

Supresión de arritmias supraventriculares y ventriculares. ¿Qué papel pueden desempeñar los ácidos grasos omega-3?

Ramón Bover, Julián Villacastín, Nicasio Pérez-Castellano, Javier Moreno, Ricardo Morales y Carlos Macaya

Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 u omega-3 son una prometedora terapia dietética preventiva para la enfermedad cardiovascular, y constituyen un método seguro y efectivo para la prevención de la muerte súbita. El pescado graso es la fuente dietética principal de ácidos grasos poliinsaturados n-3. En los últimos años, las propiedades antiarrítmicas de estos ácidos grasos han sido extensamente investigadas. Se han propuesto y estudiado varios mecanismos para explicar este efecto antiarrítmico, pero hasta el momento ninguno de ellos ha sido validado de forma definitiva. En esta revisión se resumen los conocimientos epidemiológicos que sostienen el uso de los ácidos grasos n-3 con esta indicación, la evidencia básica y clínica alcanzada en estudios experimentales en animales y humanos, así como las teorías actuales sobre el mecanismo antiarrítmico de esta clase de ácidos grasos poliinsaturados.

Palabras clave: *Aceite de pescado. Ácidos grasos n-3. Arritmia. Muerte súbita cardiaca. Electrofisiología.*

Suppression of Supraventricular and Ventricular Arrhythmias. What is the Role of Omega-3 Fatty Acids?

Dietary n-3 or omega-3 polyunsaturated fatty acids show promise as preventive therapy for cardiovascular disease, offering a safe and effective means of reducing sudden death. Oily fish is the main dietary source of omega-3 polyunsaturated fatty acid. In recent years, the anti-arrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids have been extensively investigated. Several mechanisms that could explain these antiarrhythmic effects have been proposed and have been investigated. However, to date, no definitive mechanism has been identified. This review summarizes the epidemiological data supporting the use of omega-3 fatty acids in this context, the preclinical and clinical evidence revealed by animal and human studies, and current hypotheses about the antiarrhythmic mechanism of this class of polyunsaturated fatty acid.

Key words: *Fish oil. Omega-3 fatty acids. Arrhythmia. Sudden cardiac death. Electrophysiology.*

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo investigador en la evaluación del papel que desempeñan varios complementos dietéticos, como las vitaminas antioxidantes, la L-arginina, las isoflavonas, los estrógenos de la soja, los ácidos grasos omega-3, etc., en la salud cardiovascular. A pesar de que no hay, hasta el momento, información suficiente acerca de los efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular de muchos de ellos, en el caso de los ácidos grasos omega-3 la evidencia disponible es más convincente. El aceite de pescado ha sido considerado históricamente como beneficioso para la salud cardiovascular. Sin embargo, sólo en los últimos años, los resultados ofrecidos por numerosos estudios han aportado datos con-

cluyentes sobre su importante papel cardioprotector. El aceite de pescado y, específicamente, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (o n-3) ejercen este efecto principalmente mediante la disminución de la mortalidad de los pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que han surgido como una terapia dietética preventiva prometedora para la enfermedad cardiovascular. El mecanismo subyacente es múltiple, y sus propiedades antiarrítmicas se han situado como la explicación más consolidada. En este artículo revisaremos los conocimientos actuales sobre el efecto de los ácidos grasos n-3 en las arritmias cardíacas, para lo que utilizaremos los datos derivados de la investigación clínica y básica disponibles, tanto en animales como en humanos.

Ácidos grasos poliinsaturados esenciales

Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales son los n-6 (omega-6) y los n-3 (omega-3). Ambos se denominan esenciales porque no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano, de forma que su única fuente de ad-

Correspondencia: Dr. R. Bover.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: ramonbover@yahoo.es

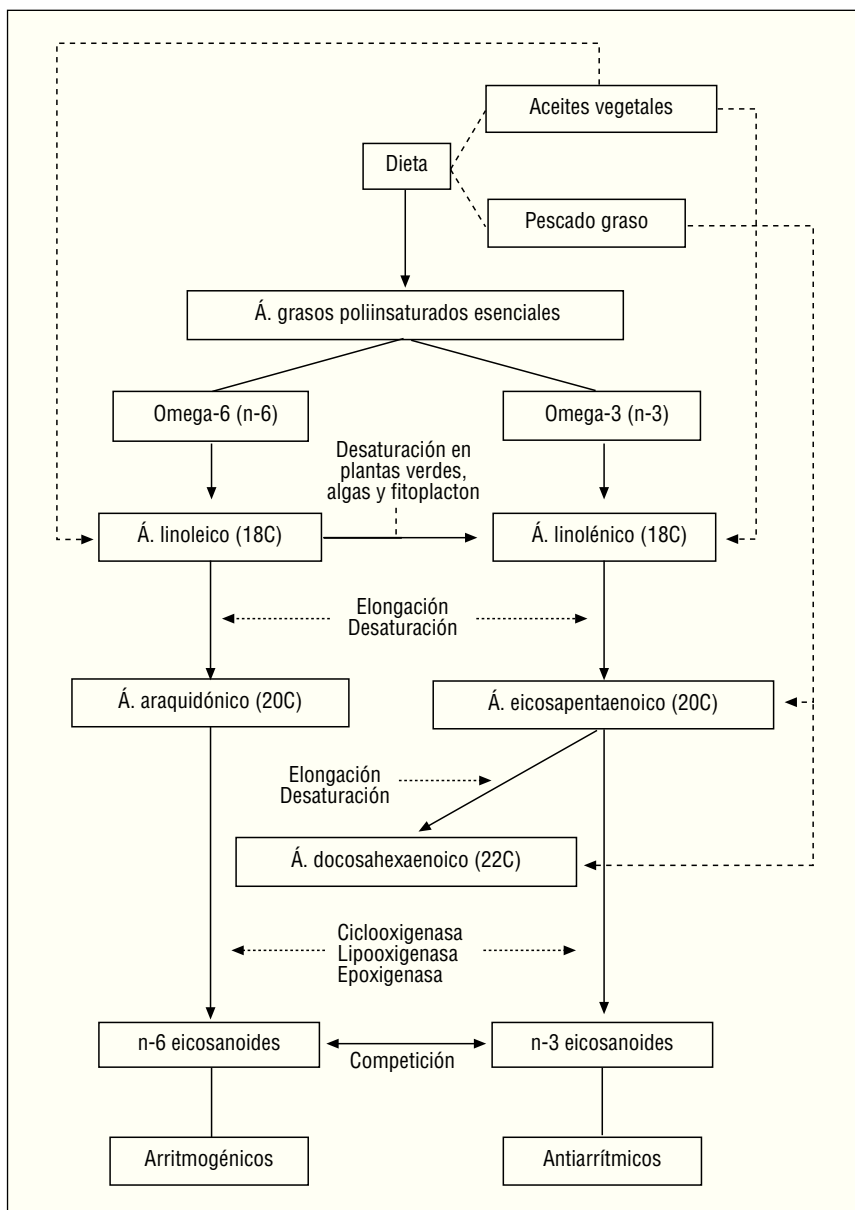


Fig. 1. Obtención y vías metabólicas fisiológicas de los ácidos grasos poliinsaturados esenciales n-6 y n-3. C: átomos de carbono.

quisición es la dieta ingerida. Son fundamentales para el crecimiento y el desarrollo normal de nuestro cuerpo, y para el óptimo funcionamiento del cerebro, el corazón y, probablemente, otros órganos de la economía. No es nuestra intención exponer sus características bioquímicas y metabólicas de forma exhaustiva, por lo que resumiremos únicamente el conocimiento necesario para entender con fluidez el texto siguiente (fig. 1).

El ácido graso principal de la clase n-6 es el ácido linoleico, de 18 átomos de carbono. En el cuerpo de los animales, incluidos los humanos, esta molécula puede ser elongada y desaturada a través de una serie de procesos enzimáticos para formar el ácido araquidónico, de 20 carbonos. Este último es la fuente de los n-6 eicosanoides que resultan de la oxigenación del

ácido araquidónico por las enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa y epoxigenasa, para formar prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas y componentes del citocromo P-450, todos ellos potentes mensajeros celulares.

En el cloroplasto de las plantas verdes, las algas y el fitoplancton, el ácido linoleico puede ser desaturado, resultando el ácido α -linoléico, el ácido graso poliinsaturado principal de 18 carbonos de la clase n-3. Los aceites de soja, nueces, maíz, girasol, algodón y uva son muy ricos en ácido linoléico. Este puede ser elongado y desaturado por las mismas enzimas que transforman el ácido linoleico en araquidónico, resultando de este proceso el ácido eicosapentaenoico, de 20 carbonos. El ácido eicosapentaenoico puede competir con el ácido araquidónico por las mismas enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa y epoxigenasa para

generar otras clases de eicosanoides (n-3 eicosanoides), que pueden en determinadas circunstancias competir con los n-6 eicosanoides. En estudios experimentales se ha comprobado que la mayoría de las prostaglandinas y los tromboxanos derivados del ácido araquidónico (n-6) se comportan como potentes agentes arritmogénicos (excepto la prostaciclina), mientras que ninguno de los productos equivalentes derivados del ácido eicosapentaenoico (n-3) muestra propiedades arritmogénicas¹. El producto final de la elongación y desaturación de la clase n-3 es el ácido docosahexaenoico de 22 carbonos, que representa el ácido graso más largo e insaturado encontrado normalmente en la dieta. Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico son fisiológicamente los miembros más importantes de la clase n-3. Su fuente principal procede de los vertebrados marinos y se acumulan en los fosfolípidos de la membrana celular, especialmente en nuestro cerebro, corazón y testículos. La tasa de transformación del ácido linolénico en eicosapentaenoico no es bien conocida, y oscila entre el 0,2 y el 10% según el método empleado en los distintos estudios metabólicos². La conversión posterior en ácido docosahexaenoico es aproximadamente del 0,05% en varones y del 10% en mujeres. De estas cifras podemos deducir que la fuente de ácidos grasos n-3 de cadena larga (eicosapentaenoico y docosahexaenoico) se encuentra fundamentalmente en el aceite de pescado, y sólo en una pequeña proporción procede del metabolismo del ácido linolénico abundante en ciertos aceites vegetales.

Los ácidos grasos se encuentran en el plasma en concentraciones muy bajas (micromolar o nanomolar), y sus concentraciones varían mucho dependiendo del estado metabólico, nutricional y hormonal del individuo. Dado que son altamente hidrofóbicos, el 99,9% de los ácidos grasos libres se transportan en el plasma ligados a proteínas, principalmente a la albúmina. Sus bajas concentraciones plasmáticas se mantienen gracias a la unión competitiva con la albúmina y con los fosfolípidos de la membrana celular. Las concentraciones de ácidos grasos libres en el plasma son el resultado de su liberación desde el tejido adiposo por la lipólisis de los triglicéridos y desde los fosfolípidos de las membranas celulares por la acción de fosfolipasas, y sólo se afectan en pequeña medida por el consumo inmediato de grasa con la dieta. Su movilización hacia el plasma parece influida por su estructura molecular, de forma que cuanto más insaturados y más corta es la cadena acílica, mayor es el recambio con el plasma. Por ello, el ácido eicosapentaenoico (n-3) y el araquidónico (n-6), precursores de dos clases diferentes de prostaglandinas, son los de más rápida movilización al plasma.

Estudios de laboratorio y en animales

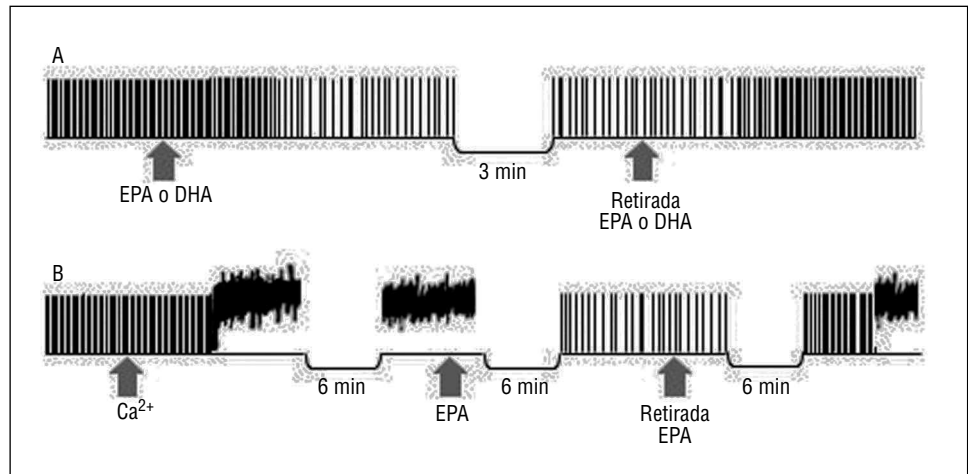
El establecimiento de la hipótesis de las propiedades cardioprotectoras de los ácidos grasos n-3 se remonta

a mediados de la década de 1970³. Desde entonces, numerosos ensayos de laboratorio y en animales han dado fuerza y han verificado dicha hipótesis inicial. En 1981 se comprobó que el ácido linolénico era capaz de aumentar el umbral arritmico del corazón del conejo en un medio experimental⁴. En estudios posteriores, el 40% de las ratas alimentadas con una dieta rica en grasas saturadas durante 3 meses moría de fibrilación ventricular tras la ligadura de las arterias coronarias. La dieta enriquecida en aceite de oliva (ácidos grasos monoinsaturados) no logró modificar significativamente esta cifra; en cambio, la alimentación rica en aceite de atún (abundante en ácidos grasos n-3) logró eliminar las muertes arritmicas⁵⁻⁶. Hallazgos semejantes se obtuvieron en ensayos experimentales en primates realizados por los mismos investigadores⁷. Los resultados encontrados en los anteriores estudios fueron confirmados por numerosos experimentos posteriores, fundamentalmente en ratas⁸⁻¹¹.

Los beneficios observados resultantes de la alimentación de animales a medio-largo plazo con dietas enriquecidas en aceite de pescado fueron cuestionados por los posibles factores de confusión. No obstante, el efecto antiarritmico de los ácidos grasos n-3 no parece sólo consecuencia de una alimentación continuada enriquecida con ellos, sino que también presentan un efecto similar inmediato. Esto fue demostrado por Billman et al en sucesivos estudios a lo largo de la década de 1990¹²⁻¹⁵. En perros en los que se había inducido un infarto anterior mediante la ligadura de la arteria coronaria interventricular anterior, la ulterior oclusión transitoria mediante un manguito de la arteria circunfleja durante la realización de un ejercicio en tapiz rodante era capaz de inducir una fibrilación ventricular a los 2 min de isquemia; la administración intravenosa de una emulsión de ácidos grasos n-3 justo antes de la oclusión de la arteria circunfleja lograba evitar la arritmia fatal; presentaban este efecto protector de forma individual el ácido docosahexaenoico, el eicosapentaenoico y el linolénico.

Los estudios en animales fueron confirmados y ampliados en experimentos con cardiomiocitos neonatales de rata cultivados. Se observó que la adición al medio de cultivo de concentraciones muy bajas de ácido docosahexaenoico y eicosapentaenoico provocaba una reducción del 50% en la frecuencia de contracción de los cardiomiocitos¹⁶. Al añadir sustancias proarritmicas (Ca^{2+} , ouabaína, isoproterenol, tromboxanos, etc.) al medio que bañaba las células cultivadas se producían contracciones rápidas, contracturas y fibrilación de los cardiomiocitos¹⁶⁻¹⁹. La presencia de ácido eicosapentaenoico impedía la inducción de las arritmias, e incluso cuando los miocitos se encontraban en fibrilación por acción de los agentes tóxicos, al añadirlo al medio la fibrilación cesaba y las células musculares recuperaban su contracción regular¹⁶ (fig. 2).

Fig. 2. Esquema de los resultados obtenidos por Kang y Leaf¹⁶ en cardiomiocitos neonatales de rata cultivados. A. La adición al medio de ácido docosahexaenoico (DHA) o eicosapentaenoico (EPA) reduce la frecuencia de contracción de los cardiomiocitos; la frecuencia inicial se recupera ante su retirada. B. La adición al medio de Ca^{2+} produce fibrilación de los cardiomiocitos; al añadir EPA se recupera la contracción normal, mientras que su ulterior retirada produce de nuevo fibrilación.



Un reciente metaanálisis examinó el efecto antiarrítmico de los ácidos grasos n-3 según los resultados obtenidos en 27 estudios animales, la mayoría de ellos realizados en ratas alimentadas con complementos dietéticos durante períodos variables antes de la realización del experimento²⁰. Como conclusiones del estudio, en un rango amplio de especies los complementos con aceite de pescado parecen poseer propiedades antiarrítmicas, manifestadas por su capacidad para inhibir la aparición de taquicardia y fibrilación ventricular en modelos de inducción de arritmias provocadas por la isquemia, pero no en aquellas ocasionadas por la reperfusión, y solamente se obtuvieron resultados inconsistentes en relación con la modificación del umbral fibrilatorio, los extrasístoles ventriculares o el tiempo de permanencia en ritmo sinusal. Hay que reseñar que la mayoría de estos estudios no poseía el poder estadístico suficiente en su diseño debido al reducido tamaño muestral. De igual forma, la utilización de la isquemia/reperfusión como mecanismo de inducción de las arritmias no abarca adecuadamente las condiciones fisiopatológicas presentes en muchos pacientes con cardiopatía isquémica crónica, en los que las alteraciones estructurales y electrofisiológicas ocasionadas por la fibrosis y la desestructuración del miocardio ventricular desempeñan un papel arritmogénico muy importante. Tampoco se conoce adecuadamente en la actualidad si los complementos con ácidos grasos n-3 tienen efectos antiarrítmicos en el contexto de otras enfermedades no relacionadas con la isquemia. En este metaanálisis, el estudio individualizado de las propiedades de los complementos con ácido linolénico (aceites vegetales) no mostró beneficios significativos o consistentes en ninguno de los eventos arrítmicos considerados anteriormente.

El conocimiento del efecto de los ácidos grasos n-3 en las arritmias auriculares es todavía limitado. En el año 2005, Ninio et al publicaron un estudio en conejos recién nacidos a los que se les administró durante 12 semanas una dieta enriquecida con un 5% de aceite de

atún en 6 casos frente a otros 6 conejos a los que se les aportaron complementos de aceite de girasol; 6 conejos alimentados con la dieta convencional sirvieron de grupo control²¹. Los corazones de los animales sacrificados recibieron presiones intraauriculares progresivamente mayores que provocaron una reducción del período refractario auricular, al tiempo que se realizaba una estimulación auricular rápida hasta lograr desencadenar una fibrilación auricular sostenida (más de 1 min). Fueron necesarias presiones significativamente mayores para inducir y mantener la fibrilación auricular en los corazones de conejo que habían recibido complementos de ácidos grasos n-3, frente a los grupos de aceite de girasol y control. La reducción del período refractario auricular con el aumento progresivo de la presión fue igualmente menos marcada en el grupo que recibió aceite de pescado, y en este grupo se encontraron concentraciones mayores de ácidos grasos n-3 en la membrana de los eritrocitos, en las aurículas y en los ventrículos.

Mecanismos de acción propuestos

Los conocimientos actuales sobre el mecanismo de acción de los ácidos grasos n-3 derivados de los estudios experimentales son todavía incompletos, pero disponemos de suficientes aportaciones e hipótesis al respecto como para esbozar sus líneas generales. El hecho de que en presencia de agentes proarrítmicos la retirada del medio cultivo del ácido eicosapentaenoico produzca la recurrencia de la arritmia indica que podemos eliminar dichos ácidos grasos de forma eficaz y completa del medio, por lo que no se deben ligar de forma persistente (iónica o covalente) a la membrana celular. Por otro lado, la constitución química íntegra del ácido graso es fundamental, especialmente la carga negativa del extremo carboxilo, ya que se ha comprobado la pérdida de sus propiedades antiarrítmicas al modificar dicha estructura molecular. Se postula que para ejercer su acción antiarrítmica es sólo necesaria

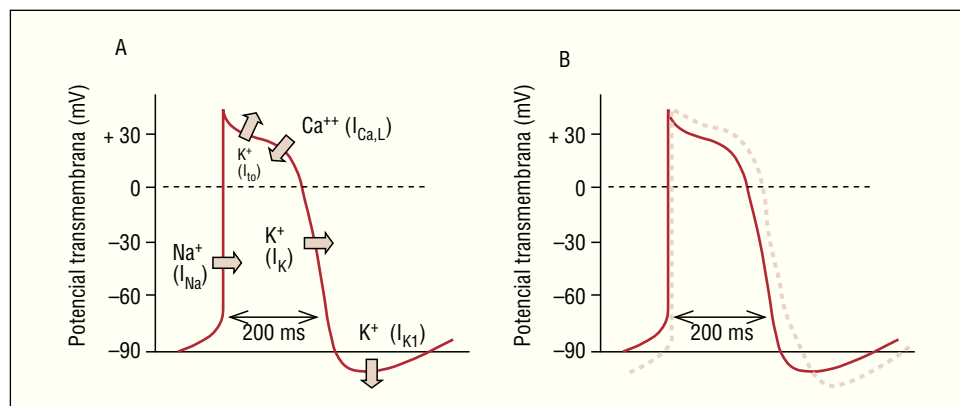


Fig. 3. A. Esquema de un potencial de acción cardíaco. B. Modificación del potencial de acción tras añadir ácido eicosapentaenoico (línea discontinua).

su inclusión en el interior hidrofóbico de los fosfolípidos de las membranas celulares de los cardiomiocitos, lo que produce un aumento en la fluidez de la membrana celular y afecta, en consecuencia, a la función de transportadores transmembrana, como los receptores betaadrenérgicos que participan en la señalización celular y enzimas como la bomba Na^+, K^+ -ATP-asa, Ca^{2+} -ATP-asa, ciclooxigenasa y fosfolipasa que se encuentran embebidas en la membrana celular²²⁻²⁷. Esto puede modificar la producción de una gran variedad de eicosanoides que disminuyen la susceptibilidad a las arritmias, previniendo la aparición de taquicardia o fibrilación ventricular durante la isquemia/reperfusión miocárdica²⁸. Leaf et al, tras múltiples experimentos con cardiomiocitos neonatales de rata cultivados, defienden que los ácidos grasos n-3 afectan directamente a las propiedades de excitabilidad/automatismo de los miocitos cardíacos²⁹. Su explicación se encuentra en la modificación de las corrientes iónicas en la membrana celular de los cardiomiocitos, que produce un doble efecto³⁰⁻³² (fig. 3). En primer lugar, los ácidos grasos n-3 han demostrado su capacidad para hiperpolarizar el potencial de acción de reposo de la membrana celular, durante el cual los canales de sodio se encuentran cerrados, inactivos. Esto produce un aumento del umbral que necesita superar un estímulo eléctrico para producir la apertura de estos canales y desencadenar un potencial de acción, por lo que debe incrementarse el voltaje de dicho estímulo en aproximadamente un 50% para producir la despolarización celular. Por otro lado, esta despolarización celular se produce gracias a la apertura de los canales rápidos de sodio dependientes de voltaje; la repolarización celular ocurre rápidamente a continuación, mientras muchos de los canales de sodio se encuentran aún activos (abiertos), lo que produce un período refractario relativo en el que es posible generar un nuevo potencial de acción ante la repetición del estímulo despolarizante. Este período refractario relativo puede prolongarse aproximadamente un 150% gracias a la acción de los ácidos grasos n-3, de forma que es preciso un mayor tiempo o un potencial de membrana más negativo para que vuelvan

los canales de sodio a su estado de reposo, cerrados, y pueda producirse una nueva despolarización. En esta resistencia a la despolarización también colabora la inhibición de los canales tipo L de Ca^{2+} , provocada igualmente por la acción de los ácidos grasos n-3, que previene fluctuaciones excesivas de Ca^{2+} libre citosólico precursor de pospotenciales tardíos y, en consecuencia, con efecto proarrítmico³³.

En el contexto de un infarto agudo de miocardio, las células que se encuentran en la zona central afectada se despolarizan, debido a la disfunción de la bomba Na^+, K^+ -ATP-asa y el aumento consiguiente del K^+ extracelular, y mueren. Los cardiomiocitos que se encuentran en las zonas isquémicas más periféricas no llegan a necrosarse, pero quedan parcialmente despolarizados, hiperexcitables, con un potencial de reposo más positivo. Esto favorece la aparición de arritmias ante estímulos despolarizantes incluso de baja intensidad (como la corriente de lesión) que sean capaces de generar un potencial de acción el cual, si se produce en un momento vulnerable del ciclo cardíaco, puede desencadenar una arritmia maligna basada en la reentrada, dada la heterogeneidad de las velocidades de conducción en esta zona isquémica. La hiperpolarización producida por los ácidos grasos n-3 hace fisiológicamente improbable que se pueda alcanzar el umbral requerido para producir la despolarización inicial desencadenante de la arritmia, al aumentar el voltaje mínimo necesario de un estímulo eléctrico para provocar un potencial de acción^{34,35}.

Varios estudios animales apoyan que estos mecanismos no se limitan al miocardio ventricular, sino que se extienden a los cardiomiocitos auriculares. Jahangiri et al encontraron un efecto antiarrítmico directo de los ácidos grasos n-3 en miocitos auriculares de rata aislados³⁶. Honen et al demostraron cambios en el uso del calcio intracelular en los miocitos auriculares tras administrar complementos dietéticos de aceite de pescado en ratas³⁷. Del mismo modo, los canales de potasio sensibles a la distensión auricular (TREK-1 y TRAAK) son directamente activados por los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, lo que representa

una explicación plausible de la relación entre el aceite de pescado y la fibrilación auricular³⁸⁻³⁹. Estas modificaciones en la excitabilidad de las células mediante la modulación de las corrientes iónicas transmembrana no son exclusivas del miocardio, sino que han sido igualmente evidenciadas en las neuronas cerebrales (al disminuir el umbral convulsivante), y probablemente sea extensible al músculo esquelético aunque respecto a este último no disponemos todavía de evidencia suficiente⁴⁰⁻⁴¹.

Estudios en humanos

En el año 2005, las arritmias cardíacas fueron la causa directa de muerte de 37.892 personas en Estados Unidos y participaron como causa subyacente o contributiva en otras 484.000 muertes⁴². Además de representar la causa más frecuente de muerte súbita cardíaca, las arritmias pueden comprometer el flujo coronario normal y producir isquemia miocárdica, o incluso causar la muerte de miocardio ventricular. Igualmente, pueden conducir o estar asociadas con otras condiciones cardiovasculares patológicas, como los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca o los embolismos periféricos. Los estudios de las propiedades antiarrítmicas del aceite de pescado en humanos conllevan las dificultades inherentes a la correcta detección y clasificación de los eventos arrítmicos y el número elevado de sujetos que es necesario incluir para alcanzar resultados significativos.

Prevención primaria y secundaria de la muerte súbita cardíaca

El interés por la investigación de las propiedades cardioprotectoras de los ácidos grasos n-3 se remonta a hace más de 15 años. En estudios epidemiológicos realizados en la década de 1970 se observó que los esquimales de Groenlandia, consumidores de una dieta rica en mamíferos acuáticos y peces, tenían un riesgo sorprendentemente bajo de presentar una muerte de origen cardíaco⁴³⁻⁴⁴. En 1989, Burr et al llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 2.033 varones para estudiar si el consejo dietético sobre el consumo de grasas, pescado y fibra era beneficioso en la prevención secundaria del infarto de miocardio (estudio DART: Diet And Reinfarction Trial)⁴⁵. Al cabo de 2 años no se constató beneficio alguno derivado de la modificación de la ingesta de grasa y fibras, pero se comprobó una reducción de la mortalidad total del 29% en los 1.015 varones que recibieron el consejo de consumir al menos 200-400 g de pescado graso 2 veces por semana, comparado con los 1.018 varones que no lo recibieron. La diferencia de mortalidad a favor del consejo de consumir pescado graso apareció precozmente en el seguimiento y persistió durante los 2 años, sin que se encontraran diferencias significativas

en los eventos isquémicos y en las concentraciones de colesterol total entre los 2 grupos. En el grupo al que se le recomendó el consumo de pescado hubo más infartos de miocardio no fatales. Dado que en el contexto de la cardiopatía isquémica el 50-60% de los fallecimientos se deben a muerte súbita por arritmias ventriculares malignas, se atribuye la diferencia en la mortalidad encontrada al efecto antiarrítmico del aceite de pescado, por entonces desconocido⁴⁶.

De Lorgeril et al publicaron en 1994 los resultados del Lyon Diet Heart Study, un estudio aleatorizado de prevención secundaria con un seguimiento de 5 años que comparó el efecto de una dieta mediterránea rica en ácido linoléico administrada a 302 personas frente a 303 personas que consumieron la dieta habitual recomendada tras un infarto de miocardio⁴⁷. Las mediciones en plasma mostraron que el primer grupo recibió una dieta con menos lípidos, grasas saturadas, colesterol y ácido linoleico, pero enriquecida en ácidos oleicos y ácido linoléico. El estudio tuvo que ser interrumpido prematuramente a los 27 meses debido a la importante diferencia en la mortalidad encontrada precozmente y de forma mantenida entre ambos grupos: 16 muertes cardíacas (8 de ellas súbitas) en el grupo control frente a 3 (ninguna súbita) en el grupo experimental. La mortalidad total también fue significativamente menor en el grupo experimental, 8 frente a 20 muertes en el grupo control. Asimismo, se objetivó una diferencia significativa en los infartos de miocardio no fatales: 17 en el grupo control y 5 en el grupo experimental. No se encontraron diferencias en las concentraciones de colesterol ni en otras fracciones de los lípidos plasmáticos. Persistían, no obstante, las dudas de si el beneficio clínico observado en este estudio se debía específicamente a los ácidos grasos n-3 o a otras diferencias dietéticas (fruta fresca, legumbres, cereales, vegetales). Los mismos investigadores llevaron a cabo un seguimiento de los pacientes una vez interrumpido el estudio y tras informar al grupo control de las causas de su finalización: la diferencia del 70% en la mortalidad a favor del grupo experimental persistió a los 46 meses de seguimiento⁴⁸.

Siscovick et al publicaron un año más tarde un estudio de casos (n = 334) y controles (n = 493) para analizar específicamente si la ingesta de pescado se encontraba asociada con la disminución de la probabilidad de muerte súbita en personas sin enfermedad cardiovascular conocida⁴⁹. Se recogieron los datos referentes al consumo de pescado en el mes previo, así como la composición lipídica de las membranas celulares de los eritrocitos de aquellos pacientes en los que se pudo disponer de una muestra de sangre (82 casos y 108 controles), al servir de biomarcador del consumo de ácidos grasos n-3. El consumo de 5,5 g de ácidos grasos n-3 al mes, el equivalente a una consumición de pescado graso a la semana, se asoció significativamente con una reducción del riesgo de muerte

súbita del 50%. Igualmente, la presencia de un 5% de ácidos grasos poliinsaturados n-3 respecto al total de ácidos grasos en la membrana de los eritrocitos (la media del tercer cuartil) significó una reducción del 70% del riesgo de muerte súbita respecto a las concentraciones del 3,3% (media del primer cuartil).

En 1997, Singh et al publicaron los resultados del Indian Study on Infarct Survival, un ensayo clínico prospectivo en el que 360 pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio fueron aleatorizados a placebo, aceite de pescado (1,08 g diarios de ácido eicosapentaenoico) o aceite de semilla de mostaza (2,9 g de ácido linolénico al día)⁵⁰. En un año de seguimiento se encontró en el grupo tratado con aceite de pescado una diferencia significativa en el número de muertes cardiacas, incluidas las de causa súbita, comparado con el grupo placebo (el 11,4 frente al 22%). Un año más tarde, los resultados del Physicians' Health Study americano apoyaban los mismos resultados, ya que los que comían pescado graso al menos una vez por semana habían presentado una disminución del riesgo de muerte súbita cardiaca del 52%⁵¹.

Otro estudio importante en el conocimiento de los beneficios de los ácidos grasos n-3 fue el GISSI-Prevenzione Trial, que incluyó de forma prospectiva y aleatorizada a 11.324 pacientes con un infarto de miocardio reciente⁵². Se establecieron 4 grupos equilibrados de tratamiento: una dosis al día de 1 g de ácido eicosapentaenoico más docosahexaenoico; 300 mg de vitamina E; ácidos grasos n-3 más vitamina E; y un grupo control que no recibía ninguno de los 2 tratamientos. Todos recibieron consejo higiénico-dietético y un tratamiento farmacológico óptimo. A los 3,5 años de seguimiento no se encontró beneficio significativo en el objetivo primario combinado (muerte, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular) en el grupo que recibió complementos de vitamina E. El grupo asignado al tratamiento con ácidos grasos n-3 mostró una reducción significativa del objetivo primario de un 10 y un 15% en los análisis de 2 y 4 vías, respectivamente. El tratamiento también disminuyó de forma significativa el riesgo relativo de muerte total y cardiovascular. Aunque no fue considerado un objetivo primario, el análisis posterior de la mortalidad súbita ofreció una reducción del 45% en el análisis de 4 vías. Este estudio fue reanalizado y los nuevos resultados se publicaron en el año 2002⁵³. La reducción del riesgo de muerte súbita cardiaca fue casi significativa al tercer mes de seguimiento, representando el 67% del beneficio encontrado en la mortalidad total, alcanzó la significación al cuarto mes, y al finalizar el seguimiento a los 3,5 años era altamente significativa y era la causa del 59% de la ventaja en la mortalidad. De esta forma, el beneficio en la mortalidad total y cardiovascular era explicado en su mayoría por la reducción de la muerte súbita gracias al tratamiento con ácidos grasos n-3. Como en los estudios previos el beneficio en-

contrado apareció precozmente, fue sostenido y no se asoció con modificaciones en el perfil lipídico, igualmente tampoco hubo disminución en la frecuencia de los infartos agudos no mortales.

Un nuevo análisis del Physicians' Health Study americano publicado en el año 2002 examinó mediante un estudio de casos y controles si el consumo de ácidos grasos n-3 había disminuido la probabilidad de presentar una muerte súbita cardiaca en varones sin enfermedad cardiovascular conocida seguidos de forma prospectiva durante 17 años⁵⁴. Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos n-3 de cadena larga, que se registraron al inicio del estudio en el 68% de los participantes, resultaron inversamente relacionados de forma muy significativa con el riesgo de muerte súbita. Las muestras de 94 varones cuya primera manifestación de enfermedad cardiovascular fue la muerte súbita fueron comparadas con la de 184 controles. En los que presentaron unas concentraciones de ácidos grasos n-3 en los cuartiles cuarto y tercero, el riesgo de muerte súbita fue significativamente menor que en los situados en el primer cuartil (riesgo relativo 0,19 y 0,28, respectivamente). La reducción relativa de riesgo atribuible a los ácidos grasos n-3 en este estudio (el 81 y el 72%, respectivamente, respecto al primer cuartil) fue la mayor encontrada hasta el momento.

Otro estudio de prevención primaria y secundaria (Indo-Mediterranean Diet Heart study) incluyó a 1.000 pacientes asiáticos con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad coronaria conocida (angina de pecho, infarto de miocardio), y los aleatorizó de forma ciega para consumir una «dieta mediterránea» rica en ácido linolénico basada en frutas, vegetales, legumbres, nueces, almendras y granos enteros (pero no específicamente pescado graso) frente a la dieta recomendada en el nivel I del NCEP (National Cholesterol Education Program)⁵⁵. Dos tercios de los pacientes incluidos en ambos grupos eran vegetarianos. El consumo medio de ácido linolénico fue el doble en el grupo de intervención (1,8 frente a 0,8 g). El número de muertes súbitas cardiacas se redujo significativamente en un 62,5% en el grupo aleatorizado a la dieta rica en ácido linolénico, al igual que los infartos agudos no mortales y los eventos cardiovasculares totales (descenso del 50 y el 51%, respectivamente); el beneficio fue especialmente notorio en los pacientes con enfermedad coronaria ya diagnosticada. Las concentraciones de colesterol sérico y otros factores de riesgo disminuyeron de forma significativa en ambos grupos, pero en mayor cuantía en el grupo control.

Mozaffarian et al comunicaron en el año 2003 los resultados del Cardiovascular Health Study, en el que incluyeron a 3.910 personas > 65 años sin enfermedad cardiovascular conocida durante un seguimiento medio de 9,3 años⁵⁶. El consumo de atún u otros pescados asados o cocidos, pero no el pescado frito, se correlacionó significativamente con las concentraciones de

ácidos grasos n-3 de cadena larga en el plasma, así como con un riesgo menor de muerte por enfermedad coronaria total y de forma súbita, y alcanzaba una reducción del 49 y 58% respectivamente en los consumidores de 3 o más porciones por semana frente a los que lo ingerían menos de una vez al mes.

Los resultados publicados en el año 2005 del Nurses' Health Study apoyan igualmente el efecto antiarrítmico de los ácidos grasos n-3⁵⁷. En un seguimiento de 18 años de 76.763 mujeres se observó que el consumo de ácido linolénico procedente fundamentalmente de vegetales se asociaba significativamente de forma inversa con el riesgo de muerte súbita cardíaca, pero no con el riesgo de infarto de miocardio mortal o no mortal, tras el ajuste para otros factores de riesgo cardiovasculares y el consumo de otros ácidos grasos n-3. La reducción del riesgo alcanzó el 40% en las mujeres con un mayor consumo, mostró una relación inversa lineal y fue significativa incluso en las mujeres con ingesta mayor de otros ácidos grasos n-3 (eicosapentaenoico, docosahexaenoico).

Un metaanálisis realizado por Bucher et al de 11 ensayos clínicos aleatorizados realizados entre 1966 y 1999, en el que se incluyó a 7.951 pacientes con enfermedad coronaria en el grupo de intervención, encontró que el consumo de ácidos grasos n-3 procedentes de la dieta o de complementos reducía de forma significativa la mortalidad total, la mortalidad por infarto de miocardio y la muerte súbita, con un riesgo relativo de 0,8, 0,7 y 0,7, respectivamente. El número de pacientes de bajo riesgo que era necesario tratar durante un año y medio para evitar una muerte era de 250, y tan sólo 24 pacientes en el grupo de alto riesgo⁵⁸. Igualmente, Harper y Jacobson publicaron en el año 2005 un metaanálisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados⁵⁹. Se encontraron importantes diferencias en los beneficios obtenidos (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, muerte súbita e infarto de miocardio no mortal) con la ingesta de ácidos grasos n-6 y n-3. Los estudios con ácidos grasos n-3 procedentes del aceite de pescado mostraron una reducción significativa en la mortalidad total y en la muerte súbita, sin efectos significativos en la incidencia de infartos de miocardio no mortales. Los datos sobre el efecto del ácido graso n-3 vegetal (ácido linolénico) fueron menos consistentes debido a que los estudios metaanalizados contaban con una menor calidad y un tamaño muestral más reducido; únicamente se señala su posible beneficio sobre la muerte súbita y el infarto de miocardio no mortal.

A pesar de la evidencia derivada de los estudios positivos antes citados (tabla 1), hay que mencionar que en otros estudios, tanto observacionales como experimentales, no se ha observado ninguna relación entre el consumo de pescado y la muerte súbita cardíaca⁶⁰⁻⁶³. No obstante, la asociación entre los diversos tipos de ácidos grasos de la dieta y las arritmias cardíacas pare-

ce evidente, incluso aunque en ocasiones dicha relación sea deletérea. Jouven et al, a lo largo de un seguimiento medio de 22 años encontraron una relación positiva directa independiente entre los valores circulantes de ácidos grasos no esterificados, cuya principal fuente es su liberación desde el tejido adiposo corporal, y la probabilidad de muerte súbita en varones de mediana edad sin enfermedad coronaria conocida⁶⁴. Igualmente, en otro estudio de casos y controles se observó que las concentraciones elevadas del isómero trans del ácido linolénico triplicaban el riesgo de presentar una muerte súbita⁶⁵. En conclusión, hay una fuerte evidencia de que los ácidos grasos procedentes de la grasa del pescado pueden prevenir la muerte súbita en humanos, erigiéndose éste como su principal efecto cardioprotector.

Efecto antiarrítmico en los pacientes con insuficiencia cardíaca o portadores de desfibriladores implantables

En los últimos años se han iniciado varios ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en pacientes de alto riesgo (portadores de desfibriladores, con hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca severa) para aportar mayor evidencia a los datos ya disponibles⁶⁶⁻⁶⁹. El primero de ellos, recientemente finalizado, es el estudio multicéntrico SOFA⁶⁶. Su objetivo era analizar en 546 pacientes portadores de desfibriladores implantables durante un periodo de seguimiento de hasta 12 meses los efectos de la ingesta de 2 g al día de ácidos grasos n-3 procedentes de cápsulas de aceite de pescado sobre la aparición de arritmias ventriculares malignas, frente al consumo de aceite placebo. Los pacientes incluidos recibían un tratamiento farmacológico óptimo en el momento la entrada en el estudio, y mediante un desfibrilador se podía controlar la aparición de arritmias ventriculares malignas durante su duración. Sus resultados finales fueron comunicados en el año 2005: no se encontraron diferencias significativas en el tiempo transcurrido desde el inicio del estudio hasta la aparición de la primera arritmia ventricular maligna ni en la mortalidad total, al comparar el grupo de intervención con el grupo placebo a los 12 meses de seguimiento (el 30 frente al 33%, respectivamente). En el subgrupo de pacientes con un infarto de miocardio previo sí se encontró una tendencia hacia la significación (el 28 frente al 35%, respectivamente; $p = 0,086$)⁷⁰. En otro estudio publicado en el mismo año por Raitt et al se incluyó a 200 pacientes portadores de desfibriladores implantables por un episodio reciente de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular^{68,71}. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1,8 g al día de aceite de pescado o placebo, con una mediana de seguimiento de 718 días. Se comprobó que en los pacientes que recibieron complementos de aceite de pescado, las concentraciones de ácidos

TABLA 1. Principales estudios en humanos que demuestran las propiedades antiarrítmicas de los ácidos grasos n-3.

	n	Aleatorizado	Meses	Ácido graso n-3 (dieta/complemento)	Cantidad	Efecto
Prevención primaria de cardiopatía isquémica						
Siscovick, 1995 ⁴⁹	827	No	1	Pescado graso	1 vez/semana	↓50%MSC
US Physicians' Health Study, 1998 ⁵¹	20.551	No	132	Pescado graso	≥ 1 vez/semana	↓52%MSC
US Physicians' Health Study, 2002 ⁵⁴	278	No	204	Pescado graso en plasma: 6,87 frente a 3,58%	Ácidos grasos n-3	↓81%MSC
Cardiovascular Health Study, 2003 ⁵⁶	3.910	No	112	Pescado graso	≥ 3 veces/semana	↓58%MSC
Prevención secundaria de cardiopatía isquémica						
DART (Diet And Reinfarction Trial), 1989 ⁴⁵	2.033	Sí	24	Pescado graso	2-3 veces/semana	↓29%MT
Lyon Diet Heart Study, 1994 ⁴⁷	605	Sí	27	Dieta mediterránea (ALA)	–	↓70%MT
Indian Study on Infarct Survival, 1997 ⁵⁰	360	Sí	12	EPA	1,08 g/día	↓48%MC
				ALA	2,9 g/día	NS
GISSI-Prevenzione Trial, 1999 ⁵²	11.324	Sí	42	EPA + DHA	1 g/día	↓45%MSC
Bucher (metaanálisis), 2002 ⁵⁸	15.806	Sí	20	Ácidos grasos n-3 (dieta o complementos)	EPA: 0,3-6,0 g/día DHA: 0,6-3,7 g/día	↓30%MSC
Prevención primaria y secundaria de cardiopatía isquémica						
Indo-Mediterranean Diet Heart study, 2002 ⁵⁵	1.000	Sí	24	Dieta mediterránea (ALA)	1,8 g/día	↓62,5%MSC
Nurses' Health Study, 2005 ⁵⁷	76.763	No	216	Aceites vegetales (ALA)	1,39 vs. 0,66 g/día	↓40%MSC
Pacientes portadores de desfibrilador automático implantable						
SOFA, 2005 ^{66,70}	546	Sí	12	Cápsulas de aceite de pescado	2 g/día	NS
Raitt, 2005 ^{68,71}	200	Sí	24	Cápsulas de aceite de pescado	1,8 g/día	↑episodios TV/FV
Leaf, 2005 ⁷²	402	Sí	12	EPA + DHA	2,6 g	NS
Insuficiencia cardiaca						
Macchia, 2005 ⁷⁴	9.630	Sí	42	EPA + DHA	1 g/día ↓58%MSC	FEVI = 50%:
Fibrilación auricular						
Cardiovascular Health Study, 2004 ⁷⁵	4.815	No	144	Pescado graso	≥ 5 veces/semana	↓31%FA
Danish Diet, Cancer, and Health Study, 2005 ⁷⁶	47.949	No	68	Pescado graso	0 - ≥ 8 veces/día	NS
Calo, 2005 ⁷⁷	160	Sí	1	Cápsulas de aceite de pescado	2 g/día	↓50%FA posquirúrgica

MT: mortalidad total; MC: mortalidad cardiaca; MSC: muerte súbita cardiaca; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; ALA: ácido linoléico; DAI: desfibrilador automático implantable; NS: no significativo; FA: fibrilación auricular; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

grasos n-3 en la membrana celular de los eritrocitos aumentaron de forma significativa, frente a la ausencia de cambios en los valores del grupo control. Sorprendentemente, los pacientes aleatorizados a aceite de pescado presentaron una significativa mayor frecuencia de episodios de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular frente al grupo que recibió placebo, lo que indica un efecto proarrítmico del tratamiento en algunos pacientes. Leaf et al han comunica-

do resultados discordantes con los anteriores estudios⁷². Una muestra de 402 pacientes portadores de desfibriladores implantables fue aleatorizada de forma doble ciego a la ingesta de complementos de aceite de pescado o de aceite de oliva durante 12 meses. A pesar de una alta proporción de abandono de los complementos prescritos en ambos grupos (35%), en el análisis por intención de tratar la ingesta de complementos de aceite de pescado mostró una tendencia ha-

cia un mayor tiempo hasta el primer evento de arritmia ventricular maligna registrado por el dispositivo o la muerte por cualquier causa, con una reducción del riesgo no significativa del 28%, que alcanzó la significación al incluir los episodios probables de taquicardia o fibrilación ventricular. Igualmente, al analizar al subgrupo de pacientes que permanecieron en el estudio al menos 11 meses, alcanzó la significación el beneficio antiarrítmico de los complementos con aceite de pescado sobre los episodios documentados de arritmia maligna y la mortalidad total, con una reducción del riesgo relativo del 38%. En este mismo sentido, encontramos los resultados de un reciente estudio piloto en el que se objetivó que la infusión intravenosa de ácidos grasos n-3 era capaz de suprimir la inducibilidad de taquicardia ventricular en 5 de un total de 7 pacientes, aunque estos resultados están limitados por la ausencia de aleatorización y de grupo control, y por el escaso tamaño muestral⁷³.

El efecto de los ácidos grasos n-3 en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica ha sido analizado por Macchia et al en otro estudio reciente con 9.630 pacientes con un infarto previo y clase funcional II-IV de la NYHA (New York Heart Association)⁷⁴. En comparación con los pacientes con una fracción de eyección mayor del 50%, los pacientes con disfunción sistólica presentaban mayores tasas de mortalidad y muerte súbita. La toma de complementos de ácidos grasos n-3 disminuyó la mortalidad total de forma semejante en ambos grupos. Sin embargo, el efecto sobre la muerte súbita fue significativamente diferente y se observó una marcada reducción en el grupo con disfunción sistólica (RR = 0,42; p = 0,0003) mientras que el efecto fue menos evidente en el grupo con función sistólica conservada (RR = 0,89; p = 0,71). Se objetivó, además, una progresiva mayor protección contra la muerte súbita conforme menor era la fracción de eyección de los pacientes tratados.

Fibrilación auricular

El conocimiento actual del posible beneficio del consumo de aceite de pescado en la prevención de las arritmias supraventriculares es menor. La primera evidencia sólida del efecto protector del aceite de pescado en la aparición de fibrilación auricular data del año 2004, apoyada en los resultados del Cardiovascular Health Study⁷⁵. En una cohorte prospectiva de 4.815 adultos > 65 años seguidos durante 12 años, el consumo de atún u otros pescados cocidos o asados (pero no fritos) resultó inversamente relacionado con la incidencia de fibrilación auricular de forma significativa en el análisis multivariable. Con un consumo de 1 a 4 veces por semana, la reducción del riesgo fue del 28%, y del 31% en los consumidores de 5 o más piezas semanales, comparado con el de los que lo consumían menos de una vez al mes. Los resultados no se modificaron significativamen-

te tras ajustar por la presencia de infarto de miocardio previo o insuficiencia cardiaca. Otros estudios epidemiológicos posteriores no han encontrado dicha asociación, como el Danish Diet, Cancer, and Health Study, aunque en este último la cohorte estudiada era más joven y con un riesgo menor de desarrollar fibrilación auricular⁷⁶. Dos recientes publicaciones apoyan el efecto protector de los ácidos grasos n-3 frente a la aparición de fibrilación auricular. Calo et al comunicaron que su administración durante al menos los 5 días previos a una cirugía de revascularización coronaria y durante la hospitalización reducía de forma significativa la incidencia de fibrilación auricular posquirúrgica en un 50%, así como la estancia hospitalaria media⁷⁷. Biscione et al, en un estudio con pacientes portadores de marcapasos concluyen igualmente que el tratamiento con ácidos grasos n-3 puede reducir la densidad de episodios de taquicardia-fibrilación auricular⁷⁸.

Otros efectos electrofisiológicos

Un reciente metaanálisis de 30 estudios aleatorizados en humanos, a doble ciego, que analizaron el efecto en la frecuencia cardiaca del aceite de pescado frente a placebo, encontró una reducción significativa de la frecuencia cardiaca en 1,6 lat/min, que aumentó a 2,5 lat/min al considerar sólo los estudios con una duración ≥ 12 semanas o con una frecuencia cardiaca basal de 69 lat/min⁷⁹. Dado que la frecuencia cardiaca se asocia directamente con el riesgo de muerte súbita, los autores atribuyen a estos resultados la capacidad del aceite de pescado de reducir la muerte súbita en aproximadamente un 5%. El efecto encontrado fue independiente de la dosis de aceite de pescado recibida, el tipo de aceite control, la forma de medida de la frecuencia cardiaca, y la edad o la situación clínica de las personas incluidas. Aunque los resultados son modestos, hay que considerar que incluso pequeñas modificaciones de los factores de riesgo pueden tener una importante repercusión en la salud de la población. Los resultados de este metaanálisis apoyan la evidencia sobre la capacidad del aceite de pescado de modificar las propiedades electrofisiológicas cardiacas en humanos, ya sea mediante su efecto en el tono vagal o el estímulo simpático, la actividad del nodo sinusal, la función ventricular sistólica o diastólica, una combinación de varios de ellos u otros mecanismos aún desconocidos⁸⁰. En este mismo sentido, el consumo de ácidos grasos n-3 puede aumentar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, lo que indica un efecto potencial sobre la actividad autonómica⁸¹⁻⁸⁶. El ácido linolénico ha demostrado igualmente acortar los intervalos QT y JT, tanto en varones como en mujeres, y disminuir el riesgo de una repolarización anormalmente prolongada⁸⁷. Los complementos con ácidos grasos n-3 pueden producir, asimismo, una marcada reducción en la densidad de los extrasístoles ventriculares⁸⁸⁻⁹⁰.

Consideraciones finales

El consumo de pescado graso es tan antiguo como la propia historia y, aunque clásicamente ya se le habían atribuido cualidades beneficiosas, con la evidencia disponible en la actualidad podemos afirmar que éstas, efectivamente, existen. No obstante, no hay que olvidar las limitaciones propias de los estudios de investigación, tanto en animales como en humanos. Los estudios observacionales plantean limitaciones en la medida adecuada de las variables, sesgos y la posibilidad de generalización de sus resultados. La respuesta a la administración de complementos dietéticos en modelos animales de experimentación puede no predecir de forma adecuada los resultados de estas intervenciones en humanos debido a diferencias en la exposición (dosis o vía de administración) o a diferencias fisiológicas relevantes. Asimismo, los estudios en cardiomiocitos aislados carecen del estímulo neural y hormonal, en muchos casos determinante del comportamiento celular. A pesar de estas consideraciones, parece evidente el beneficio cardiovascular derivado de la ingesta de aceite de pescado, basado principalmente en sus propiedades antiarrítmicas. Está aún por definir si dichas propiedades persisten en determinados grupos de pacientes (diabéticos, mujeres) o si incluso en ciertos subgrupos de población su ingesta puede ser deletérea⁹¹⁻⁹³. Posiblemente, sus virtudes no acaben ahí y sean extensibles a otros órganos de la economía, así como a su necesidad para el adecuado desarrollo fetal y durante la lactancia⁹⁴⁻⁹⁷. Por otro lado, su ingesta también conlleva ciertos riesgos añadidos, como el consumo de metil mercurio con el que en ocasiones se encuentra contaminado, que podría atenuar sus efectos beneficiosos cardiovasculares y producir alteraciones en el desarrollo fetal, motivo por el cual se recomienda un consumo limitado de pescado graso en las mujeres embarazadas⁹⁸⁻⁹⁹. En la actualidad, a pesar de las discrepancias encontradas en los resultados de los diferentes estudios antes expuestos, las principales asociaciones científicas europeas y americanas recomiendan su consumo, especialmente en los pacientes con cardiopatía isquémica, con una frecuencia de al menos 2 veces por semana (400 g), lo que supone un aporte diario de 1 g, recomendación que ha sido extendida a niños y adolescentes¹⁰⁰⁻¹⁰⁷. Su ingesta se considera segura y se incluye en la lista GRAS (Generally Regarded As Safe) de la Food And Drug Administration americana, en cantidades de hasta 3,5 g de aceite de pescado al día. Hay que destacar que el consumo elevado de ácidos grasos n-6 (ácido linoleico) podría atenuar los efectos beneficiosos conocidos de los ácidos grasos n-3; por ello, el aumento en el consumo de pescado graso debería ir acompañado de una reducción de la ingesta de los alimentos ricos en ácidos grasos n-6 con el objetivo de alcanzar una proporción n-6:n-3 de 1:1, en vez de la

actual 10:1 o superior presente en la dieta de la mayoría de la población europea y americana¹⁰⁸. La evidencia de la eficacia del aceite de pescado en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica ha llevado a la consideración de los complementos de ácidos grasos n-3 como alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad coronaria establecida en los informes de la NCEP y de la American Heart Association (AHA)^{100,109-110}. Algunos autores incluso recomiendan complementos adicionales diarios de hasta 2 g de ácidos grasos n-3 en las personas con historia personal o familiar de cardiopatía isquémica o muerte súbita³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins*. 1997;54:511-30.
- Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:127-32.
- Gudbjarnason S, Hallgrímsson J. The role of myocardial membrane lipids in the development of cardiac necrosis. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;587:17-26.
- Murnaghan MF. Effects of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol*. 1981;73:909-15.
- 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.
- McLennan PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:207-12.
- McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary lipids modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J*. 1992;123:1555-61.
- 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-H1561.
- 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.
- Jacobsen AN, Du XJ, Dart AM, Woodcock EA. Ins-(1,4,5)-P and arrhythmogenic responses during myocardial reperfusion. *Am J Physiol*. 1997;273:H1119-25.
- Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, Hirota H, Otsuji S, Shibata N. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction: enhanced cardiac myocardial Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase activity. *Jpn Circ J*. 1994;58:903-12.
- Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: predictor of sudden cardiac death. *Circulation*. 1989;66:874-80.
- Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced arrhythmias by n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:4427-30.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 1997;32:1161-8.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. *Circulation*. 1999;99:2452-7.

16. Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:9886-90.
17. Kang JX, Leaf A. Prevention and termination effect of the b-adrenergic agonist-induced arrhythmias by free polyunsaturated fatty acids in neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Comm*. 1995;208:629-36.
18. Kang JX, Leaf A. Prevention and termination of arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine and acylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes by free omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pharmacol*. 1996;297:97-106.
19. Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins*. 1997;54:511-30.
20. Matthan NR, Jordan H, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lau J. A systematic review and meta-analysis of the impact of n-3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. *Metabolism*. 2005;54:1557-65.
21. Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR, Saint DA. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1189-94.
22. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids*. 2001;36:S111-4.
23. Leifert WR, Jahangiri A, McMurchie EJ. Membrane fluidity changes are associated with antiarrhythmic effects of docosahexaenoic acid in adult rat cardiomyocytes. *J Nutr Biochem*. 2000;11:38-44.
24. Grynberg A, Fournier A, Sergiel JP, Athias P. Membrane docosahexaenoic acid vs. eicosapentaenoic acid and the beating function of the cardiomyocyte and its regulation through the adrenergic receptors. *Lipids*. 1996;31:S205-10.
25. Croset M, Kinsella JE. Changes in phospholipids fatty acid composition of mouse cardiac organelles after feeding graded amounts of docosahexaenoate in presence of high levels of linoleate. Effect on cardiac ATPase activities. *Ann Nutr Metab*. 1989;33:125-42.
26. Knapp HR. Physiological and biochemical effects of n-3 fatty acids in man. En: Sinclair A, Gibson R, editors. *Essential fatty acids and eicosanoids*. Champaign: AOCS Publications; 1993. p.330-3.
27. Dai J, Williams SA, Zeigelhoffer A. Structure-activity relationship of the effect of dietary supplementation of fish oil on experimental myocardial infarction. *Circ Res*. 1995;52:167-71.
28. Charnock JS. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and ventricular fibrillation: the possible involvement of eicosanoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;61:243-7.
29. Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE. Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther*. 2003;98:355-77.
30. 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 USA*. 1995;92:11000-4.
31. Xiao YF, 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 USA*. 1998;95:2680-5.
32. Xiao YF, Wright SN, Wang GK, Morgan JP, Leaf A. Coexpression with the β 1-subunit modifies the kinetics and fatty-acid block of hH1aNa⁺ channels. *Am J Physiol* 2000;279:H35-46.
33. 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 cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:4182-7.
34. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*. 2003;107:2646-52.
35. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:S202-7.
36. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem*. 2000;206:33-41.
37. Honen BN, Saint DA. Polyunsaturated dietary fats change the properties of calcium sparks in adult rat atrial myocytes. *J Nutr Biochem*. 2002;13:322-9.
38. Patel AJ, Honore E, Maingret F, Lesage F, Fink M, Duprat F, Lazdunski M. A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K⁺ channel. *EMBO J*. 1998;17:4283-90.
39. Fink M, Lesage F, Duprat F, Heurteaux C, Reyes R, Fosset M, et al. A neuronal two P domain K⁺ channel stimulated by arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids. *EMBO J*. 1998;17:3297-308.
40. Vreugdenhil M, Bruehl C, Voskuyl RA, Kang JX, Leaf A, Wadman WJ. Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:12559-63.
41. Voskuyl RA, Vreugdenhil M, Kang JX, Leaf A. Anticonvulsant effects of polyunsaturated fatty acids in rats using the cortical stimulation model. *Eur J Pharmacol*. 1998;31:145-52.
42. American Heart Association. *Heart disease and stroke statistics-2005 update*. Dallas: American Heart Association; 2005.
43. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen A. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet*. 1971;1:1143-5.
44. Kromann N, Green A. Epidemiologic studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand*. 1980;208:401-6.
45. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet*. 1989;334:757-61.
46. American Heart Association. *Heart and stroke facts: statistical supplement*. Dallas: American Heart Association; 1998.
47. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454-9.
48. 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 Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
49. 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.
50. 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. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:485-91.
51. 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.
52. GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
53. 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.
54. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*. 2002;346:1113-8.

55. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002;360:1455-61.
56. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003;107:1372-7.
57. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*. 2005;112:3232-8.
58. 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.
59. Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1521-9.
60. Vollset SE, Heuch I, Bjelke E. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;313:820-1.
61. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med*. 1995;332:977-82.
62. 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.
63. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:50-6.
64. Jouven X, Charles M-A, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. 2001;104:756-61.
65. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH, et al. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation*. 2002;105:697-701.
66. Brouwer IA, Zock PL, Wever EFD, Hauer RNW, Camm AJ, Otto-Terlouw P, et al. Rationale and design of a randomized controlled clinical trial on supplemental intake of n-3 fatty acids and incidence of cardiac arrhythmia: SOFA. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1323-30.
67. Maggioni AP, Tavazzi L, Marchioli R, Tognoni G, Avanzini F, Roncaglioni M, et al. Perspectives on n-3 PUFAs: primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:D106-9.
68. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, et al. Antiarrhythmic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in survivors of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 2003;108:2723.
69. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al; GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:635-41.
70. Brouwer IA. SOFA: Study on Omega-3 Fatty acid and ventricular Arrhythmia. ESC Congress 2005 Stockholm [accedido Ene 2006]. Disponible en: www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/ESC_Congress_2005/BrouwerFP1336.htm
71. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2884-91.
72. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, et al; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005;112:2762-8.
73. Schrepf R, Limmert T, Weber PC, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet*. 2004;363:1441-2.
74. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:904-9.
75. 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.
76. Frost L, Vestergaard P. n-3 fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:50-4.
77. 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.
78. Biscione F, Totteri A, De Vita A, Lo Bianco F, Altamura G. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl*. 2005;6:53-9.
79. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2005;112:1945-52.
80. Dhein S, Michaelis B, Mohr FW. Antiarrhythmic and electrophysiological effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2005;371:202-11.
81. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:331-7.
82. Christensen JH, Aaroe J, Knudsen N, Dideriksen K, Kornerup HJ, Dyerberg J, et al. Heart rate variability and n-3 fatty acids in patients with chronic renal failure: a pilot study. *Clin Nephrol*. 1998;49:102-6.
83. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, Aaroe J, Toft E, Moller J, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 1996;312:677-8.
84. Christensen JH, Skou HA, Fog L, Hansen V, Vesterlund T, Dyerberg J, et al. Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation*. 2001;103:651-7.
85. Geelen A, Zock PL, Swenne CA, Brouwer IA, Schouten EG, Katan MB. Effect of n-3 fatty acids on heart rate variability and baroreflex sensitivity in middle-aged subjects. *Am Heart J*. 2003;146:E4.
86. Holguin F, Tellez-Rojo MM, Lazo M, Mannino D, Schwartz J, Hernández M, et al. Cardiac autonomic changes associated with fish oil vs soy oil supplementation in the elderly. *Chest*. 2005;127:1102-7.
87. Djousse L, Rautaharju PM, Hopkins PN, Whitsel EA, Arnett DK, Eckfeldt JH, et al; Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1716-22.
88. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol*. 1995;76:974-7.
89. Christensen JH, Gustenhoff P, Ejlersen E. N-3 Fatty acids and ventricular extrasystoles in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Nutr Res*. 1995;15:1-8.
90. Christensen JH. N-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. Emphasis on heart rate variability. *Dan Med Bull*. 2003;50:347-67.
91. Grundy SM. N-3 fatty acids: priority for post-myocardial infarction clinical trials. *Circulation*. 2003;107:1834-6.

92. 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.
93. 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.
94. Bang HO, Dyerberg J. Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*. 1979;2:433-5.
95. Orenca AJ, Daviglus ML, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J. Fish consumption and stroke in men: 30 findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke*. 1996;27:204-9.
96. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003;111:E39-44.
97. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM, et al. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:1034-9.
98. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, Van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al; Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:1747-54.
99. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Environmental Protection Agency. What you need to know about mercury in fish and shellfish, 2004 [accedido Dic 2004]. Disponible en: www.cfsan.fda.gov/~dms/admehg3.html.
100. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747-57.
101. Dietary Guidelines Advisory Committee 2005. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on Dietary Guidelines for Americans, 2005. Beltsville: US Department of Agriculture, Agriculture Research Service; 2005.
102. Institute of Medicine of the National Academies, Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Part 1. Summary and chapters 1 through 9. Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
103. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, et al. American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005;112:2061-75.
104. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24:1601-10.
105. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
106. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:13-5.
107. Vogel JH, Bolling SF, Costello RB, Guarneri EM, Krucoff MW, Longhurst JC, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Writing Committee to Develop an Expert Consensus Document on Complementary and Integrative Medicine). Integrating complementary medicine into cardiovascular medicine. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Writing Committee to Develop an Expert Consensus Document on Complementary and Integrative Medicine). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:184-221.
108. Leaf A. Plasma nonesterified fatty acid concentration as a risk factor for sudden cardiac death: the Paris Prospective Study. *Circulation*. 2001;104:744-5.
109. 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). Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
110. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. HA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation*. 2001;104:1577-9.