presión arterial cuya magnitud depende de los valores tensionales previos. En pacientes hipertensos tratados con dosis elevadas de esos ácidos (3 a 6 g/d) se observó una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, mientras que en pacientes hipertensos con sobrepeso, el tratamiento con restricción dietética produjo una reducción de la presión similar a la de una dieta rica en ácidos grasos omega-3, pero inferior a la producida por ambas intervenciones, diferencias que persisten al ajustar la ingesta de otros nutrientes y la excreción renal de sodio y potasio.⁹⁸

En hipertensos obesos con diabetes mellitus tipo 2 se obtuvieron resultados similares, por lo que es evidente que los ácidos grasos omega-3 ejercen un discreto efecto antihipertensivo y un papel limitado en el control del paciente hipertenso.⁹⁹

Ha sido demostrado que la administración de ácidos grasos omega-3 a pacientes hipertensos es efectiva en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica y de las concentraciones de lipoproteína (a)-Lpa- (otro factor de riesgo cardiovascular, asociado con la presencia y severidad de daños en ciertos órganos en pacientes hipertensos).¹⁰⁰ Asimismo, en un estudio prospectivo realizado en 14 962 personas a lo largo de 12 años, fue descrito que el consumo de ácidos grasos omega-3 redujo también la incidencia de tromboembolismo venoso.¹⁰¹

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 E INFLAMACIÓN

La inflamación es uno de los procesos primarios que tiene un papel evolutivo en el desarrollo de las ECV y se ha señalado su posible efecto antiinflamatorio como un posible mecanismo del efecto protector de los ácidos grasos omega-3 sobre el sistema cardiovascular.¹⁰²

La adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular y la posterior infiltración de estas células en la pared vascular están reguladas por diferentes proteínas de adhesión expresadas tanto en los leucocitos como en el endotelio y una reducción en la expresión de estas moléculas de adhesión disminuye significativamente la infiltración de monocitos/macrófagos. Estudios *in vitro* han demostrado que el DHA reduce la expresión de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), vascular (VCAM-1) y de células endoteliales-1 (ELAM-1/E-selec-tina) en la superficie de las células endoteliales, efecto que se ha asociado con una reducción en la adhesión de monocitos a las células endoteliales activadas.¹⁰³

La menor infiltración de células inflamatorias en la placa de ateroma se ha correlacionado con una mayor estabilidad de esta y en este sentido, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 pueden estabilizar la placa de ateroma reduciendo la infiltración de células inflamatorias e inmunitarias en ella o mediante la reducción de la actividad de estas células una vez que han infiltrado la placa o ambas. En esta misma línea, se ha observado que los ácidos grasos omega-3 se incorporan a la placa de ateroma tras su administración y que esta incorporación se asocia con cambios estructurales que incrementan la estabilidad de la placa.¹⁰⁴

Como ya hemos señalado, los ácidos grasos omega-3 afectan al número de leucocitos contenidos en la placa al reducir la expresión de moléculas de adhesión en ellas; sin embargo, también pueden afectar directamente la expresión de moléculas de adhesión en los propios leucocitos. Así, la administración de aceite de pescado en ratas redujo la expresión de ICAM-1 en sus linfocitos y efectos similares se han observado en macrófagos de ratón y en linfocitos humanos.¹⁰⁵

Sin embargo, también hay resultados contradictorios en cuanto a la disminución de proteínas de adhesión inducidas por los ácidos grasos omega-3, ya que a pesar de observarse una reducción en el contenido de leucocitos en la placa de ateroma, no se encontró una reducción de ICAM-1 o VCAM-1 en las placas de sujetos a los que se les administraron ácidos grasos omega-3, lo que indica una vez más la presencia de disociación entre los estudios experimentales y los obtenidos en humanos. Esto, además, apoya la hipótesis de que la reducción en la expresión de estas moléculas de adhesión no sea probablemente el único mecanismo por el que el consumo de ácidos grasos omega-3 reduce la infiltración de células proinflamatorias en la placa de ateroma.¹⁰⁶

Otro mecanismo por el que las células circulantes proinflamatorias pueden introducirse en la placa de ateroma es la acción de quimioattractantes. Estas moléculas, como el RANTES, el PF₄ o el leucotrieno B₄, atraen a monocitos y macrófagos a sitios específicos, en este caso a la placa de ateroma y se ha demostrado que la dieta enriquecida con ácidos grasos omega-3 reduce la producción de leucotrieno B₄ y la proteína quimioattractante de monocitos-1 (MCP-1).¹⁰⁶

Otro posible mecanismo de regulación de la interacción de los leucocitos con el endotelio es la acción del factor activador de las plaquetas, un fosfolípido que interviene en la adhesión de los leucocitos a la pared vascular y también posee efecto quimiotáctico. Este factor, una vez sintetizado, permanece adherido a la pared del vaso a través de su parte hidrofóbica y la unión en la superficie endotelial con su receptor expresado en la superficie de los leucocitos contribuye a la adhesión de estos a la pared vascular. La incubación de células endoteliales humanas con ácidos grasos omega-3 reduce la adhesión de monocitos al endotelio en cultivo y disminuye la formación de PAF por el propio endotelio.¹⁰⁷

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo de gran importancia en embriogénesis y además de la necrosis, también puede ser un mecanismo de modulación de las células constituyentes de la placa de ateroma, en concreto del número de leucocitos que la constituyen. En este sentido, se ha demostrado que tanto EPA como DHA aumentan la apoptosis de monocitos humanos y líneas celulares de monocitos en cultivo.¹⁰⁸

Un punto que podría tener gran influencia en el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 es, probablemente, la propia estructura de sus respectivas

moléculas. Diferentes investigaciones han llegado a la conclusión de que un doble enlace es el mínimo necesario, pero suficiente, para que estos ácidos grasos inhiban la actividad inflamatoria del endotelio y en este sentido, también se ha demostrado que su actividad antiinflamatoria está directamente relacionada con la presencia o ausencia de dobles enlaces en su molécula mejor que con el tipo de instauración.¹⁰⁹

Es importante puntualizar que si realmente la estructura de los ácidos grasos omega-3 es imprescindible para obtener el efecto antiinflamatorio, en gran medida se podría requerir su incorporación a las membranas celulares para que ocurriera tal efecto. En principio, por lo tanto, esta teoría estaría en contraposición con el aparente efecto agudo de los ácidos grasos omega-3 en la inhibición de canales iónicos y en su efecto sobre la apertura de canales de K⁺ en células del músculo liso vascular, por lo que se plantea que podría haber receptores específicos de esos ácidos a través de cuya activación estas moléculas ejercerían el efecto antiinflamatorio.¹¹⁰

Un hecho interesante, recientemente demostrado, es que los ácidos grasos omega-3 actúan como activadores de los PPAR-γ, los cuales se han encontrado en la placa de ateroma y en los leucocitos y su activación en los monocitos inhibe la producción de la metaloproteasa-9, lo cual tiene una implicación directa en la inestabilidad de la placa, por lo que la acción de los ácidos grasos omega-3 sobre los PPAR-γ podría ser un mecanismo adicional por el que estos ácidos mejoran la estabilidad de la placa.¹¹¹

El grado de estrés oxidativo es también un factor importante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular. En los pacientes obesos, la restricción dietética y la pérdida de peso reducen el estrés oxidativo, lo que sugiere que la dieta tiene una influencia importante en el grado de estrés oxidativo.¹¹²

En el paciente diabético, el aumento del estrés oxidativo puede deberse, al menos en parte, a un aumento en el estado inflamatorio y diferentes factores pueden contribuir a ello, como la oxidación de lipoproteínas y la glucosilación de proteínas lo que genera especies reactivas del oxígeno (ion superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo). Todo ello acelera la formación de productos avanzados de glucosilación, lo que a su vez, induce la formación de nuevos radicales libres. Estudios epidemiológicos han demostrado que el paciente diabético tiene aumentado el número de leucocitos, y las citocinas proinflamatorias circulantes, tales como interleucina-6, el factor de necrosis tumoral-α y los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno.¹¹³⁻¹¹⁵

A pesar del aparente efecto beneficioso que los ácidos grasos omega-3 pueden tener sobre la actividad plaquetaria y la reducción de la inflamación, también pueden aumentar el índice de insaturación debido a la incorporación de EPA y DHA en membranas y lipoproteínas, favoreciendo un aumento de la peroxidación lipídica. Esto, en principio, sería fácil que ocurriese en un sistema *in vitro*. Sin embargo, *in vivo*, los datos publicados son contradictorios.¹¹⁶

Quedan muchas preguntas sin respuesta sobre los mecanismos involucrados en el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3, sobre todo, cómo se promueve este efecto antiinflamatorio, ya que la mayoría de los estudios se han limitado a detectar una serie de biomarcadores, como citocinas, proteínas de adhesión, quimocinas, entre otros, sin profundizar en los mecanismos celulares y moleculares por los que los ácidos grasos omega-3 pueden regular su síntesis y liberación.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial es uno de los primeros pasos en la génesis de la placa aterosclerótica. Estudios realizados han mostrado que los ácidos grasos omega-3 aumentan la vasodilatación dependiente del endotelio, medida como respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo, existiendo una buena correlación entre el aumento en las concentraciones de EPA en las membranas de los eritrocitos o el aumento de las concentraciones plasmáticas de DHA y la mejoría de la disfunción endotelial.⁴⁰

Tras la administración de omega-3 la disfunción endotelial mejora significativamente, tanto en niños con hiperlipidemia, como en pacientes con hiperlipidemia asociada o no con diabetes mellitus, o en pacientes con cardiopatía. Esta mejoría de la disfunción endotelial se atribuye a la capacidad de los ácidos grasos omega-3 de aumentar la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Además, la ingesta de EPA/DHA reduce el estrés oxidativo en pacientes hipertensos con diabetes, lo que aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico y la excreción renal de isoprostano F2 (un marcador de la peroxidación del ácido araquidónico).¹¹⁷

Se ha comprobado que bajo un tratamiento con omega-3 hay mejorías en la vasodilatación endotelio dependiente, debido a que se estimula la liberación de óxido nítrico por el endotelio y en pacientes con diabetes mellitus, este puede ser un mecanismo de protección frente al vasoespasmo y la trombosis. Sin embargo, en todos los estudios endotelio independientes en los que la vasodilatación se lograba con nitroprusiato sódico, con o sin la dieta enriquecida, no se observaron diferencias. No obstante, en un estudio en el que se empleó solo EPA (1 800 mg/d), mejoró tanto la vasodilatación endotelio dependiente como la independiente, lo que indica que mejora también los sistemas vasodilatadores que no dependen del óxido nítrico.¹¹⁸

En pacientes con hipercolesterolemia, lo mismo que en sujetos sin esta patología, se produce mejoría de la vasodilatación óxido nítrico dependiente, lo que pudiese explicar un posible mecanismo de protección cardiovascular de los omega-3 en estos pacientes.¹¹⁹

Respecto al comportamiento de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), el ácido graso poliinsaturado docosahexanoico inhibe la producción del óxido nítrico derivado de macrófagos, en respuesta al IFN-gamma y a TNF-alfa. Este puede ser también el mecanismo que explique, al menos en parte, la mejoría de los procesos autoinmunes bajo tratamiento dietético con omega-3.^{120,121}

Riesgos asociados a su uso

Se clasifica la ingestión de omega-3 como segura en términos generales. Sin embargo, han sido reportadas experiencias adversas relacionadas con su uso, sobre todo, cuando se emplean dosis elevadas y se exige precaución en pacientes diabéticos, pacientes con riesgo de hemorragia o aquellos con concentraciones aumentadas de LDL-C.¹²²⁻¹²⁹

Los ácidos grasos omega-3 pueden aumentar el riesgo de sangrado, sin embargo, hay poca evidencia de riesgo de sangrado significativo en dosis bajas. No obstante, la ingestión de grandes cantidades puede aumentar el riesgo de apoplejía hemorrágica y las elevadas dosis también se han asociado con sangrado por la nariz y sangre en la orina, disminución de la concentración de plaquetas y prolongación del tiempo de sangrado, así como con un aumento de la fibrinólisis.¹²³

La congestión gastrointestinal es común con el uso de suplementos de ácidos grasos omega-3, pueden ocurrir diarreas, las cuales pueden ser potencialmente agudas con dosis muy elevadas. También han sido descritos eructos, reflujo, acidez, indigestión, hinchamiento abdominal y dolor abdominal.¹²⁴

Se exige precaución en pacientes con presión sanguínea baja o aquellos que consumen medicamentos para bajar la presión, teniendo en cuenta los reportes de la reducción de la presión sanguínea con la ingestión de omega-3.¹²⁵

Por otra parte, se han observado ligeros aumentos en las concentraciones de azúcar en la sangre en ayunas entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la evidencia científica disponible indica que no hay efectos significativos a largo plazo, incluida la ausencia de cambios en las concentraciones de hemoglobina glucosilada.¹²⁶

El consumo de omega-3 por muchos meses puede causar deficiencia de vitamina E, por lo cual esta se agrega a muchos productos comerciales de aceite de pescado.¹²²

También se ha observado en algunos estudios un incremento de las concentraciones de LDL-C entre un 5 y 10 %, efectos que han dependido de la dosis,¹²⁷ mientras que en pacientes con trastorno bipolar o depresión existen pocos reportes de manía, agitación nerviosa y sensación de hormigueo en la piel.¹²⁸

Un problema adicional asociado con el consumo de pescado o aceites de pescado es la ingesta de contaminantes (metilmercurio, bifenilos policlorados, dioxinas), algunos de los cuales presentan una vida media prolongada y pueden acumularse en el organismo de las personas que consumen con frecuencia pescado o aceites de origen marino, por lo que debe evitarse el pescado potencialmente contaminado, sobre todo, en niños, mujeres embarazadas o que estuviesen lactando.¹²⁹

RECOMENDACIONES SOBRE EL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

A pesar de los resultados negativos y cuestionables de un metaanálisis sistemático *Cochrane* publicado en el *British Medical Journal* sobre los riesgos y beneficios de los ácidos grasos omega-3 sobre la mortalidad, la enfermedad cardiovascular y el cáncer,¹³⁰ y basándose en la evidencia obtenida en los estudios epidemiológicos y de intervención, se ha establecido una serie de recomendaciones por parte de las diferentes sociedades y organizaciones nutricionales a nivel mundial:¹³¹⁻¹³⁵

La Sociedad Americana del Corazón recomienda que las personas adultas sanas han de consumir pescado al menos dos veces por semana, en particular, los que contienen grandes concentraciones de ácidos grasos omega-3, los pacientes con enfermedad coronaria comprobada deben consumir 1 g/d de EPA+DHA procedente de aceites de pescado o suplementos y para pacientes con hipertrigliceridemia se recomienda el suplemento de 2 a 4 g/d de EPA+DHA a fin de disminuir entre un 20 y un 40 % las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.¹³¹

Los individuos que no comen pescado o tienen limitado su acceso, deben utilizar suplementos de aceite de pescado a fin de alcanzar aproximadamente 1 g/d de omega-3. Sin embargo, la FDA no recomienda dosis > 3 g/d de EPA y DHA y aconseja a los fabricantes de suplementos dietéticos que no recomienden la ingesta de dosis > 2 g/d.¹³²

En las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento del infarto agudo de

miocardio sin elevación del segmento ST se sugiere la ingesta de 1 g diario de omega-3.¹³³

La Organización Mundial de la Salud recomienda que la ingesta de EPA + DHA en individuos sanos sea de 0,3 a 0,5 g/d y la de α -linolénico de 0,8 a 1 g/d, así como que la ingesta de grasas saturadas sea menor del 10 % y de grasa monoinsaturada del 15 a 30 % de la ingesta total, además de que los ácidos grasos poliinsaturados totales han de representar un 6 a 10 % y los ácidos grasos omega-3 en particular un 1 a 2 % de la energía total,¹³⁴ mientras la Sociedad Internacional para el estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) sugiere la cantidad de 0,65 g/d de DHA más 1 g/d de α -linolénico.¹³⁵

CONCLUSIONES

Hasta el momento, existe un consenso sobre el hecho de que la ingesta de ácidos grasos omega-3 reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular y es evidente que, al menos en estudios experimentales, hay un efecto antitrombótico, antiaritmico y antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3. Sin embargo, en los estudios de intervención en humanos estos efectos no se observan de forma consistente, lo que pudiera deberse a muchos factores que justifican esta variabilidad en los resultados observados, como las diferencias en las poblaciones estudiadas, la duración de los estudios o incluso el diferente contenido antioxidante de las dietas.

Se dispone de datos científicos que avalan que los ácidos grasos omega-3 son útiles como tratamiento adjunto en la prevención secundaria de ECV y en el tratamiento de la hipertrigliceridemia endógena cuando las medidas dietéticas resultan insuficientes. Los resultados de los estudios clínicos muestran que esos ácidos grasos disminuyen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y ejercen un efecto complementario cuando se combinan con otras terapias hipolipemiantes, además de presentar propiedades antiaritmicas, antiinflamatorias, antiateromatosas y antiagregantes plaquetarias, que unido a su excelente tolerabilidad los convierte en un tratamiento coadyuvante en pacientes con enfermedad coronaria e hipertrigliceridemias.

Estudios actualmente en curso permitirán conocer más en los próximos años acerca del perfil de riesgo/beneficio de los ácidos grasos omega-3. No obstante, y teniendo en cuenta los beneficios en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se hace necesario incrementar su consumo a través de la dieta o con suplementos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of a Joint Expert Consultation: Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series. FAO/WHO, Ginebra, 2003.
2. García F. Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga en la nutrición clínica. *Nutrición Clínica*. 2007;1:203-216.
3. Simopoulos AP. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects. *World Rev Nutr Diet*. 2003;92:1-10.
4. Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Tamargo J, Delpón E. Farmacología de los ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol*. 2003;6:3-19.
5. World Health Organization. The World Health Report 2008. Available at: <http://www.who.int/cardiovascular-diseases/guidelines/>. 14/01/2009.
6. Siddiqui RA, Shaikh SR, Sech LA, Yount HR, Stillwell W, Zaloga GP. Omega-3 fatty acids: health benefits and cellular mechanisms of action. *Mini. Rev Med Chem*, 2004;4:859-871.
7. Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington J. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2004;17:449-459.

8. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am. Fam. Physician.* 2004;70:133-140.
9. Cavas M, García FB, Navarro JF. Ácidos grasos omega-3 y enfermedades neuropsiquiátricas. *Psiquiatría Biológica*, 2006;13:95-101.
10. Pegorier JP, Le May C, Girard J. Control gene expression by fatty acids. *J. Nutr.* 2004;134:2444S-2449S.
11. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *Can. Med. Assoc. J.*, 2008;178: 181-182.
12. Trautwein EA. N-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 2001;103:45-55.
13. Bhatnagar D, Durrington PN. Omega-3 fatty acids: their role in the prevention and treatment of atherosclerosis related risk factors and complications. *Int. J. Clin. Prod.* 2003;57:305-314.
14. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:1222-1228.
15. Kromhout D, Bosschieter EB, Lezenne C. The inverse relation between fish consumption and 20 year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985;312:1205-1209.
16. Daviglus ML, Stamler J, Orenia AJ. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *M Engl J Med.* 1997;336:1046-1053.
17. Von Schacky C, Baumann K, Angerer P. The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO and angiographic study, background and implication. *Lipids.* 2001;36:99S-102S.
18. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Med.* 2002;112:298-304.
19. Erisland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol.* 1996;77:31-36.
20. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:1119-1123.
21. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet.* 1989;334:757-761.
22. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications alter myocardial infarction: final report for the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-785.
23. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997;11:4859-4861.
24. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998;279:23-28.
25. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregori D, Mascio R. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002;105:1897-1903.
26. Yokoyama M, Origase H, and for the JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J.* 2003;146:613-620.
27. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, *et al.* Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart study): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2002;360:1455-1461.
28. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2003;107:1372-1377.
29. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, *et al.* Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation.* 2005;112:3232-3238.
30. Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;96:1521-1529.
31. Lee KW, Lip GYH. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *QJM.* 2003;96:465-480.
32. Von Schacky C, Harris W. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovascular Research.* 2007;73:310-315.
33. Carrero JJ, Martin-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza J, López-Huertas E. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutrición Hospitalaria.* 2005;XX:63-69.
34. Holub DJ, Holub BJ. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Mol. Cell. Biochem.* 2004;263:217-225.
35. Yam D. The effect of omega-3 fatty acids on risk factors for cardiovascular disease. *Harefuah.* 2001;140:1156-1158.
36. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:131-136.
37. Leaf A, Albert CM, Josephson M. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation.* 2005;112:2762-2768.
38. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2:325-333.
39. Gleijeses JM, Giltay EJ, Grobbee DE. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002;20:1493-1499.
40. Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol.* 2006;14:9-14.
41. Brown A, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:673-686.
42. Valentine RC, Valentine DL. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. *Pro Lipid Res.* 2004;43:383-402.
43. Saito J, Terano T, Hirai A, Shiina T, Tamura Y, Saito Y. Mechanisms of enhanced production of PGI₂ in cultured rat vascular smooth muscle cells enriched with eicosapentaenoic acid. *Atherosclerosis.* 1999;131:219-228.
44. Nieuwenhuys CM, Feijge MA, Offermans RF, Kester AD, Hornstra G, Heemskerk JW. Modulation of rat platelet activation by vessel wall-derived prostaglandin and platelet-derived thromboxane: effects of dietary fish oil on thromboxane-prostaglandin balance. *Atherosclerosis.* 2001;154:355-366.
45. Jacobson TA. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006;98:61-70.
46. Ceseri M, Lonardo G, Maggioni AP. Importancia de los ácidos grasos omega-3 en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:62-71.
47. Swann PG, Venton DL, Le Breton GC. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor in human platelets. *FEBS Lett.* 1999;243:244-246.
48. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, *et al.* Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109:2705-2711.
49. López Farré A, Macaya C. Efectos antitrombóticos y antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:31-37.
50. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003;57:193-200.
51. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:2747-2757.

52. Manzur F, Suarez A, Moneriz C. Omega-3 fatty acids: effects and controversias. *Rev Col Cardiol*. 2006;13:23-31.
53. Burdge G, Calder P. Dietary α -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr Res Rev*. 2006;19:26-52.
54. Hansen J, Grimsgaard S, Nordoy A, Bona KH. Dietary supplementation with highly purified icosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res*. 2000;98:123-132.
55. De Caterina R. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J*. 2003;146:420-430.
56. Lombardi F, Terranova P. Anti-arrhythmic properties of N-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA). *Curr Med Chem*. 2007;14:2070-2080.
57. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione Trial. *J Membrane Biol*. 2006;206:117-128.
58. Ogita H, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Minamino T. Eicosapentaenoic acid reduces myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:964-969.
59. Biscione F, Totteri A, De Vita A, Lo Bianco F, Altamura G. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart Suppl*. 2005;6:53-59.
60. Bover R, Villacastán J, Pérez-Castellano N, Moreno J, Morales R, Macaya C. Supresión de arritmias supraventriculares y ventriculares. ¿Qué papel pueden desempeñar los ácidos grasos omega-3? *Rev Esp Cardiol*. 2006;6:38-51.
61. Mozzafarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effects of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Circulation*. 2005;112:1945-1952.
62. De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2002;23:277-285.
63. Villa B, Calabresi L, Chiesa G, Rise P, Galli C, Sirtori CR. Omega-3 fatty acid ethyl esters increase Heart rate variability in patients with coronary disease. *Pharmacol. Res.*, 2002;45:475-480.
64. Leaf A, Kang JX, Xiao YF. The clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism of the prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*. 2003;107:2646-2652.
65. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J. Clin Nutr*. 2000;71:202S-207S.
66. Billman GE. A comprehensive review and analysis of 25 years of data from an in vivo canine model of sudden cardiac death: implications for future anti-arrhythmic drug development. *Pharmacol Ther*. 2006;111:808-835.
67. Kang JX. The importance of omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cell function. The genetrasfer of omega-3 fatty acid desaturase. *World Rev Nutr Diet*. 2003;92:23-36.
68. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated of omega-3 fatty acids. *Eur Heart J*. 2001;3:D98-D105.
69. Grimsgaard S, Bona KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:52-59.
70. Dhein S, Michaelis B, Mohr FW. Antiarrhythmic and electrophysiological effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Arch Pharmacol*. 2005;371:202-211.
71. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. 2001;104:756-761.
72. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH, *et al*. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation*. 2002;105:697-701.
73. Brouwer IA, Zock PL, Wever EFD, Hauer RNW, Camm AJ, Otto-Terlouw P, *et al*. Rationale and design of a randomized controlled clinical trial on supplemental intake of n-3 fatty acids and incidence of cardiac arrhythmia. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1323-1330.
74. Maggioni AP, Tavazzi L, Marchioli R, Tognoni G, Avanzini F, Mcotbot G. Perspectives on n-3 PUFAs: primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2002;3:D106-D109.
75. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS. Antiarrhythmic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in survivors of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 2003;108:2723-2730.
76. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R. GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:635-641.
77. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX. Fatty acid antiarrhythmia trial investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005;112:2762-2768.
78. Brouwer IA. SOFA: Study on omega-3 fatty acid and ventricular arrhythmia. *ESC Congress 2005 Stockholm*. Disponible en: www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/ESC_Congress_2005/10/01/2009.
79. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2884-2891.
80. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
81. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effect: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:391-409.
82. McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy*. 2007;27:715-728.
83. Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori CR, James RW, Bernini F. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*. 2004;53:153-158.
84. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res*. 2003;44:455-463.
85. Nettleton JA, Katz R. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:428-440.
86. Skulas-Ray AC, West SG, Davidson M.H., Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acids and concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:1237-1248.
87. Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil A. Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:30-38.
88. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25:S50-S60.
89. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1981S-1990S.
90. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem*. 2002;48:877-883.
91. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*. 2001;85:544-548.
92. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1040-1045.

91. Stalenhoef AF, De Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2000;153:129-138.
92. Castaño G, Fernández L, Mas R, Illnait J, Gámez R, Mendoza S, Mesa M, Fernández JC. Effects of addition of policosanol to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia. *Drugs R&D*. 2005;6:207-219.
93. Castaño G, Arruzazabala ML, Fernández L, Mas R, Carbajal D, Molina V, Illnait J, Mendoza S, Gámez R, Mesa M, Fernández JC. Effects of combination treatment with policosanol and omega-3 fatty acid on platelet aggregation: a randomized, double-blind clinical study. *Current Ther Res*. 2006;67:174-192.
94. Hirafuji M, Machida T, Hamaue N, Minami M. Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Pharmacol Sci*. 2003;92:308-316.
95. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *British Medical Journal*. 2004;328:30-35.
96. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardio Pharmacol*. 2000;33:633-640.
97. Geleijnse JM, Brouwer IA, Feskens EJ. Risk and benefits of omega 3 fats: health benefits of omega 3 fats are in doubt. *BM J*. 2006;332:915-920.
98. Holm T, Andreassen AK, Aukrust P, Andersen K, Geiran OR, Kjekshus J. Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients. *Eur Heart J*. 2001;22:428-436.
99. Kriketos AD, Robertson RM, Sharp TA, Drougas H, Reed GW, Storlien LH. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2001;19:1745-1754.
100. Colussi GL, Baroselli S, Sechi L. ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma lipoprotein(a) levels in hypertensive subjects. *Clin Nutr*. 2004;23:1246-1247.
101. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation*. 2007;115:188-195.
102. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6:461-467.
103. Gorjao R, Verlengia R, Martins de Lima T. Effect of docosahexaenoic acid-rich fish oil supplementation on human leukocyte function. *Clin Nutr*. 2006;25:923-938.
104. De Caterina R, Zampolli A. n-3 fatty acids: antiatherosclerotic effects. *Lipids*. 2001;36:S69-S78.
105. Miles EA, Wallace FA, Calder PC. Dietary fish oil reduces intercellular adhesion molecule 1 and scavenger receptor expression on murine macrophages. *Atherosclerosis*. 2000;152:43-50.
106. Thies F, Garry JM, Yaquob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:477-485.
107. Mayer K, Merfeld M, Muhly-Reinholz M, Gokorsch S, Rousseau S, Lohmeyer J. Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am. J Physiol*. 2002;283:H811-H818.
108. Sweeney B, Puri P, Reen D. Fatty acid modulation of phagocyte apoptosis: a potentially novel mechanism of regulating the innate inflammatory response. *Immunology*. 2001;104:49-55.
109. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3. *J Exp Med*. 2005;201:713-722.
110. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2002;277:8755-8758.
111. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 2008;197:12-24.
112. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:355-362.
113. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-334.
114. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*. 2001;36:1007-1024.
115. Berrazueta JM, Berrazueta J. Fish consumption, omega-3 and cardiovascular risk factor. *Rev Fac Med*. 2007;15:38-50.
116. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radical Bio Med*. 2003;35:772-781.
117. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:S213-S223.
118. Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A, Muller DP. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J*. 2002;23:216-222.
119. Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA, Cutri B, Griffiths KA, Rye KA. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J. American College of Cardiology*. 2006;48:715-720.
120. Jeyarajah DR, Kielar M, Penfield J, Lu CY. Docosahexaenoic acid, a component of fish oil, inhibits nitric oxide production *in vitro*. *J Surg Res*. 2000;83:147-150.
121. Narayanan BA, Narayanan NK, Simi B, Reddy BS. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. *Cancer Research*. 2003;63:972-997.
122. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:197S-201S.
123. Williams LK. Balancing the risk and benefits of fish consumption. *Ann Intern. Med*. 2005;142, 946-949.
124. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:35C-43C.
125. Vanschoonbee K. Fish oil consumption and reduction of arterial disease. *J Nutr*. 2003;133:657-660.
126. Farmer A, Montori V, Dinneen S. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, CD003205, 2001.
127. Dewailly E, Blanchet C, Gingras S, Lemieux S, Holum BJ. Fish consumption and blood lipids in three ethnic groups of Quebec (Canada). *Lipids*. 2003;38:359-365.
128. Kinrys G. Hypomania associated with omega-3 fatty acids. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:715-716.
129. Storelli MM, Giacomini-Stuffler R, Storelli A, D'Addabbo R, Palermo C, Marcotrigian GO. Survey of total mercury and methylmercury levels in edible fish from the Adriatic Sea. *Food Addit Contam*. 2003;20:1114-1119.
130. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore H, Wothington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim BJ, Smith GD. Risk and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332:752-760.
131. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. AHA Nutrition Committee. American Heart Association: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a new recommendation from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2003;23:151-152.
132. US Food and Drug Administration: Omega-3 fatty acid and reduced risk of coronary heart disease. 2003. Disponible en: <http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.26/02/2009>.
133. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
134. Fats and Oils in Human Nutrition. Report of a Joint Expert Consultation FAO/OMS. FAO Food and Nutrition. 2004.
135. Cunnane S, Drewnowski CA, Harris W. Recommendations for intakes of polyunsaturated fatty acids in healthy adults. *ISSFAL News*. 2004;11:12-25.