

Farmacología de los ácidos grasos omega-3

Ricardo Caballero, Ricardo Gómez, Lucía Núñez, Miguel Vaquero, Juan Tamargo y Eva Delpón

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

El consumo de ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA), derivados de alimentos marinos y de plantas ha demostrado, en estudios epidemiológicos y clínicos, que reduce la incidencia de mortalidad coronaria y la muerte por arritmias. Recientemente, un suplemento que contiene una concentración del 90% de ácidos omega-3 (EPA y DHA) en forma de etil ésteres (Omacor®) ha sido autorizado como tratamiento adjunto a la dieta para reducir la hipertrigliceridemia en pacientes adultos y, también, como tratamiento adjunto a la dieta y a otros tratamientos en la prevención secundaria del infarto de miocardio. En este artículo, en primer lugar, revisamos la estructura química, las acciones farmacológicas y los mecanismos por los cuales los ácidos grasos n-3 y, en particular, el Omacor®, pueden reducir el riesgo de muerte cardiovascular. A continuación, se analizan las propiedades farmacocinéticas, la seguridad y las recomendaciones de diversos organismos para administrar suplementos de EPA+DHA u Omacor® en los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Ácidos grasos omega-3. Dieta. Cardiopatía isquémica. EPA. DHA.

Pharmacology of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

Epidemiological and clinical trials have shown that the consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids, such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), derived from seafood and plant sources reduces the incidence of fatal coronary artery disease and death due to arrhythmia. Recently, a food supplement containing a 90% concentration of omega-3 fatty acids (i.e., EPA and DHA) in the form of ethyl esters (Omacor®) has been licensed for use as an adjunct to dietary modification for the reduction of hypertriglyceridemia in adults and as an adjuvant to standard medical treatment for the secondary prevention of myocardial infarction. In this article, we review firstly the chemical structure of omega-3 fatty acids, and the pharmacological actions and mechanisms through which they may reduce the risk of cardiovascular disease. Thereafter, we discuss the pharmacokinetics, safety profile, and the recommendations made in several guidelines concerning the use of EPA+DHA supplements or Omacor® in patients with cardiovascular disease.

Key words: Omega-3 fatty acids. Diet. Coronary artery disease. EPA. DHA.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en el mundo y, según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud, esta situación se agravará en los próximos años como consecuencia de la adopción de los hábitos de vida occidentales en los países en vías de desarrollo¹. En particular, la cardiopatía isquémica representa una de las primeras causas de mortalidad, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. En España, en el año 2002, la cardiopatía isquémica causó 68.500 infartos de miocardio, con una mortalidad prehospitalaria del 40% y del 24,9% en el primer mes que siguió al ingreso hospitalario; de los 33.500 pacientes hospitalizados con diagnóstico de angina

inestable, el 4,5% fallecía en los 3 meses siguientes². La elevada morbimortalidad de la cardiopatía isquémica hace que incluso una pequeña reducción pueda tener un considerable impacto en la salud de nuestra población.

En 1976, investigadores daneses observaron que la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica era mucho menor en la población esquimal, que consumía una gran cantidad de grasas de origen marino (hasta 10-12 g/día), muy ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3), que en la población danesa que habitaba en la isla, que consumía principalmente AGPI n-6^{3,4}. De hecho, el cociente ácidos grasos poliinsaturados/saturados era de 0,84 en la población esquimal y de 0,24 en los daneses. Por tanto, estos investigadores relacionaron la baja incidencia de cardiopatía isquémica con la ingesta de AGPI n-3 procedentes de los aceites de pescado.

Desde entonces, numerosos estudios experimentales, epidemiológicos y de intervención⁵⁻¹⁵ han demostrado que la ingesta de una dieta rica en AGPI n-3 re-

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

ABREVIATURAS

AGPI n-3/n-6: ácidos grasos poliinsaturados omega-3/omega-6.
 DHA: ácido docosahexanoico.
 DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente.
 EPA: ácido eicosapentanoico.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular.
 IDL: lipoproteínas de densidad intermedia.
 IL: interleucinas.
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.
 LT: leucotrienos.
 NO: óxido nítrico.
 PAI-1: activador tisular del plasminógeno.
 PG: prostaglandinas.
 PKB: proteincinasa B.
 PPAR- α : receptores activados proliferadores de peroxisomas.
 TNF- α : factor de necrosis tumoral.
 TP: receptor TXA₂/PGI₂.
 TXA₂: tromboxano A₂.
 VCAM-1: moléculas de adhesión vascular.
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad..

duce la mortalidad coronaria y la muerte súbita cardíaca¹⁶ y que, en las zonas geográficas donde los AGPI n-3 predominan en la dieta, la incidencia de enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas disminuye. En los últimos años se ha demostrado que los AGPI n-3 presentan múltiples efectos protectores cardiovasculares, ya que reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y presentan propiedades antiarrítmicas, antiinflamatorias, antiaterogénicas y antitrombóticas¹⁶ (tabla 1).

Las concentraciones de AGPI n-3 en el organismo están determinadas por la dieta, principalmente a través de la ingesta de aceites de pescado, por alimentos (leche o huevos) suplementados o con suplementos artificiales (nutracéuticos) que pueden adquirirse sin receta y que aportan cantidades muy variables de AGPI n-3. Muy recientemente se ha comercializado un nuevo fármaco, Omacor[®], que contiene AGPI n-3 purificados y concentrados en forma etil ésteres, que permiten alcanzar las concentraciones recomendadas por las sociedades científicas en los pacientes. En este capítulo analizaremos las características estructurales, el mecanismo de acción y las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, su seguridad y las aplicaciones terapéuticas de los AGPI n-3 y, en particular, del Omacor[®].

TABLA 1. Efectos de los etil ésteres de los ácidos grasos omega-3

Reducen las concentraciones de triglicéridos
En el sistema vascular
Ejercen un discreto efecto antihipertensivo
Mejoran la disfunción endotelial
Aumentan la distensibilidad arterial
Presentan propiedades antiarrítmicas y disminuyen la muerte súbita cardíaca
Disminuyen la agregación plaquetaria y el riesgo de trombosis
Retardan la progresión de la placa de ateroma
Reducen la aterogenicidad de las partículas VLDL
Tienen propiedades antiinflamatorias

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ÁCIDOS OMEGA-3

El organismo humano sintetiza numerosos ácidos grasos denominados no esenciales, mientras que otros deben incorporarse al organismo a través de la dieta, razón por la que se denominan esenciales. Estos últimos incluyen los AGPI de las familias omega-3 (n-3) y omega-6 (n-6), números que hacen referencia a la localización que ocupa el primer doble enlace en estos ácidos grasos, contando a partir del carbono situado en el extremo metilo de la cadena (omega terminal o n) (fig. 1). En el ser humano, los AGPI n-3 y n-6 son importantes para mantener la estructura de las membranas celulares, facilitar la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), 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 alérgicos, inflamatorios e inmunitarios). Sin embargo, los mamíferos no son capaces de introducir dobles enlaces antes del noveno carbono de la cadena de ácido graso, razón por la que deben obtener a través de la dieta las concentraciones adecuadas de AGPI n-3 y n-6.

Los AGPI n-6 se originan a partir del ácido linoleico, que contiene 18 átomos de carbono y 2 dobles enlaces (C18:2), del que derivan los ácidos gamma-linoléico y araquidónico (AA, C20:4) (fig. 2). El AA liberado a partir de los fosfolípidos de la membrana por acción de la fosfolipasa A2 recibe la acción de ciclooxigenasas, lipoxigenasa y epoxigenasa o citocromo P450, y se convierte, respectivamente, en prostaglandinas (E2, F2 α , D2, H2 e I2) y tromboxanos de la serie 2 (A2 y B2), leucotrienos de la serie 4 (LTB4) y ácidos epoxieicosatrienoicos, que actúan como mensajeros celulares y aumentan la agregación plaquetaria, la frecuencia cardíaca y presentan propiedades vasoconstrictoras y proinflamatorias. El ácido linoleico se encuentra en verduras, frutas, frutos secos, cereales y

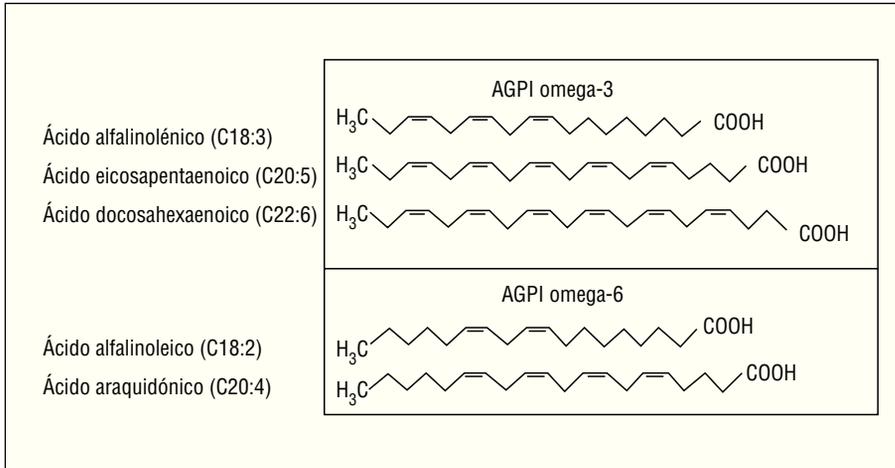


Fig. 1. Estructura de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 y omega-6.

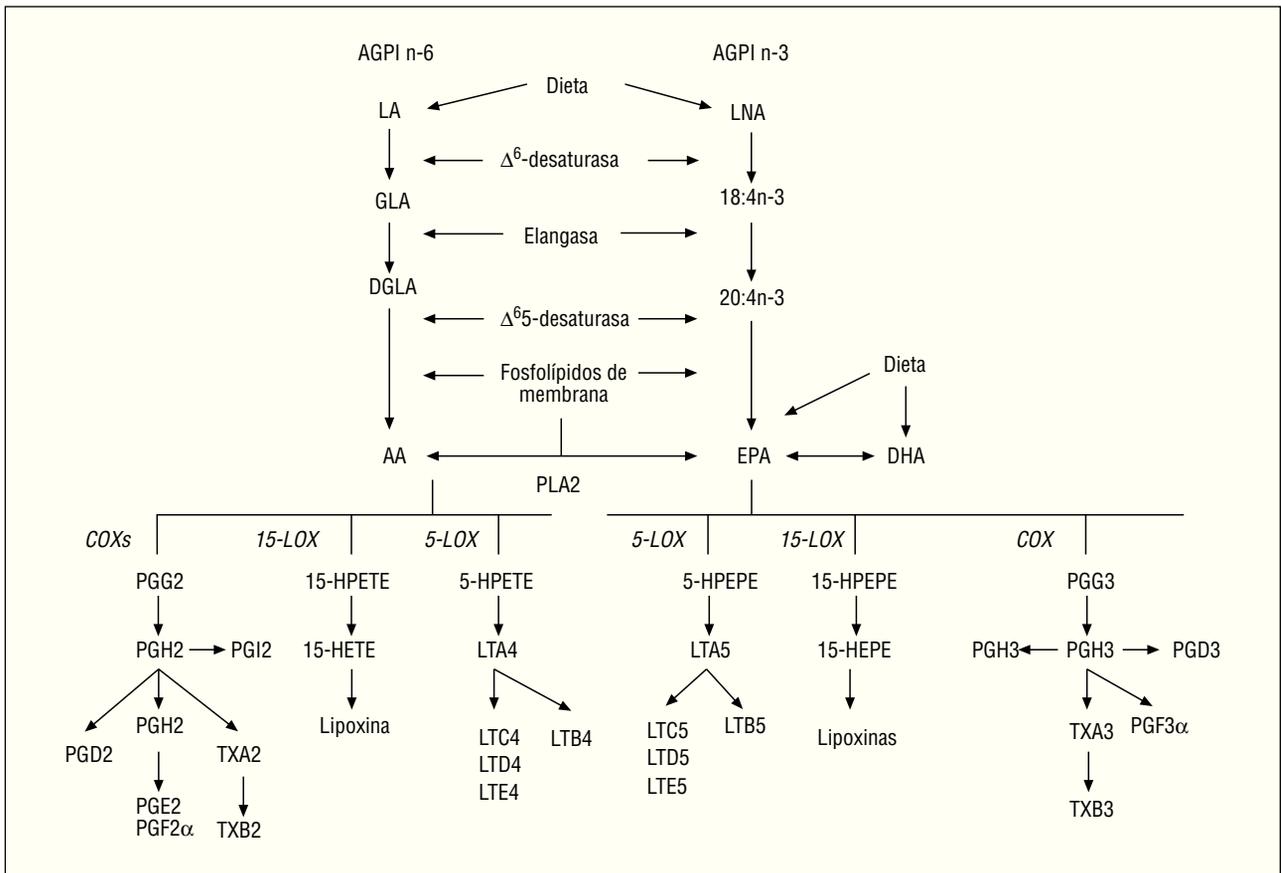


Fig. 2. Biosíntesis de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 y omega-6 (n-3/n-6). AA: ácido araquidónico; COX: ciclooxigenasa; DHA: ácido docosahexaenoico; EP: ácido eicosapentaenoico; GLA: ácido gamma-linolénico; HPETE: ácido 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eicosatetranoico; HETE: ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetranoico; LOX: lipooxigenasa; LA: ácido linoleico; LT: leucotrienos; PLA2: fosfolipasa A2; TX: tromboxanos.

semillas, así como en los aceites de cártamo, girasol, maíz, soja, onagra, calabaza y germen de trigo.

Los principales AGPI n-3 de cadena larga ($\geq 20C$) se originan a partir del alfa-linolénico (C18:3), que tiene la capacidad de convertirse en el organismo en áci-

do eicosapentaenoico (EPA, C20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA C22:6). De hecho, el DHA y los AGPI n-6 (ácidos linoleico y araquidónico) son los principales AGPI presentes en los fosfolípidos de las membranas celulares (fig. 2). Las principales fuentes de alfa-

nolénico son las nueces y, especialmente, los aceites vegetales de linaza, colza, soja y lino. Sin embargo, menos de un 10% del ácido alfa-linolénico ingerido en la dieta se convierte en el organismo en EPA (entre un 5 y un 10%) y DHA (2-5%)¹⁷, quizá porque se utiliza para producir energía y es rápidamente metabolizado^{18,19}. Por ello, para que EPA y DHA alcancen concentraciones adecuadas en las membranas celulares deben ser aportados al organismo de forma regular y en cantidades suficientes por una dieta rica en aceites de pescado y mariscos^{18,19}. El contenido de EPA y DHA en distintos pescados y mariscos se muestra en la tabla 2. Puede observarse que hay importantes diferencias no sólo entre las distintas especies (máximo en el salmón y la caballa, baja en el barbo y el bacalao), sino dentro de una misma especie, y que depende de su hábitat (Atlántico frente a Pacífico), del momento de la captura y de si son animales salvajes o proceden de una piscifactoría. También hay diferencias en las concentraciones de AGPI n-3 según la forma de preparación culinaria del pescado. En los pescados fritos (de restaurantes o de comida rápida) disminuye el contenido de AGPI n-3 y aumenta el cociente n-6/n-3 y el contenido en ácidos grasos trans²⁰.

Ácidos grasos n-3 y n-6

Los AGPI n-3 han formado parte de la dieta humana desde la más remota antigüedad, y se ha calculado que el cociente n-6/n-3 era de 1-1:1 en el hombre primitivo²¹. Sin embargo, en los últimos 150 años este cociente se ha modificado de forma muy importante en los países occidentales. En la actualidad, este cociente ha aumentado en Estados Unidos hasta un 20-30:1, debido a que cada vez se consumen mayores cantidades de AGPI n-6 y de aceites vegetales (maíz, girasol, soja) ricos en ácido linoleico y se ingieren menores cantidades de EPA y DHA^{21,22}. En Estados Unidos, la ingesta total de AGPI n-3 es de aproximadamente 1,6 g/día (el 0,7% de la ingesta energética)²²; de esta cantidad, el ácido alfa-linolénico representa 1,4 g/día y sólo un 0,1-0,2 g/día procede de EPA y DHA. Por otro lado, el Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (1994-1996, 1998) estimó que el consumo medio de EPA era de 0,03 g y el de DHA de 0,09 g en los adultos americanos²³. En España, los datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación indican que el consumo diario de estos ácidos grasos es de 0,95 g/día, cifras inferiores a las recomendadas por las sociedades científicas. Dada la limitada capacidad del organismo humano para sintetizar EPA y DHA a partir del ácido alfa-linolénico, es evidente que si queremos aumentar las concentraciones de AGPI n-3 en la población general es necesario incrementar la ingesta de aceites de pescado ricos en AGPI n-3 o suplementar el aporte dietético de ambos AGPI n-3.

El problema se acentúa si consideramos que los AGPI n-6 pueden competir con los AGPI n-3 por enzi-

TABLA 2. Cantidades de EPA y DHA en pescados y aceites de pescado y de pescado necesarias para aportar 1 g/día de EPA + DHA

Pescado	Contenido de EPA + DHAG/3 onzas de pescado o g/g de aceite	Cantidad requerida para aportar aproximadamente 1 g/día de EPA + DHA, onza (pescado) o g (aceite)
Sardinias	1-1,7	2-3
Trucha arco iris (salvaje)	1,0	3,0
de piscifactoría	0,85	3,5
Atún (fresco)	0,25-1,3	2,4-12
Atún blanco (envasado con agua)	0,74	4
Barbo	0,15-2	15-20
Bacalao	0,13-0,24	12,5-23
Caballa	0,35-1,55	2-8,5
Arenque	1,7-1,8	1,5-2
Platija	0,42	7
Lenguado	0,42	7
Ostra	0,45-1,15	2,5-6,5
Salmón	1,0-1,8	1,5-3,5
Gamba	0,25	11
Vieira	0,15	17,5
Almeja	0,24	12,5
Langosta	0,05-0,40	7,5-42,5
Cangrejo de Alaska	0,35	8,5
Cápsulas		
Aceite de hígado de bacalao	0,19	5
Concentrado de omega-3	0,5	2
Omacor®	0,85	1

DHA: ácido docosahexanoico; EPA: ácido eicosapentaenoico. Modificada de Kris-Etherton et al¹⁹.

mas metabólicos comunes, lo que aumenta la producción de mediadores proagregantes, protrombóticos y proinflamatorios²¹. De hecho, una ingesta abundante de ácido linoleico puede reducir la capacidad del organismo para convertir el ácido alfa-linolénico en DHA. Los AGPI n-3 y n-6 también compiten durante su incorporación (esterificación) en las fracciones lipídicas de la membrana (fosfolípidos y triglicéridos), y los AGPI n-6 pueden contrarrestar los potenciales beneficios cardiovasculares de los AGPI n-3. Por ello, cuando se analiza el riesgo cardiovascular son importantes 2 cocientes^{21,22}: a) el cociente n-3/n-6, ya que cuanto mayor sea este cociente tanto mayor es el beneficio cardiovascular observado; ésta es la razón por la que se recomienda indicar el valor de este cociente en los suplementos dietéticos; b) el cociente EPA/DHA, que en el aceite de pescado es de 3:2²³.

Etil ésteres de los AGPI n-3

La ingesta de pescado o de aceites de origen marino, que se expenden como suplementos dietéticos, en cantidades suficientes para alcanzar concentraciones ade-

cuadas de AGPI n-3 se ve limitada por la presencia de diversos contaminantes (metilmercurio, bifenilos policlorados, dioxinas), alguno de los cuales presenta una semivida prolongada y pueden acumularse en el organismo^{24,25}. A ello debemos añadir que la concentración media de EPA y DHA en muchos suplementos dietéticos es tan sólo de un 30% y que hay importantes variaciones entre las distintas marcas e incluso dentro de la misma marca. Por tanto, es necesario disponer de una formulación de pureza definida, carente de contaminantes y con un proceso de manufacturación estandarizado que permita ofrecer un aporte consistente de EPA y DHA. Estas características las presenta Omacor[®], una formulación galénica que proporciona 840 mg de AGPI n-3 (465 mg/g de EPA y 375 mg/g de DHA) de origen natural en forma de etil ésteres, unidos a un 10% de alfatocoferol (4 U/g) como excipiente antioxidante.

El Omacor[®] ha sido aprobado como: *a*) tratamiento adjunto a la dieta y a otros tratamientos estándar (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores beta, antiagregantes, estatinas) en la prevención secundaria del infarto de miocardio, y *b*) en el tratamiento de la hipertrigliceridemia (> 500 mg/dl) endógena en pacientes adultos cuando las medidas dietéticas resultan insuficientes. En la hiperlipoproteïnemia tipo IV se administra en monoterapia, y en la de tipo IIb/III, en combinación con estatinas cuando el control de los triglicéridos es inadecuado. En el primer caso, la dosis recomendada es de 1 g/día, mientras que en la hipertrigliceridemia se administra en dosis de 2 g/día (en una sola toma), que puede aumentarse hasta 4 g/día si no se obtiene una respuesta adecuada bajo supervisión médica.

ACCIONES CARDIOVASCULARES DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Efectos sobre el perfil lipídico

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica reconocido por el National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel²⁶ y la European Society of Cardiology²⁷. Un metaanálisis de 17 estudios poblacionales prospectivos que incluían a 57.277 pacientes demostró, tras ajustar las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que un aumento de 1 mmol/l en las concentraciones de triglicéridos incrementaba el riesgo cardiovascular un 14% en varones y un 37% en mujeres²⁸, por lo que cabe esperar que su reducción también disminuya el riesgo cardiovascular. Por otro lado, la hipertrigliceridemia se asocia con frecuencia con diversas situaciones que aumentan la incidencia de enfermedades cardiovasculares, como la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), el síndrome

metabólico, la hipertensión arterial o la obesidad. Además, los valores plasmáticos de triglicéridos > 1,5 mmol/l se asocian con frecuencia con un aumento de la subfracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) más aterogénica.

En pacientes con hipertrigliceridemia familiar combinada, los AGPI n-3 de aceites de pescado en dosis altas (4 g/día) reducen de forma dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) entre un 15 y un 45%^{24,29-31}; la hipertrigliceridemia posprandial es particularmente sensible, ya que disminuye significativamente incluso con dosis < 2 g/día³². Además, los AGPI n-3 aumentan (2-8%) las concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que tiene un efecto cardioprotector adicional^{23,31}; este aumento se realiza a expensas de la fracción de HDL2 y de la actividad de la enzima paraoxonasa, a la que se atribuye la actividad antioxidante de las HDL.

Esta disminución en las concentraciones de triglicéridos sería consecuencia de su capacidad para: *a*) reducir la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL, ya que el EPA y el DHA son malos sustratos para las enzimas que realizan la síntesis de triglicéridos e inhiben la esterificación de otros ácidos grasos necesarios para la síntesis de triglicéridos; *b*) aumentar la betaoxidación de los ácidos grasos por los peroxisomas hepáticos, disminuyendo de esta forma su disponibilidad para la síntesis de VLDL; *c*) inhibir la actividad de la enzima acil-CoA:1,2-diaglicerol aciltransferasa que interviene en la síntesis de triglicéridos, y *d*) inhibir la síntesis y la secreción de quilomicrones y acelerar el aclaramiento posprandial de los triglicéridos^{23,33-35}. Los AGPI n-3 también inhiben la actividad de la citidiltransferasa implicada en la síntesis de la fosfatidilcolina, la glicerofosfato aciltransferasa mitocondrial y microsomal, la acetil coenzima A carboxilasa, la ATP citrato-liasa, la sintasa de ácidos grasos y la glucosa-6-fosfato deshidrogenada³⁵.

Dosis altas de AGPI n-3 (> 3 g/día) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de colesterol total y ser transportado por colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (mediana de 89 mg/dL), pero se trata de partículas de cLDL mayores, menos densas y menos aterogénicas^{23,31,36}.

En modelos animales, la ingesta de una dieta rica en grasas saturadas y bajas en AGPI n-3 se asocia con obesidad, mayor incidencia de DMNID y reducción de la sensibilidad a la insulina. Por el contrario, una dieta rica en AGPI n-3 parece ejercer un efecto protector frente a la obesidad. En nuestro país, en un estudio realizado en pacientes obesos normolipidémicos y normoinsulinémicos, la obesidad central se asociaba positivamente con la ingesta de AGPI n-6, mientras que la ingesta de AGPI n-3 se relacionaba inversamente con la obesidad central³⁷. Aunque algunos estudios han se-

ñalado que el aumento de la ingesta de AGPI n-3 podría reducir el peso corporal^{38,39}, esta hipótesis debe ser confirmada en futuros estudios.

Efectos en pacientes con diabetes mellitus

La hipertrigliceridemia es común entre los diabéticos y se ha observado que en la población esquimal, que consume grandes cantidades de aceite de pescado y de AGPI n-3, aumenta la tolerancia a la glucosa y disminuye la incidencia de DMNID, y ello a pesar de que esta población presenta sobrepeso⁴⁰. Igualmente, la prevalencia de DMNID es menor en la población japonesa que vive en las pequeñas islas e ingiere grandes cantidades de pescado que en la que vive en las grandes ciudades. Sin embargo, en los últimos 15 años ha aumentado la incidencia de DMNID en los nativos de Alaska, coincidiendo con el cambio en los estilos de vida y en los hábitos alimentarios de la población⁴¹.

Los AGPI n-3 reducen las concentraciones de triglicéridos (15-35%) en pacientes con DMNID de forma similar a las de los no diabéticos^{40,42,43} y las concentraciones de lipoproteínas remanentes (producidas por la hidrólisis de quilomicrones y VLDL) en personas obesas y con DMNID⁴⁴. Dos metaanálisis han analizado los efectos de la ingesta de aceites de pescado o de AGPI n-3 en pacientes diabéticos. El primero, que analizó 26 ensayos clínicos realizados en pacientes con DMNID y DM insulino dependiente (DMID), concluyó que los aceites de pescado disminuían las concentraciones de triglicéridos en un 30%, pero no modificaban las de hemoglobina glucosilada o la actividad de la insulina⁴⁵. En otro metaanálisis de 18 estudios controlados, que incluían Hb_{A1c} 823 pacientes que recibieron aceite de pescado (3-18 g/día) durante al menos un año, se observó una reducción en las concentraciones de triglicéridos (un promedio de 0,56 mmol/l) y un aumento del cHDL (0,21 mmol/l), pero no se observaron cambios en la glucemia en ayunas o en las concentraciones plasmáticas de Hb_{A1c}, colesterol total o cHDL⁴². La reducción de los triglicéridos y el aumento del cLDL eran más marcados en los pacientes con hipertrigliceridemia que utilizaban las dosis más altas de aceite de pescado. Por todo lo anterior, la American Diabetes Association⁴⁶ y la American Heart Association (AHA)⁴⁷ indican que en los pacientes con DMNID, sobrepeso, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia se debería incorporar a las recomendaciones dietéticas la ingesta de pescados grasos (salmón, trucha arco iris, sardinas, caballa y arenque) al menos 2 veces a la semana.

Combinación de ácidos grasos omega-3 con otros hipolipidemiantes

Muchos pacientes con cardiopatía isquémica presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo

que obliga a utilizar combinaciones de fármacos para controlar ambos factores de riesgo. Diversos estudios han demostrado que la combinación de aceites de pescado o de Omacor[®] con estatinas (atorvastatina, pravastatina y simvastatina) es segura y efectiva, y que produce una reducción adicional (20-30%) en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos⁴⁸⁻⁵⁰. Nordøy et al⁵⁰ demostraron un efecto aditivo de la combinación de 1,7 g/día de Omacor[®] o placebo con 10 mg/día de atorvastatina en pacientes con hiperlipidemia combinada (triglicéridos 2-15 mmol/l, colesterol total > 5,3 mmol/l), que se traducía en una reducción en las concentraciones plasmáticas de cLDL, triglicéridos, apolipoproteínas B, E, CII y CIII, LDL pequeñas densas (LDLIII) y en la hipertrigliceridemia posprandial, y en un aumento en las de cHDL. Sin embargo, la atorvastatina y los AGPI n-3 no modificaban la actividad de la lipasa hepática o de la lipoproteína lipasa. En pacientes obesos con resistencia a la insulina y dislipidemia tratados con 4 g/día de aceite de pescado y atorvastatina (40 mg/día) durante 6 semanas se observa una mayor reducción en las concentraciones plasmáticas de cLDL y un aumento en las de cHDL⁴⁸. En el estudio GISSI-Prevenzione¹⁵, el aumento de la supervivencia producida por los AGPI n-3 era adicional al producido por las estatinas. Por tanto, la asociación de estatinas y Omacor[®] puede ser de particular interés en pacientes con cardiopatía isquémica o con hipertrigliceridemia y alto riesgo de eventos cardiovasculares.

En pacientes con hipertrigliceridemia primaria, la comparación de Omacor[®] (4 g/día) y gemfibrozilo (1,2 g/día) durante 12 semanas producía una reducción similar en las concentraciones de triglicéridos (del 37 y del 40%), VLDL y LDL, y un aumento de las de cHDL⁵¹. Este resultado sugiere la utilidad de la combinación de ambos fármacos en pacientes con hipertrigliceridemia. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de esta asociación deberá comprobarse en ensayos clínicos diseñados a tal efecto.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Los AGPI n-3 producen una reducción dependiente de la dosis de la presión arterial (PA) cuya magnitud depende de los valores tensionales previos; el DHA es más efectivo a este respecto que el EPA⁵². En pacientes hipertensos tratados con dosis altas (3-6 g/día) de AGPI n-3 se observa una reducción de la PA sistólica (PAS)/diastólica (PAD) de 3,4-5,5/2,5-3,5 mmHg^{53,54}. En pacientes hipertensos con sobrepeso, el tratamiento con restricción dietética producía una reducción de la PA (5,5/2,2 mmHg) similar a la de la ingesta de una dieta rica en aceite de pescado (3,65 g/día; 6/3 mmHg), pero inferior a la producida por ambas intervenciones (13/9,3 mmHg)³⁸. Estas diferencias persistían tras ajustar la ingesta de otros nutrientes y la excreción renal de sodio y potasio. En hipertensos obesos

con DMNID se obtuvieron resultados similares⁵⁵. A la vista de estos resultados, es evidente que los AGPI n-3 ejercen un discreto efecto antihipertensivo y un papel limitado en el control del paciente hipertenso.

Efecto en la disfunción endotelial

La disfunción endotelial es uno de los primeros pasos en la génesis de la placa aterosclerótica. En pacientes hipercolesterolémicos, la administración de un suplemento de AGPI n-3 (EPA + DHA, 3 g/día) durante 3 meses aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio, medida como respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo, y hay una buena correlación entre el aumento en las concentraciones de EPA en las membranas de los eritrocitos o el aumento en los valores plasmáticos de DHA y la mejoría de la disfunción endotelial⁵⁶⁻⁵⁸. La disfunción endotelial también mejora significativamente tras la administración de DHA (1,2 g/día) o de Omacor® (4 g/día) en niños con hiperlipidemia, en pacientes con hiperlipidemia, asociada o no con DMNID, o en pacientes con cardiopatías⁵⁹.

Esta mejoría de la disfunción endotelial se ha atribuido a la capacidad de los AGPI n-3 para aumentar la liberación de óxido nítrico (No) por las células endoteliales. De hecho, la administración de aceite de pescado también aumenta la relajación dependiente del endotelio producida por bradicinina, serotonina y adenosina difosfato, y este efecto se inhibe con azul de metileno, un inhibidor de la guanilil ciclasa^{23,60}. Por otro lado, en voluntarios sanos que reciben un suplemento de 5 g de aceite de pescado concentrado (un 41% de EPA y un 23% de DHA) aumenta la excreción urinaria de nitratos, un efecto que no se observa tras la administración de EPA purificado⁶¹. Además, la ingesta de EPA/DHA reduce el estrés oxidativo en pacientes hipertensos con DMNID, lo que aumentaría la biodisponibilidad de NO⁶² y la excreción renal de isoprostanos F2 (un marcador de la peroxidación del ácido araquidónico) al cabo de 6 semanas de tratamiento, algo que no sucedía en el grupo tratado con aceite de oliva.

Efectos antitrombóticos

Los AGPI n-3 inhiben la agregación plaquetaria, particularmente la inducida por colágeno^{63,64}, y la producción de tromboxano A₂ (TXA₂), prolongando discretamente el tiempo de hemorragia cuando se administran en dosis > 3 g/día⁶³⁻⁶⁵. Ello explica que en el estudio GISSI-Prevenzione¹⁵, en el que se utilizaban dosis bajas de EPA + DHA, no se describieran reacciones adversas relacionadas con hemorragia, y ello a pesar de que el 80% de los pacientes tomaba aspirina. El DHA, aunque no es un inhibidor directo del ácido araquidónico, puede inhibir la agregación plaquetaria por reducir la afinidad del receptor TXA₂/PGI₂ (TP)

por su ligando⁶⁶. Se dispone de resultados contradictorios sobre el efecto que los AGPI n-3 ejercen sobre los factores de la coagulación (VII y VIII, factor de Von Willebrand, betatromboglobulina y fibrinógeno)¹⁹, aunque parecen aumentar la actividad fibrinolítica y reducir las concentraciones plasmáticas del inhibidor 1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)^{67,68}. La relevancia clínica de los efectos antitrombóticos de los AGPI n-3 no está bien definida y no podemos afirmar que, en la dosis utilizada en el estudio GISSI-Prevenzione (1 g/día), el potencial efecto antitrombótico de los AGPI n-3 contribuya al beneficio clínico observado en pacientes con infarto de miocardio previo. Por tanto, se necesitan nuevos estudios para confirmar la utilidad clínica de estos efectos antitrombóticos.

Efectos antiaterogénicos

Ya en 1986 se demostró que el aceite de hígado de bacalao, administrado durante 8 meses, retrasaba significativamente la progresión de las lesiones coronarias inducidas mecánicamente en cerdos alimentados con una dieta grasa⁶⁹. Estos animales presentaban una reducción en las concentraciones plasmáticas y plaquetarias de ácido araquidónico y un aumento en los valores plaquetarios de EPA, por lo que se propuso que las acciones antiaterogénicas serían secundarias a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas. En monos alimentados con dietas ricas en colesterol y con distintas proporciones de aceites de pescado y de coco se observaron resultados similares⁷⁰. En este estudio, los animales que habían recibido aceites de pescado presentaban una reducción, relacionada con la cantidad de aceite de pescado recibido, en las concentraciones plasmáticas de colesterol, y en las arterias carótidas y en la aorta se observaba una reducción en los valores de colesterol (libre y esterificado), en el grosor de la pared, en el contenido de macrófagos, y en la actividad de la lipasa ácida y de la acil-colesterol aciltransferasa. Igualmente, en conejos Watanabe tratados con aceite de pescado (1,5 ml/kg) durante 16 semanas se observó una mayor disminución en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, VLDL y de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) que en los tratados con aceite de oliva⁷¹. Además, en la aorta de los animales tratados con aceite de pescado se observaba una reducción de las concentraciones de colesterol y un aumento del cociente íntima/media. Estos resultados indicaban que los aceites de pescado presentaban efectos hipolipidémicos y antiateromatosos al retrasar la progresión de las lesiones ateroscleróticas.

Las propiedades antiateromatosas de los AGPI n-3 se analizaron en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 223 pacientes con enfermedad coronaria establecida, en el que se demostró que los tratados con AGPI n-3 (3 g/día durante 3 meses, seguidos de 1,5 g/día durante 21 meses) presentaban

una menor progresión y una mayor regresión de las placas de ateroma coronario y menos eventos coronarios que los del grupo placebo⁷². En el estudio ESPRIT, 339 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir Omacor[®] (desde un mes antes de recibir una angioplastia coronaria transluminal percutánea hasta un mes después) o placebo. Al cabo de ese tiempo, la dosis se redujo a la mitad durante 6 meses y al final del estudio se observó una discreta reducción en el grado de reestenosis coronaria⁷³. Igualmente, la ingesta de pescado (≥ 2 veces/semana) durante 3 años aumentó el diámetro coronario en mujeres posmenopáusicas con diabetes y cardiopatía isquémica⁷⁴. En otro estudio aleatorizado comparativo frente a placebo y aceite de girasol, realizado en pacientes en lista de espera para una endarterectomía carotídea, se pudo demostrar que el tratamiento durante 42 días con aceites de pescado produce un incremento en las concentraciones de EPA y DHA en la placa de ateroma superior al producido por los AGPI n-6 en los pacientes tratados con aceite de girasol⁷⁵. Además, los AGPI n-3 aumentaban la estabilidad de las placas, que presentaban una capa fibrosa más gruesa y una menor respuesta inflamatoria (menor infiltración por monocitos y macrófagos). Estos cambios sugieren que el consumo de AGPI n-3 puede aumentar la estabilidad de las placas, hecho que podría contribuir a explicar la reducción de los episodios cardiovasculares asociados con cardiopatía isquémica en el estudio GISSI-Prevenzione¹⁵.

Efectos antiinflamatorios

Los AGPI n-3 se incorporan en las membranas celulares y, aunque el EPA no puede reemplazar al ácido araquidónico (AA) en la bicapa lipídica, sí puede actuar como un sustrato de las ciclooxigenasas y la lipooxigenasa, reduciendo la síntesis y las concentraciones plasmáticas de TX y prostaciclina de la serie 2 y los leucotrienos de la serie 4^{76,77}, que presentan acciones proagregantes, vasoconstrictoras y proinflamatorias (fig. 2). Se observan resultados similares cuando se administran suplementos de aceite de pescado o se incluyen 2 platos de pescado semanales en la dieta. El DHA también reduce la síntesis de leucotrieno B4. Por el contrario, los AGPI n-3 aumentan la producción de prostaglandina E3, TXA₃ y leucotrieno B5, que tienen menos efectos proagregantes, quimiotácticos, activadores de neutrófilos y proinflamatorios que los de la prostaglandina E2, el TXA₂ y el leucotrieno B4¹⁶. Por tanto, el cociente EPA/AA en el plasma y en la membrana celular es un marcador del equilibrio entre los eicosanoides antitrombóticos y trombogénicos.

La administración de aceites de pescado o de Omacor[®] incrementa las concentraciones de EPA y DHA en el plasma, las plaquetas, los polimorfonucleares y los monocitos, y reduce las concentraciones de AA, incrementando el cociente EPA/AA en todas las mem-

branas⁷⁸. Los AGPI n-3 reducen la expresión de moléculas de adhesión (vascular [VCAM-1], intercelular [ICAM-1], selectina E) y de las interleucinas (IL) 6 y 8 en respuesta a diversos estímulos (IL-1, IL-4, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], LDL oxidadas o endotoxinas bacterianas) y la adhesión de los monocitos humanos a células endoteliales estimulada por citocinas^{76,78-85}. El EPA también disminuye la expresión de IL-1b inducida por la COX-2 en las células endoteliales⁸⁶. Además, al reducir la producción de TXA₂ y PGE2, los AGPI n-3 también disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1b)^{79,80,87,88} y la expresión de factores de crecimiento (derivado de las plaquetas [PDGF-B], de unión a heparina semejante al factor de crecimiento epidérmico [HB-EGF])⁸⁹, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), mieloperoxidasa, IL-10 y de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (NOS2), mientras que aumenta las concentraciones de peroxidasa en los monocitos^{83,84,88,90}. Todos estos resultados indican que los AGPI n-3 inhiben la activación de los neutrófilos.

Los efectos hipolipidémicos y antiinflamatorios de EPA y DHA podrían estar relacionados con su capacidad para actuar como ligandos de los receptores activados proliferadores de peroxisomas (PPAR- α), que regulan múltiples genes que participan en el metabolismo lipídico⁹¹. De hecho, los AGPI n-3 se unen en el dominio de unión de ligando del receptor PPAR- α ⁹². Estudios en modelos transgénicos han demostrado que se requieren PPAR- α para que los AGPI n-3 activen la expresión de algunas enzimas (acil-CoA oxidasa, citocromo P450-4A2), que participan en la oxidación de ácidos grasos. La activación de PPAR- α explicaría la menor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales⁹³ y un aumento en la apoptosis de los monocitos.

Además de la familia de los PPAR, se han identificado otros muchos factores de transcripción que podrían ser regulados por los AGPI n-3: el receptor X hepático (LXR tipo α y β), el factor de transcripción insulínico SREBP-1c, los receptores X retinoides (RXR- α), el factor nuclear hepático 4 α (HNF-4 α), AP-1 y kappa B (NF- κ B)^{76,79,80,82-85,91,92,94}. La reducción de la expresión de las moléculas de adhesión parece depender de vías intracelulares en las que interviene la proteincinasa B (PKB)⁸¹ y podría estar relacionada con la inhibición de NF- κ B⁹⁵. De hecho, los AGPI n-3 previenen la fosforilación de la cinasa I κ B-alfa y la activación de NF- κ B a través de un mecanismo indirecto dependiente de receptores PPAR- α , ya que este efecto desaparece en animales deficientes en PPAR- α ^{85,95}.

En una cohorte de 727 mujeres de 43-69 años del estudio Nurses' Health Study, la ingesta de AGPI n-3 se asociaba con una reducción en las concentraciones circulantes de diversas moléculas de adhesión (ICAM-I, VCAM-I y E-selectina) y de proteína C reactiva

(PCR), que actúan como marcadores proinflamatorios⁹⁶. Más recientemente, el estudio DOIT (Diet and Omega-3 Intervention Trial), realizado en 563 pacientes de edad avanzada con hiperlipidemia, demostró que el consumo de AGPI n-3 (2,4 g/día) reducía los valores circulantes de ICAM y trombomodulina⁹⁷.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos en los que se describe el efecto beneficioso de los AGPI n-3 en diversas enfermedades inflamatorias (asma, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, nefropatía por inmunoglobulina A), diversos tipos de cáncer (mama, ovario, endometrial, colorrectal, melanoma, próstata, renal), psoriasis y osteoporosis⁹⁸. Los resultados son, en muchos casos, esperanzadores, pero en ocasiones contradictorios. Sin embargo, no disponemos de estudios controlados que incluyan un número de pacientes y un seguimiento adecuados, ni de estudios comparativos frente a otros tratamientos estándar que nos permitan conocer la eficacia de los AGPI n-3 en estas enfermedades.

Efectos cardiacos

Estudios de cohortes^{10,11}, de casos y controles⁹ y prospectivos^{6,14,15,99} han demostrado que los AGPI n-3 disminuyen la incidencia de cardiopatía isquémica, taquiarritmias auriculares y ventriculares, y muerte súbita cardíaca^{10,11,15,100-102}.

Ácidos grasos omega-3 y cardioprotección

Un reciente metaanálisis de 11 estudios aleatorizados y comparados con placebo, que incluían a 15.806 pacientes con infarto de miocardio o cardiopatía isquémica documentada angiográficamente, ha demostrado que el tratamiento durante al menos 6 meses con una dieta rica en aceites de pescado o con AGPI n-3 reducía la incidencia de infarto de miocardio fatal (el 27% en 8 estudios) o no fatal (el 20%), la muerte súbita (el 30% en 5 estudios) y la mortalidad total (el 19% en 9 estudios)³⁶. En otro metaanálisis de 19 estudios observacionales (14 de cohortes y 5 de casos y controles) realizados en 228.864 pacientes, con un 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 coronarios¹⁰³. La mayor reducción de los episodios fatales podría explicarse porque los AGPI n-3 reducen la incidencia de muerte súbita. Los eventos coronarios fatales disminuían más en los individuos que ingerían pescado entre 2 y ≤ 4 veces a la semana que en los que lo ingerían < 2 veces a la semana. Sin embargo, no se observaba un beneficio adicional cuando la ingesta de pescado era > 4 veces a la semana, lo que podría atribuirse al aumento en las concentraciones plasmáticas de mercurio que presen-

tan los pacientes que ingieren altas cantidades de pescado contaminado¹⁰⁴.

En otro estudio realizado en 610 pacientes en los que se iba a realizar un *bypass* coronario, el tratamiento con Omacor[®] (4 g/día) reducía de forma significativa la incidencia de oclusión en el injerto venoso (el 27 frente al 33%; $p < 0,05$), lo que indicaba una protección frente al proceso aterotrombótico¹⁰⁵. El estudio Diet And Reinfarction Trial (DART)⁶ confirmó el efecto protector de los AGPI n-3 en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. El estudio se realizó en 2.033 pacientes no diabéticos (edad < 70 años) que habían tenido un infarto de miocardio reciente y que recibieron, o no, consejos para reducir la ingesta de grasas, aumentar el cociente grasas insaturadas/saturadas e incrementar el consumo de pescado (2-3 veces a la semana) y de fibra. Tras 2 años de seguimiento se demostró una reducción significativa en la mortalidad total (29%) en los pacientes que habían aumentado la ingesta de pescado en la dieta.

El estudio GISSI-Prevenzione¹⁵ comparó en 11.324 pacientes con infarto de miocardio previo la posible reducción en la incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados de forma aleatoria con un suplemento de vitamina E (300 mg/día), Omacor[®] (1 g/día de EPA + DHA), su combinación o placebo. Tras 3,5 años de seguimiento, los pacientes tratados con AGPI n-3 presentaban una reducción significativa en el objetivo primario compuesto de mortalidad total, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (15%) y el de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (20%). También se observaba una reducción en la mortalidad total (21%) y en la muerte súbita cardíaca (45%) con respecto al grupo placebo^{15,106}. Sin embargo, la vitamina E no producía ningún beneficio adicional. Es importante señalar que el beneficio clínico del Omacor[®] aparecía de forma muy rápida; de hecho, a los 3 meses ya se observaba una reducción significativa de la mortalidad total (41%) y la reducción de la muerte súbita al cabo de 4 meses (53%) y al cabo de 3,5 años era el motivo del 59% del beneficio total sobre la mortalidad¹⁰⁶. Según estos resultados, en las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología para la prevención secundaria del infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el suplemento de 1 g/día de AGPI n-3 fue calificado como una recomendación de clase I, nivel de evidencia B²⁷.

Efectos antiarrítmicos

Hace ya casi 20 años que se demostró en modelos animales que la ingesta de aceite de pescado se asocia con un marcado aumento en las concentraciones de DHA en los fosfolípidos de la membrana de los cardiomiocitos y con una disminución en la incidencia de arritmias cardíacas^{102,107}. En ratas en las que se realizaron procedimientos de isquemia-reperfusión coronaria,

la administración de AGPI n-3 en forma de suplementos dietéticos previene las arritmias ventriculares mortales^{9,102,107-109}. Se han observado resultados similares en un modelo canino de muerte súbita cardiaca, en el que la administración por vía intravenosa de EPA y DHA purificados inmediatamente antes de inducir una isquemia por ejercicio reducía la incidencia de arritmias ventriculares fatales¹¹⁰. En un estudio realizado en monos (*Callithrix jacchus*), la administración de dietas ricas en grasas saturadas inducía la aparición de arritmias, mientras que las ricas en AGPI n-3 reducían la vulnerabilidad cardiaca cuando los animales eran sometidos a episodios isquémicos¹¹¹. Además, los AGPI n-3 mejoraban la función cardiaca, al aumentar la fracción de eyección y el umbral de fibrilación ventricular durante los episodios de isquemia producidos tras la oclusión coronaria¹¹². Cabe señalar que en alguno de estos estudios los AGPI n-3 se administraban por vía intravenosa inmediatamente antes de la inducción de la isquemia, lo que permite concluir que el efecto antiarrítmico observado sería debido a los AGPI n-3 y no a otras sustancias de la dieta o a posibles metabolitos.

En cultivos de miocitos cardiacos neonatales de rata, los AGPI n-3 muestran propiedades antiarrítmicas, al suprimir la actividad espontánea y los pospotenciales inducidos por diversos fármacos (p. ej., ouabaina, lisofosfatidilcolina, agonistas betaadrenérgicos, altas concentraciones de Ca²⁺), estimulación eléctrica o hipoxia¹¹³; sin embargo, estos efectos no se observaban con los AGPI n-6. Además, en corazones aislados y perfundidos de rata sometidos a isquemia-reperusión, los AGPI n-3 reducen las demandas miocárdicas de O₂ y la liberación de diversos marcadores de isquemia (acidosis, potasio, ácido láctico, creatincinasa) y mejoran la recuperación de la contractilidad durante la reperusión¹¹⁴.

En un estudio de casos y controles se demostró que la ingesta de pescado al menos una vez a la semana reducía en un 50% la incidencia de muerte súbita⁹. El US Physicians' Health Study, realizado en 20.551 médicos americanos seguidos durante 11 años, la ingesta de pescado una vez a la semana se relacionaba con una reducción de la muerte súbita con respecto al consumo de pescado una vez al mes¹⁰.

Recientemente, varios estudios han demostrado que los AGPI n-3 reducen la incidencia de arritmias cardiacas clínicas. En un estudio poblacional realizado en 3.190 pacientes \geq 65 años se demostró que, tras un seguimiento de 9,3 años, el consumo de atún y de otros peces cocinados al horno o a la parrilla aumentaba las concentraciones plasmáticas de AGPI n-3 y reducía la mortalidad por cardiopatía isquémica y por episodios arritmogénicos; sin embargo, este efecto beneficioso no se observaba tras el consumo de pescado frito o en forma de hamburguesas¹⁰⁰. En otro estudio realizado en 4.815 pacientes se demostró, tras un seguimiento de 12

años, que el consumo de atún y de otros pescados asados a la parrilla o cocidos entre 1 y 4 veces a la semana disminuía la incidencia de fibrilación auricular (28%) tras un seguimiento de 12 años. Además, a diferencia de los bloqueadores beta, el sotalol, el verapamilo o el diltiazem, que pueden producir bradicardia o hipotensión arterial, los AGPI n-3 presentan una muy baja incidencia de reacciones adversas y pueden administrarse en cualquier tipo de paciente, incluidos los asmáticos o los que presentan bloqueo auriculoventricular o insuficiencia cardiaca. Por último, en 955 pacientes seguidos durante 12 años, el consumo de pescado asado o a la parrilla 1-2 veces por semana disminuía un 20% la incidencia de insuficiencia cardiaca, y la ingesta 3-4 veces por semana, un 31%. Sin embargo, estos efectos beneficiosos no aparecían en los pacientes que ingerían pescados fritos que no aumentaban las concentraciones plasmáticas de AGPI n-3¹¹⁵.

En otro estudio realizado en pacientes tratados con AGPI n-3 durante al menos 5 días antes de recibir un proceso de revascularización coronaria, la administración de AGPI n-3 producía una reducción significativa en la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria (el 33,3 frente al 15,2%) y en el tiempo de hospitalización con respecto al grupo no tratado. Sin embargo, el reducido tamaño de la muestra impidió demostrar una reducción en la incidencia de complicaciones no fatales o en la mortalidad posoperatoria¹¹⁶.

Mecanismo de acción. Las bases electrofisiológicas de las acciones antiarrítmicas han sido atribuidas a que:

1. La reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca aumenta la morbimortalidad 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 súbita¹¹⁷. Los AGPI n-3, ya sean procedentes de la ingesta de pescado o de suplementos de aceite de pescado (4,3 g/día), aumentan la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tanto en voluntarios como en pacientes con infarto de miocardio previo. Este efecto se asocia con un aumento en las concentraciones de DHA en el plasma y las membranas plaquetarias, y con una reducción en el contenido plaquetario de AA y en la aparición de extrasístoles ventriculares^{118,119}. Sin embargo, desconocemos si este efecto se debe a una inhibición del tono simpático y/o a una inhibición del tono vagal en el nodo sinoauricular.

2. En modelos animales, el EPA y el DHA reducen la frecuencia cardiaca y mejoran la función ventricular, al aumentar el volumen telediastólico y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo^{112,120}.

3. Producen la estabilización eléctrica de los miocitos cardiacos. Se ha propuesto que, en el tejido cardiaco 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 re-entrada. Los AGPI n-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^{121,122}. Estos efectos se han atribuido a que los AGPI n-3 (EPA y DHA) liberados desde los fosfolípidos de la membrana en respuesta a un episodio isquémico interactúan y bloquean los canales iónicos de Na^+ y de Ca^{2+} tipo-L, y quizá las corrientes de potasio transitoria (I_{to}), y a que presenta rectificación tardía¹²³⁻¹²⁶. Los AGPI n-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 éste¹²⁷. De hecho, los AGPI n-3 desplazan alostéricamente la unión específica de la [³H]batracotoxina A a la subunidad α de los canales de Na^+ , lo que indica que los AGPI n-3 se unen a la proteína del canal y, de esta forma, prolongan la duración del estado inactivo y el período refractario¹²⁴. Kang y Leaf^{113,121} propusieron que los AGPI n-3 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 (con carga negativa) interactúa en el canal iónico de la membrana, cerca de una región cargada positivamente^{113,121}.

4. Previenen la sobrecarga cardíaca de Ca^{2+} producida en respuesta a la administración de oabaina y BAYK8644, tanto por su efecto inhibitorio sobre la corriente de entrada de Ca^{2+} como por aumentar la actividad de la ATP-asa Ca^{2+}/Mg ^{112,120}.

5. Los AGPI n-3 muestran propiedades antiinflamatorias, al disminuir las concentraciones de PCR¹²⁸, y antitrombóticas.

Enfermedad cerebral. En modelos animales que consumen una dieta rica en AGPI n-3 se observa un aumento en las concentraciones de DHA en los fosfolípidos de la membrana de las células retinianas y en determinadas áreas cerebrales, así como en las concentraciones de enzimas antioxidantes, una mejoría en el control de la excitabilidad neuronal y una reducción en la concentración de peróxidos lipídicos y en las lesiones neuronales inducidas por la isquemia. También se ha observado que el DHA regula la actividad y la función de los neurotransmisores cerebrales y la densidad receptoral²³. Todo ello ha llevado a proponer que los

AGPI n-3 podrían ejercer un importante papel en los procesos de desarrollo neuronal¹²⁹. Por otro lado, la deficiencia de AGPI n-3 se asocia con alteraciones en la estructura de los fosfolípidos y en las propiedades físicas (fluidez, permeabilidad) de la membrana neuronal, pérdida de memoria, aumento de apoptosis cerebral y disminución de la función cognitiva.

Algunos estudios realizados en un número reducido de pacientes han propuesto que los AGPI n-3 presentarían propiedades antipsicóticas. Recientemente, el Cochrane Clinical Trials Registry ha analizado 5 estudios que incluían a 313 pacientes esquizofrénicos y ha concluido que los AGPI n-3 no presentan efectos antipsicóticos, si bien parecían mejorar el estado mental de los pacientes¹³⁰. Por tanto, es necesario realizar nuevos estudios diseñados específicamente para conocer la utilidad de los AGPI n-3 en pacientes esquizofrénicos.

En la década de los ochenta se observó un aumento en la incidencia de ictus hemorrágico en la población autóctona de Groenlandia que fue atribuida al mayor consumo de AGPI n-3¹³¹ tras demostrar que los pacientes que tenían ictus hemorrágico fatal presentaban concentraciones de DHA más elevadas en el tejido adiposo¹³². Sin embargo, en todos estos estudios la ingesta de AGPI n-3 era muy superior (> 10 g/día) a la que se recomienda en el momento actual. De hecho, en el estudio Health Professional Follow-up Study, el consumo de pescado 1-3 veces al mes reducía un 43% el riesgo de ictus isquémico con respecto a los que lo consumían un vez al mes¹³³, aunque no se pudo demostrar que un mayor consumo de pescado aumentara el beneficio observado. Esto último sí se demostró en el estudio Nurses' Health Study¹³⁴.

En un reciente estudio realizado en 4.775 pacientes > 65 años se pudo demostrar, tras 12 años de seguimiento, que el consumo de atún u otros pescados asados o a la parrilla, entre 1 y 4 veces a la semana, reducía significativamente la incidencia de ictus total o isquémico respecto a la ingesta de pescado menos de una vez al mes¹³⁵. Por el contrario, la ingesta de pescados fritos aumentaba la incidencia de ictus isquémico.

Dos estudios recientes han demostrado que hay una relación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de enfermedad de Alzheimer, y que su incidencia disminuía en los pacientes que consumían pescado al menos una vez a la semana¹³⁶. Además, se comprobó una relación entre esta reducción y la ingesta de DHA. Por el contrario, el aumento en la ingesta de ácidos grasos saturados se asocia con un aumento en la incidencia de la enfermedad¹³⁷.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Por vía oral, los AGPI n-3 se absorben en el duodeno, pero su biodisponibilidad varía marcadamente dependiendo de la formulación y de los cocientes de

AGPI n-3/n-6, aunque aumenta en proporción a su concentración. En el caso de Omacor[®], los estudios farmacocinéticos realizados en animales indican que se produce una hidrólisis completa de los ésteres etílicos y que los AGPI n-3 se absorben mejor cuando se administran con alimentos. Tras su absorción, los AGPI n-3 pueden: *a)* ser transportados al hígado, donde se incorporan a diferentes tipos de lipoproteínas que, posteriormente, se almacenan en el tejido adiposo; *b)* acumularse en los fosfolípidos de la membrana celular, para actuar como precursores para diversos eicosanoides, y *c)* oxidarse para la obtención de energía por la célula. La concentración de DHA y EPA en los fosfolípidos de la membrana celular está directamente correlacionada con su ingesta.

En un estudio en el que se administraba Omacor[®] durante una semana se demostró que el EPA y el DHA se incorporan a los fosfolípidos y triglicéridos plasmáticos, y que alcanzan valores plasmáticos estables al cabo de 4 días, pero sólo el EPA se incorporaba al colesterol esterificado circulante¹³⁸. Tras un período de lavado de 7 días, las concentraciones de EPA y DHA habían vuelto a los valores control.

En otro estudio realizado en pacientes con aterosclerosis obstructiva, la alimentación con aceite de pescado rico en AGPI n-3 antes de realizar una endartectomía aumentaba las concentraciones plasmáticas de EPA y DHA (un efecto que alcanzaba valores estables al cabo de 3 semanas), así como en los ésteres de colesterol y en los fosfolípidos de las placas de aterosclerosis¹³⁹. Tras la administración de 1 g/día de Omacor[®], las concentraciones de EPA en los fosfolípidos circulantes aumentan de un 0,6 a un 1,4%, y las de DHA de un 2,9 a un 4,3%, pero 10 días después de suspender el tratamiento sus valores habían vuelto a las cifras de control, lo que confirma que no hay depósitos corporales de EPA y DHA que permitan mantener las concentraciones de ambos AGPI n-3^{139,140}. Además, en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio, la administración de Omacor[®] induce un incremento significativo y dependiente de la dosis en las concentraciones de EPA y DHA en los fosfolípidos plasmáticos.

Seguridad y tolerancia

La incidencia de reacciones adversas tras la administración de 1 g/día de AGPI n-3 son mínimas. Los resultados del estudio GISSI-Prevenzione^{15,106}, en el que se administraron 0,85 g/día de Omacor[®] durante 3,5 años, han demostrado que el fármaco es seguro y bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son las digestivas (dispepsia, náuseas, molestias abdominales, gastritis y diarrea), que aparecen en un 4,9% de los pacientes, y al final del estudio sólo el 3,8% de los tratados había interrumpido el tratamiento (el 2,1% en el grupo tratado con vitamina E). En el estudio ES-

PRIT sólo se observaron leves reacciones adversas gastrointestinales (dispepsia, epigastralgia) con una incidencia similar a la del grupo control⁷³. En estos estudios no se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas o fibrinógeno, o en el tiempo de tromboplastina parcial activada. Sin embargo, los pacientes que toman > 3 g/día de EPA y DHA deberían hacerlo bajo supervisión médica por el riesgo de que puedan aparecer hemorragias^{19,22}. Un problema adicional asociado con la ingesta de pescado o de aceites de pescado es la ingesta de contaminantes (metilmercurio, bifenilos policlorados, dioxinas), alguno de los cuales presentan una semivida prolongada y pueden acumularse en el organismo de las personas que consumen con frecuencia pescado o aceites de origen marino que se expenden como suplementos dietéticos sin receta¹⁴¹. Este posible riesgo ha sido puesto de manifiesto por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos y la Food and Drug Administration (FDA). Ambas instituciones recomiendan que las embarazadas y los niños no tomen pescado más de 3 o 4 veces a la semana y que eviten la ingesta de algunos pescados predadores (pez espada, caballa, tilapia), que son los que más acumulan dichos contaminantes^{18,19,21,142}. Es importante señalar que el proceso de manufacturación de Omacor[®] permite eliminar los contaminantes incluidos en los aceites de pescado o en los suplementos dietéticos. Aunque en estudios animales Omacor[®] no produce efectos deletéreos sobre la fertilidad o el proceso reproductivo, embriotoxicidad o efectos mutagénicos, no disponemos de estudios sobre la administración de Omacor[®] en la mujer embarazada o durante el período de lactancia, razón por la que no se recomienda su administración en ambas circunstancias.

Omacor[®] no modifica la absorción de los fármacos hipolipidémicos. Aunque Omacor[®] ha sido administrado con warfarina sin que se hayan observado complicaciones hemorrágicas, se recomienda controlar el tiempo de protrombina cuando se administren dosis altas de Omacor[®] (4 g/día) con anticoagulantes orales o al suspender el tratamiento con Omacor[®]. También se deberán determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de glucosa y de transaminasas en pacientes que toman dosis altas de Omacor[®] (> 4 g/día).

Recomendaciones internacionales sobre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3

Basándose en la evidencia obtenida en los estudios epidemiológicos y de intervención, la American Heart Association^{19,22,142} recomienda que (tabla 3): *a)* los adultos sanos consuman aceite de pescado al menos 2 veces por semana, en particular, los que contienen altas concentraciones de AGPI n-3, y *b)* los pacientes

TABLA 3. Recomendaciones para la ingesta de n-3 PUFA

Población	Recomendación
Pacientes sin cardiopatía isquémica documentada	Consumir pescados (preferiblemente grasos) al menos 2 veces a la semana. Incluir aceites y alimentos ricos en ácido alfa-linolénico
Pacientes con cardiopatía isquémica documentada	Ingerir aproximadamente 1 g/día de EPA + DHA, preferentemente de pescados grasos. Se podrán administrar suplementos de EPA + DHA tras consulta médica Pacientes hipertriglicéridémicos Administrar 2-4 g/día de EPA + DHA en cápsulas bajo supervisión médica

DHA: ácido docosahexanoico; EPA: ácido eicosapentaenoico. Modificada de Kris-Etherton et al¹⁹.

con cardiopatía isquémica documentada consuman aproximadamente 1 g/día de EPA y DHA (dosis utilizada en el GISSI-Prevenzione) y, en particular, los individuos con valores de triglicéridos elevados pueden beneficiarse de la ingesta de 2-4 g/día de EPA y DHA. Para los individuos que no comen pescado o tienen limitado acceso a distintos tipos de pescado o no pueden pagarlo, se deben utilizar suplementos de aceite de pescado a fin de alcanzar aproximadamente 1 g/día de AGPI n-3. Sin embargo, la FDA no recomienda dosis > 3 g/día de EPA y DHA y aconseja a los fabricantes de suplementos dietéticos que no recomienden la ingesta de dosis > 2 g/día¹⁴³. En las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST se recomienda la ingesta de 1 g diario de AGPI n-3 (recomendación de clase I)²⁷.

La Organización Mundial de la Salud recomienda que la ingesta de EPA + DHA en individuos sanos sea de 0,3-0,5 g/día y la de alfa-linolénico de 0,8-1,1 g/día, mientras que la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria recomienda 2,2 g (2 g alfa-linolénico + 0,2 g DHA)¹⁴⁴. Estas recomendaciones puede seguirse fácilmente mediante el consumo de 2 comidas de pescado a la semana, preferentemente de pescados grasos (salmón, arenques, caballa) y utilizando aceites vegetales que contengan alfa-linolénico.

Conclusiones

Se dispone de datos científicos de que los AGPI n-3 de origen vegetal y, principalmente marino, son útiles como tratamiento adjunto en la prevención secundaria del infarto de miocardio y en el tratamiento de la hiper-

trigliceridemia endógena en pacientes adultos cuando las medidas dietéticas resultan insuficientes. En ensayos clínicos controlados se ha observado que disminuyen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y ejercen un efecto complementario cuando se combinan con otros fármacos hipolipidémicos, como las estatinas. Además, presentan propiedades antiarrítmicas, antiinflamatorias, antiateromatosas y antiagregantes plaquetarias lo que, unido a su excelente tolerancia, convierte a los AGPI n-3 en un tratamiento coadyuvante en pacientes con cardiopatía isquémica e hiperlipidemias. Otras aplicaciones clínicas derivadas de sus posibles efectos antiinflamatorios deberán ser comprobadas en ensayos clínicos comparativos frente a otros tratamientos estándar que incluyan a pacientes de alto riesgo (DMNID, dislipidémicos, hipertensos, fumadores) y un seguimiento adecuado, a fin de poder definir de forma más precisa su eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
3. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976;200:69-73.
4. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:2657-61.
5. Kromhout D, Bosschieter EB, Leuzenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1205-9.
6. 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 infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
7. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;200:177-82.
8. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1046-53.
9. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, 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;274:1363-7.
10. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279:23-8.
11. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N Engl J Med*. 2002;346:1113-8.
12. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002;287:1815-21.
13. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation*. 2003;107:1852-7.

14. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
15. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55.
16. Harrison N, Abhyankar B. The mechanism of action of omega-3 fatty acids in secondary prevention post-myocardial infarction. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:95-100.
17. Rupp H, Turcani M, Ohkubo T, Maisch B, Brilla CG. Dietary linolenic acid-mediated increase in vascular prostacyclin formation. *Mol Cell Biochem*. 1996;162:59-64.
18. Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr*. 2003;78 Suppl:S640-6.
19. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747-57.
20. Williams LK. Balancing the risks and benefits of fish consumption. *Ann Intern Med*. 2005;142:946-9.
21. Simopoulos AP. Essential PUFAs in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:S560-9.
22. 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.
23. Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:9-14.
24. Breivik H, Thorstad O. Removal of organic environmental pollutants from fish oil by short-path distillation. *Lipid Technology*. 2005;17:55-8.
25. Jacobs MN, Santillo D, Johnston PA, Wyatt CL, French MC. Organochlorine residues in fish oil dietary supplements: comparison with industrial grade oils. *Chemosphere*. 1998;37:1709-21.
26. 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;285:2486-97.
27. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. 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.
28. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
29. Borthwick L, on behalf of the UK Study Group. The effects of an omega-3 ethyl ester concentrate on blood concentrations in patients with hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest*. 1998;15:1-8.
30. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1999;143:285-97.
31. Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori CR, James RW, Bernini F, et al. 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;53:153-8.
32. Roche HM, Gibney MJ. Postprandial triacylglycerolaemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:617-24.
33. Halinski MA, Marsh JB, Harrison EH. Differential effects of fish oil, safflower oil and palm oil on fatty acid oxidation and glycerolipid synthesis in rat liver. *J Nutr*. 1991;121:1554-61.
34. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res*. 2003;44:455-63.
35. Willumsen N, Skorve J, Hexeberg S, Rustan AC, Berge RK. The hypotriglyceridemic effect of eicosapentaenoic acid in rats is reflected in increased mitochondrial fatty acid oxidation followed by diminished lipogenesis. *Lipids*. 1993;28:683-90.
36. 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;112:298-304.
37. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Martínez P, De Medina FS, Tebar FJ, et al. Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area Relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:585-91.
38. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension*. 1998;32:710-7.
39. Kriketos AD, Robertson RM, Sharp TA, Drougas H, Reed GW, Storlien LH et al. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2001;19:1745-54.
40. Nettleton JA, Katz R. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:428-40.
41. Schraer CD, Mayer AM, Vogt AM, Naylor J, Brown TL, Hastie J, et al. The Alaska Native diabetes program. *Int J Circumpolar Health*. 2001;60:487-94.
42. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care*. 2000;23:1407-15.
43. Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003205.
44. Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Redgrave TG, Beilin LJ. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:300-7.
45. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998;21:494-500.
46. 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.
47. American Heart Association Web site. Fish and omega-3 fatty acids: AHA Recommendation [accedido Ago 2005]. Disponible en: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4632
48. 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;48:877-83.
49. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, et al. 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;85:544-8.
50. Nordøy A, Hansen J-B, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11:7-16.
51. 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;153:129-38.

52. Howe PR. Dietary fats and hypertension: focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;827:339-52.
53. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation.* 1993;88:523-33.
54. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993;153:1429-38.
55. Yosefy C, Viskoper JR, Laszt A, Priluk R, Guita E, Varon D, et al. The effect of fish oil on hypertension, plasma lipids and hemostasis in hypertensive, obese, dyslipidemic patients with and without diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1999;61:83-7.
56. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation.* 1997;96:2802-7.
57. 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;23:216-22.
58. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raedersdorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:326-30.
59. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int. J. Clin Pharmacol Ther.* 2004;42:672-9.
60. Shimokawa H, Jules Y, Lam T, Chesebro JH, Bowie EJW, Vanhoutte PM. Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1987;76:898-905.
61. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, Diederich D. N-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:459-64.
62. 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-hyperlipidemic type 2 diabetic subjects. *Free Radical Bio Med.* 2003;35:772-81.
63. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:279-86.
64. Agren JJ, Vaisanen S, Hanninen O, Muller AD, Hornstra G. Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;57:419-21.
65. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 1997;65 5 Suppl:S1687-98.
66. Bayon Y, Croset M, Daveloose D, Guerbette F, Chirouze V, Virret J, et al. Effect of specific phospholipid molecular species incorporated in human platelet membranes on thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptors. *J Lipid Res.* 1995;36:47-56.
67. Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res.* 1985; 39:307-12.
68. 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.
69. Weiner BH, Ocene IS, Levine PH, Cuenoud HF, Fisher M, Johnson BF, et al. Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model. *N Engl J Med.* 1986;315:841-6.
70. Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr.* 2003;78 3 Suppl:S640-6.
71. Mortensen A, Hansen BF, Hansen JF, Frandsen H, Bartnikowska E, Andersen PS, et al. Comparison of the effects of fish oil and olive oil on blood lipids and aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidaemic rabbits. *Br J Nutr.* 1998;80:565-573.
72. 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;130:554-62.
73. Maresta A, Balducci M, Varani E, Marzilli M, Galli C, Heiman F, et al. ESPRIT Investigators. Prevention of post-coronary angioplasty restenosis by omega-3 fatty acids: main results of the Esapent for Prevention of Restenosis Italian Study (ESPRIT). *Am Heart J.* 2002;143:E5.
74. Erkkila 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;80:626-32.
75. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:477-85.
76. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids.* 2001;36:1007-24.
77. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:461-7.
78. Tremoli E, Mosconi C, Maderna P, Colli S, Stragliotto E, Sirtori CR, et al. Effects of EPA and DHA ethylesters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1991;21A: 233-6.
79. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl:S213-23.
80. De Caterina R, Zampolli A. n-3 fatty acids: antiatherosclerotic effects. *Lipids.* 2001;36 Suppl:S69-78.
81. Chen H, Li D, Chen J, Roberts GJ, Saldeen T, Mehta JL. EPA and DHA attenuate ox-LDL-induced expression of adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells via protein kinase B pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:769-75.
82. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, Maus U, Merfels M, Lohmeyer J, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol.* 2003;171:4837-43.
83. Kielar ML, Jeyarajah DR, Penfield JG, Lu CY. Docosahexaenoic acid decreases IRF-1 mRNA and thus inhibits activation of both the IRF-E and NFkappa d response elements of the iNOS promoter. *Transplantation.* 2000;69:2131-7.
84. Babcock TA, Kurland A, Helton WS, Rahman A, Anwar KN, Espat NJ. Inhibition of activator protein-1 transcription factor activation by omega-3 fatty acid modulation of mitogen-activated protein kinase signaling kinases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27:176-80.
85. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappa B activation. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:71-8.
86. Ait-Said F, Elelami I, Werts C, Gomard MT, Jacquemin C, Couetil JP, et al. Inhibition by eicosapentaenoic acid of IL-1beta-induced PGHS-2 expression in human microvascular endothelial cells: involvement of lipoxygenase-derived metabolites and p38 MAPK pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1631:77-84.
87. Andres S, Von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Curr Opin Lipidol.* 1996;7:48-52.
88. Lo CJ, Chiu KC, Fu M, Lo R, Helton S. Fish oil decreases macrophage tumor necrosis factor gene transcription by altering the NF kappa B activity. *J Surg Res.* 1999;82:216-21.
89. Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R, Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood.* 1993;81:1871-9.
90. Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids and human growth factor and cytokine gene expression. *Eur Heart J.* 2001;3 Suppl D:D50-2.

91. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.* 2002;277:8755-8.
92. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell.* 1999;3:397-403.
93. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR- α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation.* 1999;99:3125-31.
94. Ou J, Tu H, Shan B, Luk A, DeBose-Boyd RA, Bashmakov Y, et al. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:6027-32.
95. 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;24:1621-7.
96. López-García E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134:1806-11.
97. Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermann I, Sandvik L, et al. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:583-9.
98. Moyad MA. An introduction to dietary/supplemental omega-3 fatty acids for general health and prevention. Part II. *Urologic Oncology.* 2005;23:36-48.
99. 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. *Cardio-vasc Drugs Ther.* 1997;11:4859-1.
100. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiovascular Health Study. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2003;107:1372-7.
101. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;110:368-73.
102. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids.* 2001;36 Suppl:S111-4.
103. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:1119-23.
104. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation.* 2000;102:2677-9.
105. Eritsland 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;77:31-6.
106. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. 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;105:1897-903.
107. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J.* 1988;116:709-17.
108. Hock CE, Beck LD, Bodine RC, Reibel DK. Influence of dietary n-3 fatty acids on myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol.* 1990;259:H1518-26.
109. Yang B, Saldeen TG, Nichols WW, Mehta JL. Dietary fish oil supplementation attenuates myocardial dysfunction and injury caused by global ischemia and reperfusion in isolated rat hearts. *J Nutr.* 1993;123:2067-74.
110. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by -3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:4427-30.
111. Charnock JS. Dietary fats and cardiac arrhythmia in primates. *Nutrition.* 1994;10:161-9.
112. McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary lipid modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J.* 1992;123:1555-61.
113. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 1 Suppl:S 202-7.
114. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation.* 2002;105:2303-8.
115. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *Mozaffarian D. J Am Coll Cardiol.* 2005;45:2015-21.
116. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, De Ruvo E, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1723-8.
117. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med.* 1999;50:249-61
118. Christensen JH, Korup E, Aaroe J, Toft E, Moller J, Rasmussen K, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1997;79:1670-3.
119. 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.
120. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:52-9.
121. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na⁺ channels by directly binding to the channel proteins. *Proc Natl Acad Med Sci USA.* 1996;93:3542-6.
122. Kang JX. The importance of omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cell function. *The genetransfer of omega-3 fatty acid desaturase.* *World Rev Nutr Diet.* 2003;92:23-36.
123. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur Heart J.* 2001;3 Suppl D:D98-105.
124. Xiao YF, Gómez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:4182-7.
125. Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, Leaf A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:11000-4.
126. Xiao Y-F, Wright SN, Wang GK, Morgan JP, Leaf A. N-3 fatty acids suppress voltage-gated Na⁺ currents in HEK293t cells transfected with the α -subunit of the human cardiac Na⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:2680-5.
127. De Caterina R, Madonna R, Zucchi R, La Rovere MT. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J.* 2003;146:420-30.
128. Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001; 88:1139-42
129. Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:63-90.
130. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001257.

131. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases, 1950-1974. *Acta Med Scand.* 1980;208:401-6.
132. Pedersen HA, Mulvad G, Seidelin KN, Malcom GT, Boudreau DA. N-3 fatty acids as a risk factor for haemorrhagic stroke. *Lancet.* 1999;353:812-3.
133. He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA.* 2002;288:3130-6.
134. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA.* 2001;285:304-12.
135. Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Siscovick DS. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2005;165:200-6.
136. Farrer LA, Bowirrat A, Friedland RP, Waraska K, Korczyn AD, Baldwin CT. Identification of multiple loci for Alzheimer disease in a consanguineous Israeli-Arab community. *Hum. Mol Genet.* 2003;12:415-22.
137. Sparks DL, Martin TA, Grss DR, Hunsaker JC 3rd. Link between heart disease, cholesterol, and Alzheimer's disease: a review. *Microsc Res Tech.* 2000;50:287-90.
138. Zuidgeest-van-Leeuwen SD, Dagnelie PC, Rietveld T, Van den Berg JW, Wilson JH. Incorporation and washout of orally administered n-3 fatty acid ethyl esters in different plasma lipid fractions. *Br J Nutr.* 1999;82:481-8.
139. Rupp H. Risk stratification by the EPA+DHA level and the EPA/AA ratio. Focus on Anti-inflammatory and Antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz.* 2004;29: 673-85.
140. Luley C, Wieland H, Grünwald J. Bioavailability of omega-3 fatty acids: ethylester preparations are as suitable as triglyceride preparations. *Akt Ernährungsmed.* 1990;15:123-5.
141. Hilbert G, Lillemark L, Balchen S, Hojskov CS. Reduction of organochlorine contaminants from fish oil during refining. *Chemosphere.* 1998;37:1241-52.
142. 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. March 2004. EPA 823-F-04-009.
143. US Food and Drug Administration. Letter responding to health claim petition dated June 23, 2003 (Wellness petition): omega-3 fatty acids and reduced risk of coronary heart disease. Disponible en: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=1997_register&doci
144. Mataix J, Aranceta J. Aceites y grasas. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Madrid: 2001; p. 121-32.