

Artículo de Revisión

Omega-3 y enfermedad cardiovascular: más allá de los factores de riesgo

Omega-3 and cardiovascular disease: beyond the risk factors

García-Ríos Antonio, Meneses María Eugenia, Pérez-Martínez Pablo, Pérez-Jiménez Francisco

Hospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación en Biomedicina de Córdoba (IMIBIC). Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03) Instituto Salud Carlos III. España.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Europa, representando el 49% de todas las muertes y el 30% de las muertes antes de los 65 años. En la actualidad, la prevalencia de enfermedad cardiovascular lejos de ir disminuyendo, continúa creciendo, vinculada al aumento progresivo en la edad de la población. En la promoción y prevención de la enfermedad cardiovascular, la dieta juega un papel predominante. Así, específicamente el tipo de grasa que la compone merece especial atención porque determinará, en parte, el efecto final sobre el desarrollo o prevención de esta patología. Un ejemplo de la importancia del tipo de grasa en la salud cardiovascular, lo constituyen los omega-3.

En la actualidad, gran número de evidencias científicas demuestran que el consumo de ácidos grasos omega-3 produce una disminución en el riesgo cardiovascular. Esto ha llevado a que las grandes sociedades científicas como la *AHA*, la Sociedad Americana de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología recomienden su consumo y por tanto, los ácidos grasos omega-3 han sido incluidos en sus guías de actuación,

aunque con distinto nivel de evidencia. De este modo, para las personas que no tienen enfermedad cardiovascular, se recomienda el consumo de pescado preferentemente azul, al menos dos veces a la semana, así como alimentos ricos en ALA. Por su parte, en los casos en que hay enfermedad evidente se debería garantizar el aporte de 1 gramo diario de una mezcla de EPA o DHA. Teniendo en cuenta que el aporte de omega-3 de la dieta habitual de muchos países occidentales está muy por debajo de las cifras recomendadas por las sociedades científicas, parece evidente la necesidad de incrementar el consumo de los mismos.

Se ha demostrado en los diferentes ensayos clínicos que los suplementos de ácidos grasos omega-3 pueden reducir los eventos cardiacos, además de producir una reducción en el avance de la aterosclerosis. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales en los que se repliquen los beneficios obtenidos de dichos suplementos sobre la salud, tanto en prevención primaria como secundaria.

Palabras claves

Omega-3, ácido eicosapentaenoico, enfermedades cardiovasculares, aceite de pescado.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Europe, representing 49% of all deaths and 30% of deaths before 65s. At present, the prevalence of

Correspondencia:

Francisco Pérez Jiménez
fperezjimenez@gmail.com

cardiovascular disease goes away from diminishing, continues to rise, linked to the progressive increase of the population's age. Diet plays a role in promotion and prevention of cardiovascular disease. Thus, the specific type of fat will determine, in part, the final effect on the development or prevention of this disease. An example of the importance of the type of fat on cardiovascular health is the omega-3.

At present, a large number of scientific evidence shows that consumption of omega-3 fatty acids produces a decrease of cardiovascular risk. This has led to major scientific societies like the AHA, the American Society of Cardiology and the European Society of Cardiology recommend their consumption and thus the omega-3 fatty acids have been included in their action guidelines, albeit with varying degrees evidence. Thus for people who do not have cardiovascular disease, the recommendation of fish consumption, preferably blue, at least twice a week, as well as foods rich in ALA. For its part, in cases where there is obvious disease should ensure the provision of 1 g daily of a mixture of EPA and DHA. Taking into account that the contribution of omega-3 in the diet of many Western countries is far below the figures recommended by scientific societies, is a clear need to increase their consumption.

It has been demonstrated in various clinical trials that supplementation of omega-3 fatty acids can reduce cardiovascular events, in addition to a reduction in the atherosclerosis progression. However, additional studies are needed to replicate the benefits on health from these supplements, both in primary and secondary prevention.

Key words

Omega-3, eicosapentaenoic acid, cardiovascular diseases, fish oil.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Europa, representando el 49% de todas las muertes y el 30% de las muertes antes de los 65 años¹. En la actualidad, la prevalencia de enfermedad cardiovascular lejos de ir disminuyendo, continúa creciendo, vinculada al aumento progresivo en la edad de la población².

El desarrollo de la enfermedad cardiovascular se inicia con una disfunción endotelial caracterizada por anomalías en el tono vasomotor, en las propiedades antico-

agulantes de la superficie del endotelio, inflamación y formación de placa aterosclerótica. Los mecanismos que median este proceso son múltiples. Entre ellos se encuentran todos los factores de riesgo que activan una serie de genes pro-oxidantes en la pared vascular y la generación de especies reactivas de oxígeno que promueven la liberación de factores de crecimiento, aumentan la expresión de moléculas de adhesión celular y de citoquinas inflamatorias, además de disminuir el efecto vasodilatador del óxido nítrico³.

En la promoción y prevención de la enfermedad cardiovascular, aparte del control de los factores de riesgo clásicos, la dieta juega un papel predominante. Así, específicamente el tipo de grasa que la compone merece especial atención porque determinará, en parte, el efecto final sobre el desarrollo o prevención de esta patología. Un ejemplo de la importancia del tipo de grasa en la salud cardiovascular, lo constituyen los omega-3⁴, que son un tipo de ácidos grasos poliinsaturados, cuya fuente principal son los animales marinos (pescado azul y marisco), algunos aceites de origen vegetal y los frutos secos, en especial las nueces. Son también denominados O3 o grasas n-3. Basándonos en su estructura química, la nomenclatura n-3 nos indica que el primer doble enlace se encuentra en el tercer átomo de carbono. Existen dos tipos de omega-3, los procedentes del pescado y los de origen vegetal. Entre los primeros, se incluyen el ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5), docosahexanoico (DHA, 22:6) y el ácido docosapentanoico (DPA, 22:5), que constituyen los omega-3 de cadena más larga. Por otro lado, el ácido α -linolénico (ALA, 18:3), el más abundante en la dieta del ser humano, se encuentra fundamentalmente en los aceites de origen vegetal y en los frutos secos, en especial las nueces. Cuando se ingiere, el organismo puede sintetizar a partir de él otros ácidos grasos omega-3 de cadena larga, como son el EPA y el DHA, si bien ambos proceden de una fuente externa, principalmente a través de la ingesta de pescado.

Los ácidos grasos omega-3 constituyen un nutriente esencial en la dieta y se ha demostrado, en múltiples estudios epidemiológicos, experimentales y ensayos clínicos, su pluripotencialidad ejerciendo una amplia gama de efectos biológicos beneficiosos. Estas características, junto con ser el componente de la dieta que más se ha perdido durante la evolución de los hábitos de vida del hombre⁵, hacen que se pueda suponer que la ausencia de ácidos grasos omega-3 en nuestra dieta

tenga un papel relevante en la epidemia actual de enfermedades cardiovasculares⁶

Omega-3 y enfermedad cardiovascular

1. EVIDENCIAS CLÍNICAS

A partir de los trabajos publicados en los años 70 por Bang^{7, 8}, en los que se sugería que la abundancia de ácidos grasos omega-3, en la dieta de los esquimales de Groenlandia, era la responsable de la baja mortalidad por cardiopatía isquémica, son muchos los estudios que han apoyado esta teoría protectora, tanto con el consumo de pescado como con vegetales ricos en ALA. Un dato que lo apoya es que en la población sana japonesa, la incidencia de muerte repentina de origen cardiaco es de 7,8/100.000 personas/año⁹, mientras que en la europea esta cifra alcanza los 122/100.000 personas/año¹⁰, hecho que se relaciona con la elevada ingesta de ácidos grasos omega-3, procedente de una dieta rica en pescado, en dicha población. Por otro lado, se ha generado cierta incertidumbre respecto a su consumo, debido a informes previos que documentan altos niveles de diversos compuestos tóxicos contaminantes, como el mercurio, las dioxinas y los bifenilos policlorados, en los pescados grasos y los aceites de pescado^{11, 12}. En realidad, esta carga tóxica varía mucho según la especie de pescado, la localización geográfica, la época del año, la década, y si el pescado es de granja o no.

Estos compuestos son todos liposolubles y se acumulan en el cuerpo con el transcurso del tiempo, por lo que los daños podrían observarse sólo después de su consumo a largo plazo. A pesar de ello, en la actualidad existe un adecuado nivel de evidencia que soporta los múltiples efectos beneficiosos que los ácidos grasos omega-3 generan para la salud, y existen muchas menos pruebas de lo contrario. Por todo esto, los comités de expertos recomiendan un consumo cauteloso de los peces depredadores, que son los que tienen una vida media más larga, a favor de la ingesta de una alta variedad de pescados, para minimizar cualquier efecto adverso potencial debido a los contaminantes ambientales.

En este sentido, importantes instituciones como la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos y la *Food and Drug Administration (FDA)* indican que las embarazadas y los niños no tomen pescado más de 3 ó 4 veces a la semana y que se evite la ingesta de los de vida media más larga, como el pez espada y la caballa, que son los que tienen una mayor probabilidad de acumulo de dichos contaminantes¹³.

2. EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y EXPERIMENTALES

En los últimos 30 años numerosos estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre el consumo de ácidos grasos omega-3 y protección frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular¹⁴⁻²². En el US Physician Study (22.071 varones sanos), la tasa de mortalidad coronaria se asoció con los niveles plasmáticos y plaquetarios de EPA y DHA. Además, por primera vez la tasa de eventos cardiovasculares, en especial la muerte súbita, se correlacionó con los valores de ácidos grasos omega-3²³. A su vez, en un metaanálisis de 11 estudios de cohortes (222.364 personas con una media de 11.8 años de seguimiento) se estudió la muerte por enfermedad coronaria según la frecuencia en el consumo de pescado. Se observó una relación inversa entre su ingesta y la muerte por enfermedad coronaria, y la disminución del riesgo se fue escalonando hacia abajo a medida que aumentaba el consumo semanal. Para personas que lo consumían una vez el riesgo de muerte por enfermedad coronaria fue de 0.85 (IC 95%: 0.76, 0.96), mientras que bajó hasta 0,62 (IC 95%: 0.46, 0.82) en personas que lo hacían más de 4 veces. Los autores de este estudio calcularon que, por cada aumento de 20g/día en la ingesta de pescado se producía un descenso de un 7% en el riesgo de muerte por enfermedad coronaria²⁴. Estos estudios epidemiológicos han proporcionado también evidencia sobre el papel protector del ALA reduciendo el riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad isquémica cardiaca fatal en mujeres^{25, 26}. Sobre un total de 76.283 mujeres, sin diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular y tras un periodo de seguimiento de 10 años, se observó que la mayor ingesta de ALA se asoció con un menor riesgo relativo de enfermedad isquémica cardiaca fatal.

Las propiedades de los ácidos grasos omega-3, sugeridas en los estudios de observación, han sido ampliamente documentadas en modelos celulares humanos y animales²⁷. En este sentido, recientemente se llevó a cabo un estudio donde se realizó una comparación del contenido en EPA y DHA en membranas celulares en sangre de pacientes con síndrome coronario agudo y sus controles sanos. Se observó que dicho contenido fue 20% más bajo en los casos que en los controles. De esto se deduce que los bajos niveles de EPA + DHA pueden estar asociados con el aumento de riesgo de síndrome coronario agudo²⁸.

Tal es la importancia que actualmente se le da al contenido de ácidos grasos omega-3 en las membranas celulares, que en la actualidad existen autores que empie-

zan a considerar a éstos como un biomarcador del riesgo de enfermedad coronaria y muerte súbita de origen cardiaco, utilizando para ello el índice de omega-3, considerado como el porcentaje de EPA + DHA del total de ácidos grasos presentes en dichas membranas²⁹. Un índice omega-3 mayor al 8%, está asociado con un 90% menos de riesgo de muerte súbita de origen cardiaco en comparación con un índice menor al 4%³⁰. Los autores defienden que este índice no sólo serviría para la evaluación del riesgo sino que también se podría emplear para monitorizar el tratamiento con omega-3. Previamente, otros estudios habían encontrado resultados similares al respecto^{23, 31}. Por tanto, debido al enorme interés de estas observaciones, en los últimos años se han generado grandes estudios clínicos de intervención con el fin de demostrar el papel preventivo/protector del consumo de ácidos grasos omega-3 frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

3. ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio *GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)* supuso una de las primeras confirmaciones de la posible actividad antiarrítmica de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la muerte súbita, llevada a cabo en un gran estudio clínico controlado. El periodo total de seguimiento fue de 42 meses y se realizó sobre 11.323 personas, poniendo de manifiesto una tasa de mortalidad inferior en los pacientes que tomaron ácidos grasos omega-3 (850 mg/día de EPA + DHA) tras un infarto de miocardio, en comparación con los asignados al grupo control³². Fue el primer gran ensayo aleatorizado que probó los efectos del tratamiento farmacológico de los ácidos grasos omega-3, frente a placebo, para la prevención secundaria del infarto de miocardio.

Previamente, el estudio *DART (the Diet and Reinfarction Trial)* seleccionó a 2.033 hombres que habían padecido su primer infarto de miocardio (media de 42 días postinfarto). Se randomizaron para recibir tres consejos dietéticos: reducir la ingesta grasa, incrementar la ingesta de omega-3 e incrementar la ingesta de fibra. Al mismo tiempo, hubo un grupo control que no recibió instrucciones acerca de la dieta postinfarto. Tras 2 años observaron que los que habían recibido el refuerzo hacia omega-3 tuvieron una reducción de la mortalidad total del 29%, la mayoría debida a una reducción en la presencia de infarto de miocardio fatal del 32%³³. Sorprendentemente, el estudio *DART-2* (3.114 hombres con angina) encontró un aumento grande pero no muy

significativo en las muertes en el grupo asignado al asesoramiento dietético de omega-3, por un periodo de 36 a 108 meses^{34, 35}. La inclusión de este estudio en una reciente metaanálisis llevado a cabo por la *Cochrane*, llevó a que no se pudiera constatar el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3, como será discutido a continuación. Más recientemente se publicaron los resultados del estudio *JELIS (Japan EPA Lipid Interventio Study)*. Un total de 18.645 pacientes con hiperlipemia, de los cuales 3.664 ya tenían una enfermedad coronaria establecida, fueron randomizados a recibir 1,8 g/día de EPA o servir como controles. La hiperlipemia se trató en todos los pacientes con 5 mg de simvastatina o 10 mg de pravastatina, y la media de seguimiento fue de 4,6 años. El objetivo primario fue la reducción de eventos coronarios mayores (muerte cardiaca repentina, infarto de miocardio fatal y no-fatal, angina inestable, angioplastia/*stent* y *bypass* coronario). Este objetivo primario fue reducido en un 19 % en el grupo que recibió tratamiento³⁶.

Otras muchas evidencias científicas se han publicado en relación con los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 y la salud cardiovascular, incluyendo su papel sobre la progresión y regresión de lesiones coronarias³⁷⁻³⁹, el grado de oclusión tras cirugía coronaria mediante *bypass*⁴⁰ y su efecto beneficioso en angioplastia coronaria transluminal percutánea⁴¹. Recientemente, se han observado evidencias sobre una menor incidencia de fibrilación auricular en personas que tienen una alta ingesta de ácidos omega-3^{42, 43} e incluso se ha demostrado con un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre casi 7.000 pacientes, que el tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados n-3 puede proporcionar un cierto efecto beneficioso en términos de mortalidad e ingresos hospitalarios por causas cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca en un contexto de asistencia clínica habitual⁴⁴. En definitiva, los ácidos grasos omega-3 han despertado un enorme interés entre la comunidad científica a raíz de la gran cantidad de evidencias procedentes tanto de estudios epidemiológicos como clínicos. Esto ha llevado a que en los últimos años se lleven a cabo grandes revisiones sistemáticas y metaanálisis con el fin de generar unas conclusiones generales en base a toda la evidencia científica publicada.

4. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

En un metaanálisis llevado a cabo sobre 14 ensayos recogidos desde el año 1966 hasta el 2004, se estudió

el efecto beneficioso de los ácidos omega-3⁴⁵. De los 14 ensayos, hubo 6 que se realizaron con aceite de pescado, dos con pescado y 6 con productos ricos en ALA. En su conjunto muestran que cuando se aumentó el contenido dietético en EPA o DHA se redujeron tanto la mortalidad total como la muerte súbita, siempre en pacientes en prevención secundaria. Con respecto a los estudios con omega 3 de origen vegetal, 6 utilizaron suplementos o aceites ricos en ALA y 2 recurrieron a dietas ricas en dicho ácido graso. También se observó, además de la disminución en el riesgo de muerte súbita, una menor incidencia de infarto de miocardio no mortal, lo que sugiere que el mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 de origen vegetal y animal puede ser diferente.

Previamente, otros muchos trabajos venían sugiriendo este efecto protector. Así Bucher y colaboradores⁴⁶ llevaron a cabo una revisión sistemática sobre el efecto de la ingesta dietética o suplementaria de ácidos grasos omega-3 derivados del pescado sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, en personas en prevención secundaria. Su conclusión fue que se observaba un beneficio altamente significativo respecto al efecto protector de los ácidos grasos omega 3 sobre el infarto de miocardio fatal, la muerte súbita y la mortalidad total. Recientemente, la *Cochrane* llevó a cabo un metaanálisis en el que se estudió su efecto sobre la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares⁴⁷. Las conclusiones fueron que no está claro que su consumo, en la dieta o como suplementos, alteren la mortalidad total o los eventos cardiovasculares. Estas conclusiones negativas, sin embargo, han generado cierta discusión entre la comunidad científica en cuanto al diseño del estudio³⁰.

En este metaanálisis se incluyeron 48 ensayos controlados aleatorios (36.913 participantes) y 41 análisis de cohortes, pero el análisis presentó una elevada heterogeneidad debido a la inclusión del estudio *DART 2*. Este es el único estudio de gran tamaño (3.114 hombres con angina) en el que se halló un aumento de mortalidad, no muy significativo, en el grupo asignado a asesoramiento dietético de omega-3. Dicha heterogeneidad desapareció cuando se excluyeron tales datos, confirmando que en dicho estudio debe haber algo diferente al resto de los incluidos, lo que le hace comportarse como un *outlier*. De este modo se observó una significativa reducción en la mortalidad total de hasta un 17 % (RR 0,83; intervalo de confianza del 95 %:0,75-0,91) así como una disminución del riesgo de

infarto de miocardio fatal (RR 0,70; intervalo de confianza del 95 %:0,54-0,91). A su vez, el metaanálisis de los tres estudios relevantes de cohorte incluidos, indicó un efecto protector del mayor consumo de omega-3 en la mortalidad total (RR 0,65; intervalo de confianza del 95 %: 0,48-0,88). Estos datos, corroboraron los previamente encontrados en la revisión de Bucher y colaboradores en 2002⁴⁶.

Un estudio más reciente, el estudio *JELIS*, mostró una reducción significativa del 19% en cualquier evento coronario mayor (muerte repentina de origen cardiaco, infarto de miocardio fatal y no fatal, angina inestable, angioplastia y stent/bypass coronario)⁴⁸. En conclusión, gran número de evidencias acumuladas en los últimos años han demostrado la relación existente entre el consumo de ácidos grasos omega-3 y la disminución del riesgo cardiovascular. De hecho, y a pesar de sus resultados, en el metaanálisis llevado a cabo por la *Cochrane*, los autores concluyen que no hay necesidad de que las personas dejen de consumir pescado graso o fuentes suplementarias de ácidos grasos omega-3, lo que justifica que las grandes guías americanas, europeas e internacionales, apoyen y recomienden el consumo de ácidos grasos omega-3⁴⁹⁻⁵⁵.

Mecanismos implicados en su efecto protector cardiovascular

La importancia de estos nutrientes para el organismo radica en la pluripotencialidad de su efecto biológico, de modo que realizan esta acción protectora a través de varios mecanismos relacionados con la prevención de la inflamación sistémica, la mejora del perfil lipídico, una acción antiarrítmica y efectos antitrombóticos.

1. PROTECCIÓN DEL ENDOTELIO Y EFECTO ANTIINFLAMATORIO

El efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega 3 podría estar basado en la reducción de la expresión de moléculas de adhesión, disminuyendo la infiltración de monocitos/macrófagos. En este sentido, se ha demostrado que el DHA reduce la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y la molécula de adhesión de células endoteliales-1 (ELAM-1/E-selectina), en la superficie de las células endoteliales^{56, 57}. Por tanto, este efecto se asocia con una reducción en la adhesión de monocitos a las células endoteliales activadas disminuyendo la formación de la placa de ateroma. También se ha demostrado en diversos estudios, que la ingesta de omega-3 proporciona una mejor respuesta vasomotora depen-

diente del endotelio^{58, 59}. A su vez, las observaciones previamente realizadas sobre la mejora de la elasticidad en la pared arterial, han sido demostradas en estudios de intervención^{60, 61}.

Otro mecanismo de acción de los ácidos grasos omega 3, sobre la inflamación, es que reducen la producción de moléculas del tipo del leucotrieno B₄, las cuales actúan como atrayentes de células circulantes proinflamatorias que pueden introducirse en la placa de aterosclerosis, lo que conduce a la formación o inestabilidad de la misma⁶². En general, el consumo de ácidos grasos omega-3 se ha asociado con una disminución de la inflamación⁶³ y una mayor estabilidad de la placa aterosclerótica⁶⁴. Todos estos efectos observados se atribuyen a su acción antiinflamatoria inhibiendo la expresión del factor de transcripción NF- κ B⁶⁵. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado que, en las células mononucleares de personas que han consumido alimentos ricos en ALA (nueces), se evita la expresión de dicho factor de transcripción, mientras que se induce con la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas⁶⁶.

2. BENEFICIOS SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO Y OTROS FACTORES DE RIESGO

Existen numerosas evidencias del interesante papel que desempeñan los ácidos grasos omega-3 sobre el metabolismo lipídico. Está plenamente definido que producen una reducción en los niveles plasmáticos de triglicéridos y en, ocasiones de colesterol total⁶⁷. Este efecto se produce a través de una disminución de la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), incremento de su lipólisis periférica, inhibición de la síntesis y la secreción de quilomicrones y una aceleración en el aclaramiento postprandial de los triglicéridos. Pero además, su consumo reduce el acúmulo de colesterol libre y esterificado en la pared arterial, disminuyendo la infiltración por macrófagos y la inestabilidad de la placa⁶⁸. Este hecho adquiere especial relevancia ya que es conocido que la hipertrigliceridemia, por sí sola, constituye un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica reconocido por el *National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel* y la *European Society of Cardiology*. A su vez, la hipertrigliceridemia no sólo se presenta aislada sino que la encontramos asociada a otros procesos patológicos como la diabetes mellitus, la obesidad y el síndrome metabólico. Sin embargo, los resultados sobre el colesterol HDL y LDL se encuentran menos definidos. En este sentido, hay estudios que han observado un

aumento de ambos, aunque este efecto parece ser discreto⁶⁹. Aún así, se trata de partículas LDL mayores, menos densas y menos aterogénicas.

Los resultados sobre el metabolismo lipídico abrirían un nuevo campo de investigación muy interesante, porque podrían suponer un beneficio en pacientes con el síndrome de resistencia a la insulina⁷⁰. De este modo, los omega-3 podrían reducir el riesgo cardiovascular en los diabéticos y modular favorablemente la fisiopatología de la diabetes. A pesar de ello, no se ha demostrado que su ingesta en pacientes diabéticos tenga un efecto positivo sobre el control glucémico o insulínico. Una reciente revisión, llevada a cabo por Hartweg y colaboradores, analizó los efectos de la administración de suplementos de ácidos grasos omega-3 sobre los niveles de lípidos plasmáticos y el control glucémico en personas con diabetes mellitus tipo 2. Se incluyeron 23 ensayos controlados aleatorios (1.075 participantes) con una duración media del tratamiento de 8,9 semanas. Los autores concluyen que a pesar de la disminución de los triglicéridos y el colesterol VLDL, la suplementación con ácidos grasos omega-3 no posee ningún efecto estadísticamente significativo en los controles glucémicos o en la insulina en ayunas⁷¹. Por otro lado, se necesitan ensayos que midan como variables principales de resultado eventos vasculares o muerte. No obstante, la *American Diabetes Association*⁷² y la *American Heart Association (AHA)*⁷³ recomiendan que los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, sobrepeso, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia deberían incorporar a dieta pescados grasos, ricos en omega-3, al menos 2 veces a la semana.

Otro aspecto de interés es la relación del consumo de omega-3 y las cifras de tensión arterial. Una revisión llevada a cabo sobre 847 pacientes diabéticos, correspondientes a 12 ensayos randomizados y controlados, demostró que su ingesta produce una reducción en los niveles de presión arterial diastólica⁷⁴. Este efecto se realiza a través de su acción sobre la complianza arterial y sobre la función endotelial, como previamente se ha comentado. En ello, el DHA parece ser más efectivo que el EPA. Asimismo se observa un efecto dosis dependiente para ingestas de 3g/día a 15g/día.

3. ACCIÓN ANTIARRÍTMICA

La arritmia ventricular supone la principal causa de muerte súbita cardíaca y debido al efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre ella, numerosas publicaciones

destacan el posible efecto antiarritmogénico de estos nutrientes. Estudios realizados sobre animales de experimentación y en cultivos celulares ya sugerían que podrían estabilizar las membranas celulares, aumentar el periodo refractario de los miocitos y prevenir el desarrollo de arritmias⁷⁵. El posible efecto protector antiaritmico en pacientes con prevención secundaria quedó patente tras los estudios *DART*³³ y *GISSI-Prevenzione*³². En ambos se sugiere que el consumo de omega-3 podría disminuir la incidencia de arritmias letales y debido a ello podrían tener un fuerte impacto sobre la reducción de la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio.

Raitt y colaboradores⁷⁶, llevaron a cabo en 2005 un estudio doble ciego sobre el efecto de los omega-3 en pacientes con una historia de taquicardia ventricular sostenida (TV) o fibrilación ventricular (FV). Randomizaron a 200 pacientes portadores de un desfibrilador implantable para recibir 1,8 g de omega-3 (756 mg EPA + 540 mg DHA) o placebo y los siguieron durante una media de 718 días. Los autores concluyen que el consumo de omega-3 no reduce el riesgo de TV/FV. Por el contrario, ese mismo año Leaf y colaboradores⁷⁷ comprobaron, en un estudio de las mismas características sobre 402 pacientes con una media de seguimiento de un año, que la ingestión regular diaria de omega-3 podría reducir significativamente el riesgo de arritmia ventricular.

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio *SOFA (The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia trial)*⁷⁸. El método del estudio fue el mismo al de los 2 anteriores pero sobre una población de 546 pacientes portadores de un desfibrilador implantable y con alto riesgo de arritmia ventricular. La media de seguimiento fue de 356 días y en los resultados, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas sobre el objetivo primario (TV/FV espontánea o muerte por alguna causa), en el subgrupo de pacientes con infarto de miocardio (n=342) se observó una tendencia hacia más tiempo libre de arritmia con la toma de suplementos de omega-3. Por otra parte se ha observado una menor incidencia de fibrilación auricular en personas que tienen una alta ingesta de ácidos omega-3^{42, 43}, y un reciente ensayo ha demostrado una reducción en el riesgo de fibrilación auricular postcirugía de revascularización⁷⁹.

Numerosos estudios han establecido el aumento en la frecuencia cardiaca como un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte⁸⁰. Así,

O'Keefe y colaboradores, llevaron a cabo un estudio de intervención a través del consumo de omega-3 (585 mg DHA + 225 mg EPA) durante 4 meses. Observaron una disminución en la frecuencia cardiaca y una mayor capacidad de recuperación del corazón tras el ejercicio⁸¹. Este hallazgo, no ha sido un hecho aislado y otros estudios publicados en la actualidad lo confirman⁸². En definitiva, existe una alta heterogeneidad en cuanto al efecto antiarritmogénico de los ácidos grasos omega-3, como ha quedado patente en un reciente metaanálisis⁸³. No obstante, como hemos descrito anteriormente, 2 de los 3 grandes estudios de intervención de los últimos años ofrecen un discreto beneficio del consumo de ácidos grasos omega-3 para la prevención de arritmias ventriculares en pacientes de alto riesgo. A su vez, el consumo de ácidos omega-3 ofrece una reducción en el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco, producen una menor incidencia de fibrilación auricular postcirugía de revascularización y desarrollan una mejoría en el tono autonómico cardiaco.

4. EFECTOS SOBRE LA HEMOSTASIA

En el desarrollo de enfermedad coronaria, la formación del trombo es un fenómeno clave para la aparición de manifestaciones clínicas. Se ha observado, tanto en estudios en animales como en personas, que el consumo de omega-3 reduce la agregabilidad plaquetaria y modula la trombosis. El ácido araquidónico se libera de la membrana celular tras la activación de plaquetas y células endoteliales y una de las principales propiedades de estos ácidos grasos, es que su consumo reduce el contenido de ácido araquidónico en los fosfolípidos de las membranas de las plaquetas y probablemente también en las células endoteliales. Por ello, al disminuir su contenido se reduciría la concentración de sustrato necesario para la síntesis de eicosanoides, lo que conlleva a una disminución en la producción de tromboxano A₂, que es un potente proactivador plaquetario⁸⁴.

Otro mecanismo por el que los ácidos grasos omega 3 podrían reducir la actividad de las plaquetas es la modificación de los receptores de los activadores plaquetarios. Se ha demostrado que DHA y EPA pueden actuar como antagonistas de los receptores de tromboxano A₂ en las plaquetas humanas. En este sentido, se piensa que esa acción se realiza a través de cambios que inducen sobre la fluidez de la membrana plaquetaria⁸⁵. Por otro lado, su consumo también podría aumentar las concentraciones de antitrombina III. Esto produciría una hipocoagulabilidad al reducir las concentraciones

de fibrinógeno y factor V⁸⁶. A su vez, se dispone de resultados acerca de un discreto efecto fibrinolítico de los omega-3, aunque en otros trabajos no se ha podido demostrar tal propiedad, modificando los niveles del inhibidor del activador tisular del plasminógeno PAI-1^{87, 88}. En un reciente trabajo llevado a cabo por nuestro grupo, en el que se estudió el efecto de una ingesta crónica de tres modelos diferentes de dieta (rica en grasa saturada, monoinsaturada y rica en n-3) sobre la hemostasia postprandial, se demostró que el descenso en los niveles plasmáticos de PAI-1 se daba solo tras una dieta rica en aceite de oliva⁸⁹.

Recomendaciones prácticas

En la actualidad, gran número de evidencias científicas demuestran que el consumo de ácidos grasos omega-3 produce una disminución en el riesgo cardiovascular. Esto ha llevado a que las grandes sociedades científicas como la *AHA*, la Sociedad Americana de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología recomienden su consumo y por tanto, los ácidos grasos omega-3 han sido incluidos en sus guías de actuación, aunque con distinto nivel de evidencia. Mientras que la *AHA* y la Sociedad Americana de Cardiología recomiendan el consumo de EPA + DHA en prevención secundaria con una clase IIB, la Sociedad Europea de Cardiología lo introduce como una recomendación clase I^{51, 54}. De este modo, para las personas que no tienen enfermedad cardiovascular, se recomienda el consumo de pescado preferentemente azul, al menos dos veces a la semana, así como alimentos ricos en ALA. Por su parte, en los casos en que hay enfermedad evidente se debería garantizar el aporte de 1 gramo diario, de una mezcla de EPA o DHA, bien procedentes del consumo de pescado y, en caso de que no sea posible, considerando la toma de suplementos^{49, 53}. Teniendo en cuenta que el aporte de omega-3 de la dieta habitual de muchos países occidentales está muy por debajo de las cifras recomendadas por las sociedades científicas, parece evidente la necesidad de incrementar el consumo de los mismos.

Por otro lado, recientemente, las 3 instituciones han introducido en sus guías de actuación el consumo de 1g/día de EPA + DHA para el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y para la prevención de la muerte súbita de origen cardiaco, con un grado de evidencia IIB⁹⁰. También se han llevado análisis coste-efectividad del suplemento con omega-3, en los que se demuestra que dicho consumo produce un beneficio para la salud sin un aumento del total de costes, por lo

que debe considerarse como un tratamiento coste-efectivo⁹¹.

Es preciso insistir en que la seguridad en el consumo de pescado ha generado cierta preocupación, debido a su contaminación por productos potencialmente tóxicos, como el mercurio y contaminantes orgánicos. Las toxinas de los pescados grasos parece que pudieran estar contrarrestando el efecto protector del pescado en grasa en sí. Aún así, en las grandes revisiones existen pocas pruebas de una reducción del beneficio, y menos aún de daño. No obstante, se recomienda que los niños de menos de 16 años, las embarazadas y las lactantes eviten los peces más contaminados, que son los que tienen un ciclo largo y los depredadores, incluyendo el pez espada. El resto de las personas deben no abusar de su consumo, a lo que ayudará la ingesta de especies variadas y sobre todo pequeñas⁹². A su vez, hay que destacar el consumo creciente de ácidos grasos n-6 que se ha experimentado en los países occidentales, lo que puede llevar a que se atenúen los efectos beneficiosos de los omega-3, debido a que pueden competir por enzimas metabólicos comunes. En este sentido, de un cociente n-6/n-3 que era de 1:1 en el hombre primitivo, se ha pasado a un cociente de hasta un 20-30:1 en Estados Unidos, en parte debido al mayor consumo de aceites vegetales (maíz, soja) y al descenso en el consumo de EPA y DHA⁹³.

Por tanto, hoy en día esto constituye un problema ya que en ausencia de una ingesta adecuada de EPA y DHA, desde aceites de pescado o suplementos dietéticos, la principal fuente será a partir de la capacidad que tiene el organismo humano para sintetizar EPA y DHA a partir de ALA, propiedad que sabemos que es limitada. Debido a ello se ha sugerido que el cociente n-6/n-3 podría ser un posible marcador del riesgo de enfermedad cardiovascular, si bien esta hipótesis se sustenta en una mínima evidencia^{94, 95}. Ambos, n-3 y n-6, son esenciales y su consumo se asocia con un descenso del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por ello, el considerarlos de forma individualizada, asegurando un aporte diario adecuado, parece más razonable que analizar su cociente, olvidando la ingesta diaria, máxime porque la ingesta de alguno de ellos, principalmente n-3, resulta deficitaria en una gran mayoría de la población occidental actual. Esta inconsistencia en el cociente n-6/n-3 ha quedado patente en numerosos trabajos, como el desarrollado por Goyens y colaboradores en 2006⁹⁶, a lo que se unen nuevas evidencias, como las proporcionadas recientemente desde el estudio OPTILIP⁹⁴.

En Febrero 2009, se ha llevado a cabo una Asamblea Internacional de Expertos sobre la importancia para la salud de la calidad de las grasas en la dieta. En ella han participado 40 expertos procedentes de 25 países distintos y el evento se celebró bajo el auspicio de la *International Union of Nutrition Sciences* y la *World Heart Federation*⁹⁷. De acuerdo con los principales organismos sanitarios internacionales y las pruebas de que las que actualmente se dispone en la bibliografía, realizaron una serie de recomendaciones sobre la calidad de la grasa. En ellas se resaltaba el valor de las grasas poliinsaturadas en nuestra dieta y se establecía que estas grasas esenciales (omega-6 y omega-3) deberían constituir el 6-10 % de la ingesta energética diaria.

En conclusión, se dispone un elevado nivel evidencia en el que se demuestra que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 ejercen un efecto beneficioso sobre la salud cardiovascular. Este efecto protector parece derivarse de la pluripotencialidad que presentan estos nutrientes esenciales debido a la suma de muchos efectos protectores pequeños que los ácidos grasos omega-3 ejercen sobre los factores de riesgo cardiovascular.

Futuras investigaciones

Como se ha mencionado a lo largo de la presente revisión, se ha demostrado en los diferentes ensayos clínicos que los suplementos de ácidos grasos omega-3 pueden reducir los eventos cardiacos, además de producir una reducción en el avance de la aterosclerosis. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales en los que se repliquen los beneficios obtenidos de dichos suplementos sobre la salud, tanto en prevención primaria como secundaria. Dichos estudios deberían de tener un seguimiento y duración adecuados con el fin de evaluar no sólo la eficacia sino también la seguridad del consumo a largo plazo. Al mismo tiempo, es necesario definir de manera más precisa dichos beneficios, en situaciones de alto riesgo como son Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidad, hipertensión y fumadores. Por otro lado, además de estudiar la seguridad y eficacia de los ácidos grasos omega-3, es necesario estudiar los posibles mecanismos por los que los omega-3 ejercen su efecto protector, principalmente antiarrítmico.

Otra de las preguntas abiertas es la de ¿Cuál es la mejor fuente de ácidos grasos omega-3?. Los datos publicados sobre el posible efecto adverso de los contaminantes asociados al pescado, ha despertado una profunda reflexión del tema. Además de dicha fuente, se

precisan más estudios en los que se investiguen la distinta eficacia de las fuentes de omega-3: EPA *versus* DHA y ALA *versus* EPA + DHA. Por último, aunque las principales guías internacionales han definido su postura ante la dosis recomendada, son necesarios estudios que definan con mayor exactitud la dosis óptima de ácidos grasos omega-3 tanto en prevención primaria como secundaria. La dosis *standard* de 1g/día recomendada por la principales sociedades científicas, probablemente no sea ideal para todo el mundo y en el balance final de ácidos grasos omega-3 estén ejerciendo una enorme influencia otros factores como la dieta, el tipo de grasa, el índice de masa corporal y aspectos genéticos intrínsecos de la persona.

Bibliografía

1. Lloyd-Williams F, O'Flaherty M, Mwatsama M, Birt C, Ireland R, Capewell S. Estimating the cardiovascular mortality burden attributable to the European Common Agricultural Policy on dietary saturated fats. *Bull World Health Organ.* 2008 Jul;86(7):535-541A
2. Rayner M, Petersen S. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation: London. Available from: <http://www.heartstats.org/homepage.asp> [accessed on 12 February 2008]
3. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14
4. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009 Feb 11
5. O'Keefe JH Jr, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:101-108
6. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J.* 2009 Feb;85(1000):84-90
7. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand.* 1972 Jul-Aug;192(1-2):85-94
8. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand.* 1976;200:69-73
9. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al., JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation.* 2006;113:195-202
10. Moore MJ, Glover BM, McCann CJ, et al. Demographic and temporal trends in out of hospital sudden cardiac death in Belfast. *Heart.* 2006;92:311-315

11. Guallar E, Sanz-Gallardo I, van 't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J et al. Mercury, Fish Oils, and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:1747-1754
12. Stern AH. Public health guidance on cardiovascular benefits and risks related to fish consumption. *Environ Health.* 2007 Oct 23;6:31
13. US Food and Drug Administration. US Environmental Protection Agency. What You Need to Know About Mercury in Fish and Shellfish: 2004 EPA and FDA Advice for Women Who Might Become Pregnant, Women Who Are Pregnant, Nursing Mothers, Young Children. 2004. EPA 823-F04-009
14. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1046-53
15. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and the risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998;279:23-8
16. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC, Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol.* 2001;154:809-16
17. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 2002;287:1815-21
18. 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;107:1372-7
19. Harris WS. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Current Atheroscler Rep.* 2005;7:375-80
20. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary-and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:5-17
21. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke.* 2004;35:1538-42
22. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006;296:1885-99
23. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002;346:1113-8
24. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109:2705-11
25. Guallar E, Aro A, Jimenez FJ, Martin-Moreno JM, Salminen I, Van 't Veer P, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1111-8
26. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:890-7
27. London B, Albert C, Anderson ME, et al. Omega.3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation.* 2007;116:e320-35
28. Block RC, Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis.* 2008 Apr;197(2):821-8
29. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease?. *Prev Med.* 2004 Jul;39(1):212-20
30. Von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res.* 2007 Jan 15;73(2):310-5
31. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA.* 1995 Nov 1;274(17):1363-7
32. GISSI-Prevenzione. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354:447-55
33. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet.* 1989;2:757-61
34. Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ, Fehily AM, Brey P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:193-200
35. Ness AR, Ashfield-Watt PAL, Whiting JM, Smith GD, Hughes J, Burr ML. The long-term effect of dietary advice on the diet of men with angina: the diet and angina randomized trial. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:117-9
36. Yokoyama M, Origasa H, for the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J.* 2003;146:613-20 results reported as a "Late Breaking Clinical Trial" at American Heart Association Scientific Sessions 2005 in Dallas, TX, USA
37. Maresta A, Balducci M, Varani E, Marzilli M, Galli C, Heiman F, Lavezzari M, Stragliotto E, De Caterina R; ESPRIT Investigators. Prevention of postcoronary angioplasty restenosis by omega-3 fatty acids: main results of the Esapent for Prevention of Restenosis Italian Study (ESPRIT). *Am Heart J.* 2002 Jun;143(6):E5
38. Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 Apr 6;130(7):554-62
39. Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):626-32

40. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol.* 1996 Jan 1;77(1):31-6
41. Cairns JA, Gill J, Morton B, Roberts R, Gent M, Hirsh J, Holder D, Finnie K, Marquis JF, Naqvi S, Cohen E. Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The EMPAR Study. *Circulation.* 1996 Oct 1;94(7):1553-60
42. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation.* 2004 Jul 27;110(4):368-73
43. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation.* 2005 Sep 27;112(13):1945-52
44. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1223-30
45. Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of Omega-3 fatty Acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005; 96:1521-1529
46. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):298-304
47. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega-3 fats for mortality, cardiovascular disease and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006;332:752-60
48. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. for the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *LANCET.* 2007;369:1090-8
49. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the AHA Nutrition Comité. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:151-152
50. Antman EM. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. 2004; disponible en www.acc.org
51. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation.* 2006;113:2363-72
52. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10
53. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. European Society of Cardiology update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:13-5
54. Van der Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66
55. Ernährung Gohlke H. *Z Kardiol.* 2005;94(Suppl 3):III/22-9
56. De Caterina R, Madonna R, Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:485-491
57. Schaefer MB, Wenzel A, Fischer T, Braun-Dullaeus RC, Renner F, Dietrich H, Schaefer CA, Seeger W, Mayer K. Fatty acids differentially influence phosphatidylinositol 3-kinase signal transduction in endothelial cells: impact on adhesion and apoptosis. *Atherosclerosis.* 2008 Apr;197(2):630-7
58. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto 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 Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33:633-640
59. Tagawa H, Hirooka Y, Shimokawa H, Hironaga K, Sakai K, Oyama J, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid improves exercise-induced vasodilation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2002 Nov;25(6):823-9
60. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2006;184:237-246
61. Nishizawa H, Hamazaki K, Hamazaki T, et al. The relationship between tissue RBC n-3 fatty acids and pulse wave velocity. *In vivo.* 2006;20:307-310
62. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J 3rd, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med.* 1985 May 9;312(19):1217-24
63. Calper PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids.* 2001;36:10007-24
64. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:477-485
65. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF-kappaB activation via a PPARalpha-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1621-1627
66. Bellido C, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Perez-Martinez P, Muriana FJ, Martin-Ventura JL et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1487-91

67. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107:1-11
68. Seo T, Blazer WS, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16:11-18
69. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30
70. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Aug;50(8):1593-602
71. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003205
72. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25 Suppl 1:S50-60
73. American Heart Association Web site. Fish and omega-3 fatty acids: AHA recommendation. Disponible en: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4632
74. Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Feb;50(2):250-8
75. Nair SS, Leitch JW, Falconer J, Garg ML. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr*. 1997 Mar;127(3):383-93
76. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McNulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2884-91
77. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005 Nov 1;112(18):2762-8
78. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006 Jun 14;295(22):2613-9
79. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberte F, Loricchio ML, De Ruvo E et al. Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1723-1725
80. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993 Apr;125(4):1148-54
81. O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 15;97(8):1127-30
82. Mozaffarian D, Stein PK, Prineas RJ, Siscovick DS. Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation*. 2008 Mar 4;117(9):1130-7
83. Jenkins DJ, Josse AR, Beyene J, Dorian P, Burr ML, LaBelle R, Kendall CW, Cunnane SC. Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ*. 2008 Jan 15;178(2):157-64
84. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis*. 2008 Oct 15;7:37
85. 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*. 1989 Jan 30;243(2):244-6
86. Vanschoonbeek K, Feijge Ma, Paquay M, Rosing J, Saris W, Klufft C, et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1734-40
87. Mehta J, Lawson D, Saldeen TJ. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J*. 1988;116:1201-6
88. Delbosch S, Glorian M, Le Port AS, Béréziat G, Andréani M, Limon I. The benefit of docosahexanoic acid on the migration of vascular smooth muscle cells is partially dependent on Notch regulation of MMP-2/-9. *Am J Pathol*. 2008 May;172(5):1430-40
89. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortés B, Perez-Martinez P, Lozano A, Gomez-Luna R, Gomez P, Gomez MJ, Criado J, Fuentes F, Perez-Jimenez F. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb;87(2):317-22
90. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*. 2006 Sep;27(17):2099-140
91. Schmier JK, Rachman NJ, Halpern MT. The cost-effectiveness of omega-3 supplements for prevention of secondary coronary events. *Manag Care*. 2006 Apr;15(4):43-50
 92. Harris WS. Are omega-3 fatty acids the most important nutritional modulators of coronary heart disease risk?. *Curr Atheroscler Rep*. 2004 Nov;6(6):447-52
 93. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated PUFAs in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:S179-88
 94. Griffin BA. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study. *Curr Opin Lipidol*. 2008 Feb;19(1):57-62
 95. Willett WC. The role of dietary n-6 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Sep;8 Suppl 1:S42-5
 96. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP. Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of α -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:44-53
 97. Barcelona, February 1-2, 2009. Summary Statement International Expert Meeting Health significance of fat quality of the diet. www.iuns.org/features/IUNS%20and%20Unilever/Complete%20Summary%20Statement%20of%20IEM.pdf