

## **Importancia del consumo en la dieta de ácidos grasos omega-3 sobre la función cardiaca.**

## **Importance of dietary intake of omega-3 fatty acids on heart function.**



Trabajo de Fin de Grado

**YLENIA GARCÍA LUIS**

Tutorizado por Antonio Lorenzo Hernández (Zoología).

Grado en Biología. Septiembre 2017

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>17</b>
• <b>Influencia de los ácidos grasos de la dieta sobre la composición de los ácidos grasos del músculo cardíaco.....</b>	<b>17</b>
• <b>Influencia de los ácidos grasos omega-3 en las corrientes iónicas de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> (<math>I_{Na^+}</math>, <math>I_{K^+}</math>).....</b>	<b>19</b>
• <b>.....Influencia de los ácidos grasos omega-3 en las corrientes de Ca<sup>2+</sup> (<math>I_{Ca^{2+}}</math>).....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>26</b>

## RESUMEN

Se ha relacionado la reducida mortalidad y morbilidad cardiaca con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), asociados al consumo de pescado. Sin embargo, no se ha aclarado el papel que juegan estos ácidos grasos en la mejora de la electrofisiología cardiaca. El propósito del presente trabajo fue recopilar información bibliográfica sobre los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre la función cardiaca. Se adjunta información tanto de la composición en ácidos grasos de las células cardiacas, como del papel que estos juegan en las corrientes iónicas implicadas en la electrofisiología. El omega-3 DHA es preferentemente incorporado en el miocardio y selectivamente activo en la modulación de la frecuencia y las arritmias cardiacas. Las corrientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en los miocitos son moduladas no selectivamente por los omega-3 LC-PUFA y omega-6 LC-PUFA *in vitro*. Sin embargo, las arritmias cardiacas disminuyen en ratas alimentadas con aceite de pescado, frente a ratas alimentadas con aceites ricos en omega-6 u otros aceites ricos en ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos omega-3 LC-PUFA modulan la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, disminuyendo las arritmias y las frecuencias cardiacas.

## ABSTRACT

Reduced cardiac mortality and morbidity have long been observed in association with omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) from fish consumption. Nevertheless, the role these fatty acids play in the recovery of cardiac electrophysiology has not been clarified. The purpose of the present study was to compile bibliographic information on the effects of omega-3 fatty acids on cardiac function. Information is attached on both the fatty acid composition of cardiac cells, as well as the role these play in the ionic currents involved in electrophysiology. Omega-3 DHA is preferentially incorporated into the myocardium and is selectively active in heart rate and cardiac arrhythmias modulation. Myocardial  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  current are non-selectively modulated by omega-3 and omega-6 LC-PUFA *in vitro*. However, cardiac arrhythmias decrease in rats fed with fish oil, if compared with rats fed with omega-6 rich oils or other oils rich in saturated fatty acids.

The omega-3 fatty acids LC-PUFA modulate the concentration of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$ , decreasing arrhythmias and heart rates.

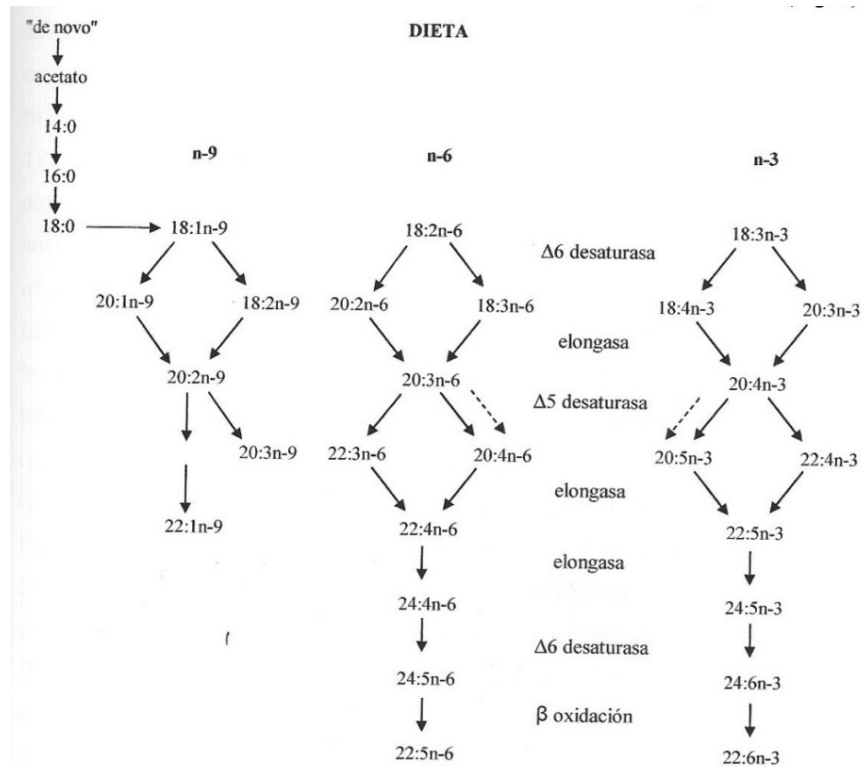
## INTRODUCCIÓN

### Ácidos grasos altamente insaturados (HUFAs) omega-3 y omega-6

Entre los ácidos grasos altamente insaturados también denominados HUFAs, destacamos dentro del omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), y del omega-6, el ácido araquidónico (AA, 20:4n-6). Los ácidos grasos insaturados se nombran indicando en primer lugar el número de carbonos que contiene la molécula, separado por dos puntos del número de dobles enlaces que contiene y la posición del primero que nos encontramos desde el extremo carboxilo terminal. Por ejemplo:

EPA (20:5n-3) tiene 20 carbonos, 5 dobles enlaces y el primero se encuentra en la posición C3 y pertenece a la serie n-3; DHA (22:6n-3) tiene 22 carbonos, 6 dobles enlaces y el primero se encuentra en la posición C3 y pertenece a la serie n-3; EPA y DHA se encuentran en pescados grasos tales como el atún, el salmón y otros pescados azules; y AA (20:4n-6) tiene 20 carbonos, 4 dobles enlaces y el primero se encuentra en la posición C6 y pertenece a la serie n-6. Estos ácidos grasos de cadena larga son sintetizados a partir de sus precursores; el ácido linolénico (18:3n-3) y el ácido linoleico (18:2n-6), frecuentes en plantas y aceites vegetales. En mamíferos, tanto el ácido linoleico como el linolénico son ácidos grasos esenciales, ya que no se pueden sintetizar de "novo" (Sargent *et al.*, 2002).

Tradicionalmente, se ha aceptado que la conversión de 18:2n-6 y 18:3n-3 a sus homólogos altamente insaturados (HUFA) C20 y C22, tiene lugar a través de una ruta metabólica que combina la acción secuencial de las desaturasas  $\Delta 6$ ,  $\Delta 5$  y  $\Delta 4$  con reacciones de elongación de la cadena (Henderson y Tocher, 1987). Sin embargo, recientes estudios en ratas, trucha arcoiris y rodaballo (Buzzi *et al.*, 1996; Rodríguez *et al.*, 2002) han establecido que esta reacción tiene lugar vía  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturación y elongación a C22 HUFA, seguida de una nueva elongación a C24 HUFA,  $\Delta 6$  desaturación y finalmente acortamiento de la cadena (retroconversión peroxisomal) para dar 22:5n-6 y 22:6n-3 en los omega-6 y omega-3 respectivamente, no siendo necesaria la intervención de la  $\Delta 4$  en el proceso.



**Figura 1.** Diagrama de las rutas de bioconversión de ácidos grasos omega-9, omega-6 y omega-3.

### Funciones de los HUFAs

Los ácidos grasos presentan diversidad de funciones, tales como:

- Estructurales

Las membranas biológicas son barreras que delimitan el interior del exterior celular y poseen sistemas de transporte que permiten tomar del exterior moléculas específicas y desechar compuestos no deseados. Estos sistemas de transporte proporcionan a las membranas una propiedad importante: la permeabilidad selectiva. La funcionalidad de las membranas biológicas depende en parte de su fluidez, y esta a su vez de los ácidos grasos y su contenido en colesterol.

- Reserva energética.  $\beta$ -oxidación y ATP

Los ácidos grasos son moléculas combustibles, y se almacenan como triacilglicérol, que son ésteres de ácidos grasos con glicerol, sin carga eléctrica. Los ácidos grasos son movilizados desde los triacilglicérol y se oxidan para cubrir las necesidades energéticas de una célula o un organismo.

La  $\beta$ -oxidación es un proceso catabólico de los ácidos grasos, en el cual sufren remoción mediante la oxidación de un par de átomos de carbono sucesivamente en cada ciclo del proceso, hasta que el ácido graso se descompone por completo en forma de moléculas de acetil-CoA que serán posteriormente oxidadas en la mitocondria para generar energía química en forma de ATP.

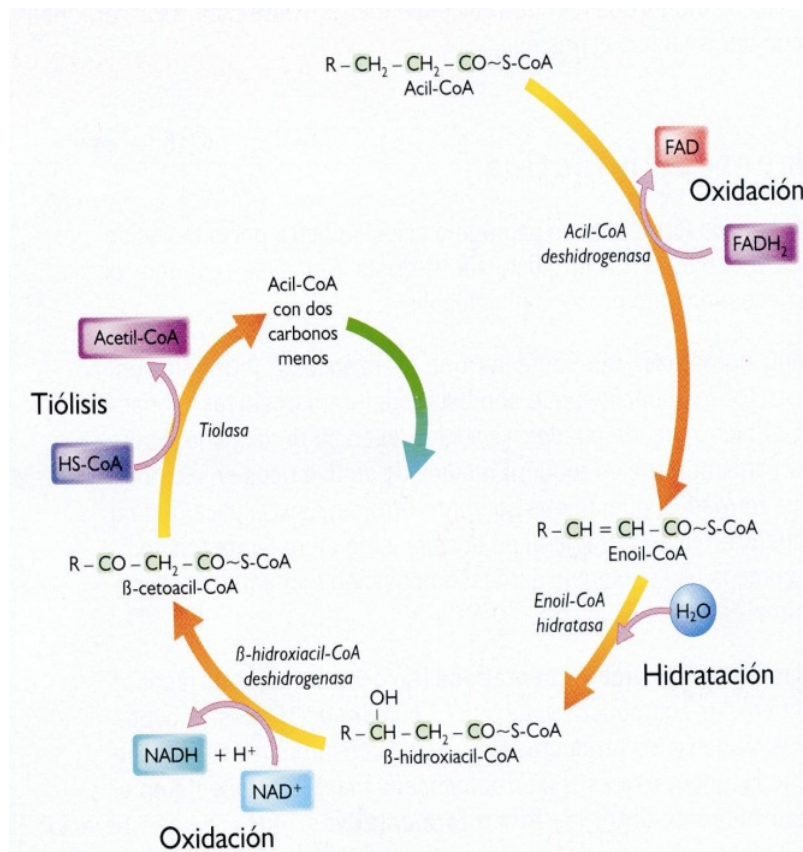


Figura 2.  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.

- Precursores de eicosanoides y otros mediadores lipídicos

A pesar de que el AA se presenta en menores cantidades que EPA y DHA en las membranas celulares, posee una función vital como principal precursor de una amplia variedad de compuestos biológicamente activos conocidos como eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) (Bell *et al.*, 1996, 1997; Sargent *et al.*, 2002). Los eicosanoides liberados del AA por acción de las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas están implicados en numerosas funciones fisiológicas incluyendo la osmorregulación, función cardiovascular, respuesta inmune y control neural (Beckman y Mustafa, 1992; Castell *et al.*, 1994).

Tanto EPA como DHA se incorporan rápidamente a los fosfolípidos de la membrana donde pueden ser liberados por enzimas lipooxigenasas y ciclooxigenasas, originando productos con potentes propiedades citoprotectoras y especialmente antiinflamatorias. Sin embargo, los sistemas enzimáticos (lipooxigenasas y ciclooxigenasas) implicados en la síntesis de sustancias (Stacey y Goetz, 1982) son los mismos para ambos ácidos grasos (AA y EPA), existiendo competitividad entre ellos. Por tanto, teniendo en cuenta los altos niveles de EPA frente AA en los tejidos, el EPA actúa como modulador en la formación de eicosanoides a partir de AA (Sargent *et al.*, 1999).

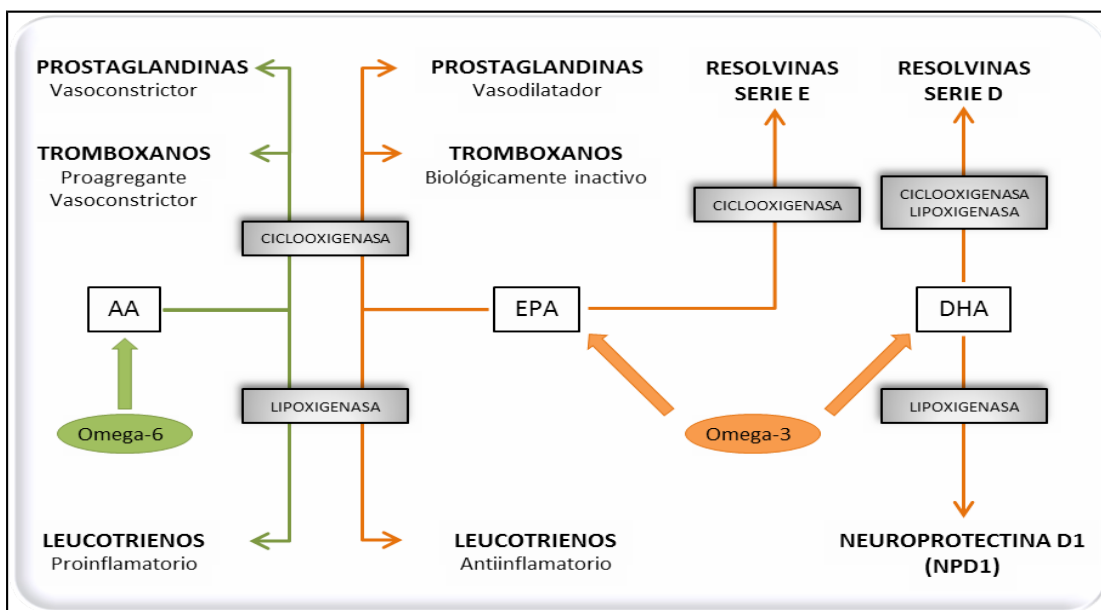


Figura 3. Precursores de eicosanoides y otros mediadores lipídicos.



Recientemente se han descubierto otros mediadores lipídicos (resolvinas, protectinas y maresinas) mediante las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas (Riediger *et al.*, 2009). Los eicosanoides derivan de ácidos grasos de 20 C (AA y EPA), y están implicados en la inflamación, la agregación plaquetaria, la respuesta inmune, la osmoregulación y la reproducción, las resolvinas derivan de los omega-3 HUFA y tienen acción antiinflamatoria y las protectinas derivan del DHA, teniendo propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias e inmunoreguladoras.

#### -Transcripción génica

Además de su papel en la composición de las membranas y de su función energética, los lípidos ejercen efectos profundos sobre la expresión génica que dan lugar a cambios en el metabolismo, crecimiento y diferenciación celular. Se han identificado factores de transcripción específicos en los mamíferos, entre los que se incluyen receptores activados proliferadores de los peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ ), factor nuclear 4 de los hepatocitos (HNF4), factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y proteína de fijación a elementos de respuesta a esteroides tipo c (SREBP1c), así como receptores hepáticos X (LXR). Estos factores se regulan por fijación directa de ácidos grasos, acil-CoA y ácidos grasos oxidados (eicosanoides).

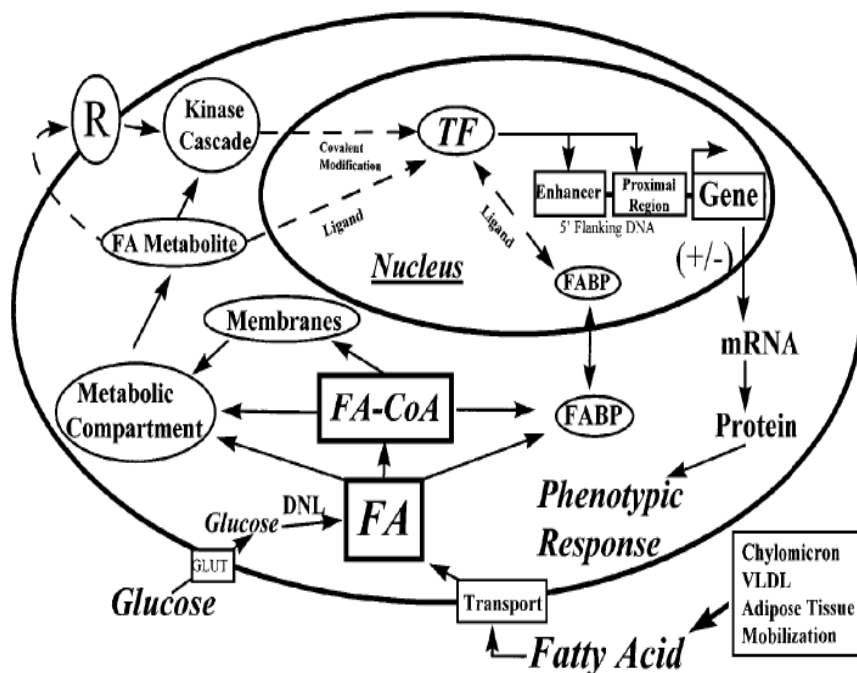


Figura 4. Regulación de la expresión génica (Jump y Clarke, 1999).

## **Prevención de enfermedades**

La evidencia clínica y epidemiológica de múltiples estudios permite establecer que el consumo de EPA y DHA puede contribuir a la prevención o tratamiento de una serie de patologías, especialmente aquellas donde la inflamación juega un papel preponderante en su desarrollo. Los ácidos grasos tienen una amplia contribución en numerosos procesos fisiológicos como pueden ser: enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, isquemia-reperfusión y enfermedades cardiovasculares (Valenzuela *et al.*, 2011).

Respecto a las enfermedades cardiovasculares, los primeros efectos cardioprotectores de los omega-3 LC-PUFA se estudiaron en los esquimales, quienes a pesar de la ingesta elevada de grasas presentan una baja incidencia de enfermedades cardiovasculares (Petrova *et al.*, 2011). Dentro de estas enfermedades, la aterosclerosis es un proceso fisiopatológico de origen multifactorial de desarrollo a largo plazo, en los que destacan; la dislipidemia (triglicéridos (TG) y colesterol elevados) y la inflamación. La reducción de los TG es generada por el consumo de omega-3 LC-PUFA, uno de los efectos con mayor evidencia tanto en humanos como en animales (Nodari *et al.*, 2011). Los aceites de pescado disminuyen el colesterol plasmático y los niveles de TG a través de la inhibición de la biosíntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y de TG en el hígado, sin alterar la biosíntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Manerba *et al.*, 2010).

Los efectos beneficiosos en la salud cardiovascular atribuidos a los omega-3 LC-PUFA, serían el resultado de los siguientes mecanismos: disminución de los niveles plasmáticos de TG y colesterol LDL, aumento del colesterol HDL, disminución de la presión arterial, reducción de la agregación plaquetaria y disminución de la incidencia de arritmias. El consumo de pescados ricos en omega-3 LC-PUFA produce una disminución en el riesgo de presentar isquemia cardíaca en sujetos mayores de 65 años, cuando el pescado consumido es asado o al horno (Geleijnse *et al.*, 2010).

Investigaciones han demostrado una reducción de la mortalidad y morbilidad cardíaca en asociación con los omega-3 LC-PUFA, especialmente, EPA y DHA tras el consumo de pescado. Los efectos del aceite de pescado revelan que la función cardíaca depende de su incorporación a las membranas celulares cardíacas. Un estudio en más de 20.000 hombres inicialmente libres de enfermedades cardíacas, mostró que el consumo

regular de pescado, reducía la mortalidad cardiovascular y existía un 30% menos de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca durante 30 años. Por otra parte, otro estudio prospectivo en los Países Bajos, que comenzó con hombres sanos de 40 a 59 años, y después de 20 años de seguimiento, muestran que los hombres que comían pescado tenían el 50% menos de probabilidades de morir prematuramente por enfermedad coronaria, existiendo una notificación de los efectos fisiológicos del aceite de pescado en el corazón para prevenir la fibrilación ventricular o arritmias durante la isquemia y reperfusión.

La mayoría de la prevención de las enfermedades cardiovasculares debida a los ácidos grasos puede estar relacionada no solamente con la mejora de los efectos inmunológicos, bajada de TG plasmático y colesterol, LDL, aumento de HDL, disminución y agregación plaquetaria, sino también con la regulación de los procesos electrofisiológicos y contráctiles.

### **Procesos electrofisiológicos**

#### Excitabilidad cardíaca

Las células del músculo cardíaco, aunque están inervadas por el SNA, se contraen sin estimulación nerviosa y son representadas por tres tipos de células musculares:

- Las células autoexcitables miocárdicas especializadas, también conocidas como células autoarrítmicas o marcapasos, funcionan en el seno auricular y presentan un potencial marcapasos que regula el ritmo del latido cardíaco, y dan la señal para la contracción.
- Las fibras conductoras, parten del nódulo seno auricular hasta el miocardio auricular y al nódulo seno ventricular. Este lleva al Haz de His y las fibras de Purkinje que contactan con el miocardio ventricular.
- Las fibras contráctiles miocárdicas, formadas por las fibras miocárdicas auriculares y ventriculares.

## Potencial marcapasos

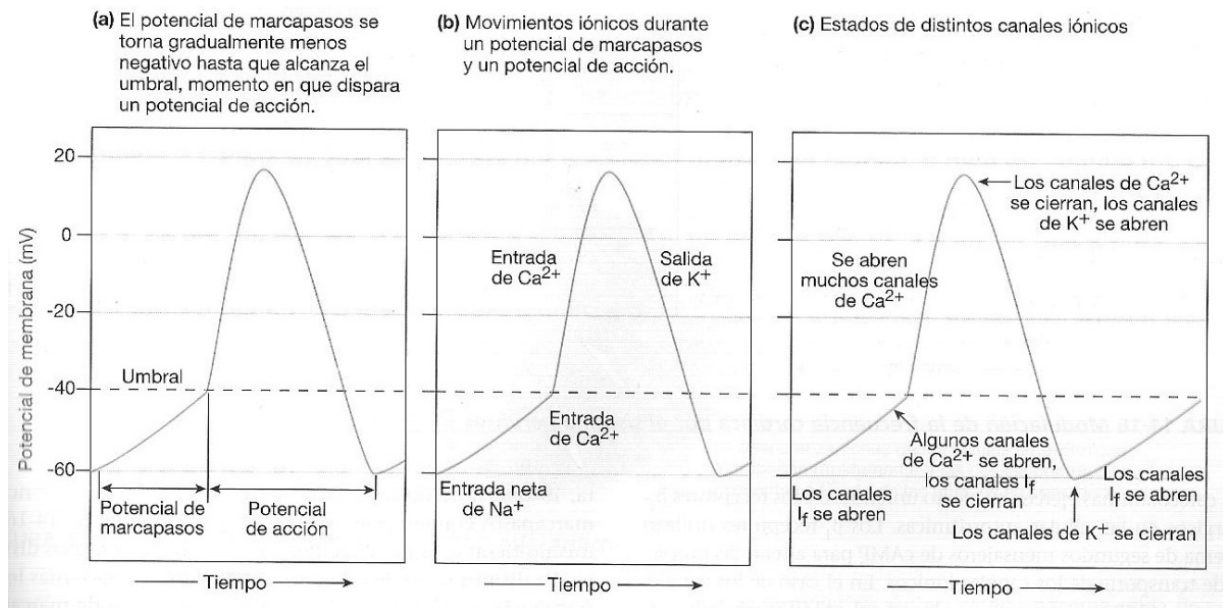
Las células autoarrítmicas miocárdicas tienen la capacidad de generar potenciales de acción espontáneamente, en ausencia de aferencias desde el sistema nervioso. Esta propiedad es el resultado de su potencial de membrana inestable, que comienza a  $-60\text{mV}$  y se desplaza lentamente hacia arriba en dirección al umbral. Como el potencial de membrana nunca "descansa" en un valor constante se denomina potencial marcapasos, en lugar de potencial de membrana en reposo. Siempre que el potencial marcapasos se despolarice hasta el umbral, la célula autoarrítmica dispara un potencial de acción.

Actualmente se sabe que las células autoarrítmicas tienen canales diferentes de otros tejidos excitables. Cuando el potencial de membrana de la célula es de  $-60\text{mV}$ , los canales  $I_f$  permeables tanto a  $\text{K}^+$  como a  $\text{Na}^+$ , se abren. Estos canales se denominan canales  $I_f$  porque permiten que la corriente ( $I$ ) fluya, y porque tienen propiedades inusuales. Los investigadores que describieron por primera vez la corriente iónica a través de estos canales, al principio no comprendieron su comportamiento y la denominaron corriente divertida (*funny*), de ahí el subíndice  $f$ .

Cuando en los potenciales de membrana negativos los canales de  $I_f$  se abren, la entrada de  $\text{Na}^+$  excede la salida de  $\text{K}^+$ . La carga neta de una carga positiva despolariza lentamente la célula autoarrítmica. A medida que el potencial de membrana se vuelve más positivo, los canales  $I_f$  se cierran gradualmente y algunos canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se abren. La entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  continúa la despolarización, y el potencial de membrana se eleva constantemente hacia el umbral. Cuando alcanza el umbral, se abren canales de  $\text{Ca}^{2+}$  adicionales. El calcio entra rápidamente en la célula, y crea la pendiente de la fase de despolarización del potencial de acción. Cuando los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se cierran en el pico de potencial de acción, se han abierto canales de  $\text{K}^+$  lentos. La fase de repolarización del potencial de acción autoarrítmico se debe a la salida resultante de  $\text{K}^+$ .

La velocidad con la cual se despolarizan las células de marcapasos determina la frecuencia con la cual se contrae el corazón. El intervalo entre los potenciales de acción puede ser modificado alterando la permeabilidad de las células autoarrítmicas a diferentes iones. El aumento de la permeabilidad al  $\text{Na}^+$  y al  $\text{Ca}^{2+}$  durante la fase de potencial marcapasos acelera la despolarización y la frecuencia cardíaca. La

disminución de la permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  o al aumento de la permeabilidad al  $\text{K}^+$  hace más lenta la despolarización y por lo tanto, la frecuencia cardíaca.



**Figura 5.** Potencial marcapasos y potencial de acción en células autoarrítmicas cardíacas.

La estimulación simpática de las células marcapasos acelera la frecuencia cardíaca. Las catecolaminas, noradrenalina y adrenalina aumentan el flujo de iones a través de los canales  $I_f$  y de  $\text{Ca}^{2+}$ . La entrada más rápida de cationes acelera la velocidad de despolarización de marcapasos, lo que hace que la célula alcance el umbral antes y aumente la frecuencia de descarga de potenciales de acción. Cuando el marcapasos dispara potenciales de acción más rápidamente, la frecuencia cardíaca aumenta.

Los marcapasos regulan la frecuencia cardíaca. Otras células del sistema de conducción, como el nodo aurículo ventricular, y las fibras de Purkinje, tienen potenciales de reposo inestables y también pueden actuar como marcapasos bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, como su ritmo es más lento que el del nodo seno auricular, no suelen tener posibilidad de regular el latido cardíaco. La frecuencia cardíaca normal en reposo es de 60-100 latidos por minuto. Una frecuencia más rápida de lo normal se conoce como taquicardia y una más lenta como bradicardia. Una vez originado el potencial de acción en las células marcapasos, este se conduce a través de las células de conducción hasta las células contráctiles.

### Potencial de acción en células contráctiles.

El potencial de acción de una célula contráctil se compone de:

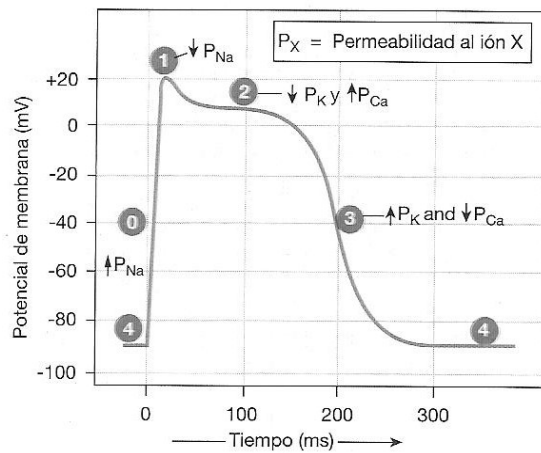
- Fase 0: Despolarización, cuando una onda de despolarización se propaga a una célula contráctil a través de las uniones en hendidura, el potencial de membrana se torna más positivo. Los canales de  $\text{Na}^+$  regulados por voltaje se abren, lo que permite que el  $\text{Na}^+$  entre en la célula y la despolarice rápidamente. El potencial de membrana alcanza alrededor de +20mV antes de que los canales de  $\text{Na}^+$  se cierren. Éstos son canales de  $\text{Na}^+$  con compuerta doble.

- Fase 1: Repolarización inicial, cuando los canales de  $\text{Na}^+$  se cierran, la célula comienza a repolarizarse a medida que el  $\text{K}^+$  sale a través de los canales de  $\text{K}^+$  abiertos.

-Fase 2: Meseta, donde la repolarización inicial es muy breve. El potencial de acción se aplana luego en una meseta como resultado de dos acontecimientos: la disminución de la permeabilidad al  $\text{K}^+$  y el aumento de la permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ . Los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  regulados por voltaje activados por la despolarización se han estado abriendo lentamente durante las fases 0 y 1. Cuando finalmente se abren, el  $\text{Ca}^{2+}$  entra en la célula. Al mismo tiempo, algunos canales de  $\text{K}^+$  se cierran. La combinación de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y menor salida de  $\text{K}^+$  hace que el potencial de acción se aplane en una meseta.

- Fase 3: Repolarización rápida, donde la meseta termina cuando los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se cierran y la permeabilidad al  $\text{K}^+$  aumenta una vez más. Los canales de  $\text{K}^+$  responsables de esta fase son activados por la despolarización, pero se abren lentamente. Cuando los canales de  $\text{K}^+$  tardíos se abren, el  $\text{K}^+$  sale rápidamente, lo que retorna la célula a su potencial en reposo.

- Fase 4: Potencial de membrana en reposo: las células contráctiles miocárdicas tienen un potencial en reposo estable de unos -90mV.



Fase	Canales de membrana
0	Los canales de Na <sup>+</sup> se abren
1	Los canales de Na <sup>+</sup> se cierran
2	Los canales de Ca <sup>2+</sup> se abren; los canales rápidos de K <sup>+</sup> se cierran
3	Los canales de Ca <sup>2+</sup> se cierran; los canales lentos de K <sup>+</sup> se abren
4	Potencial de reposo

**Figura 6.** Potencial de acción de una célula contráctil cardíaca.

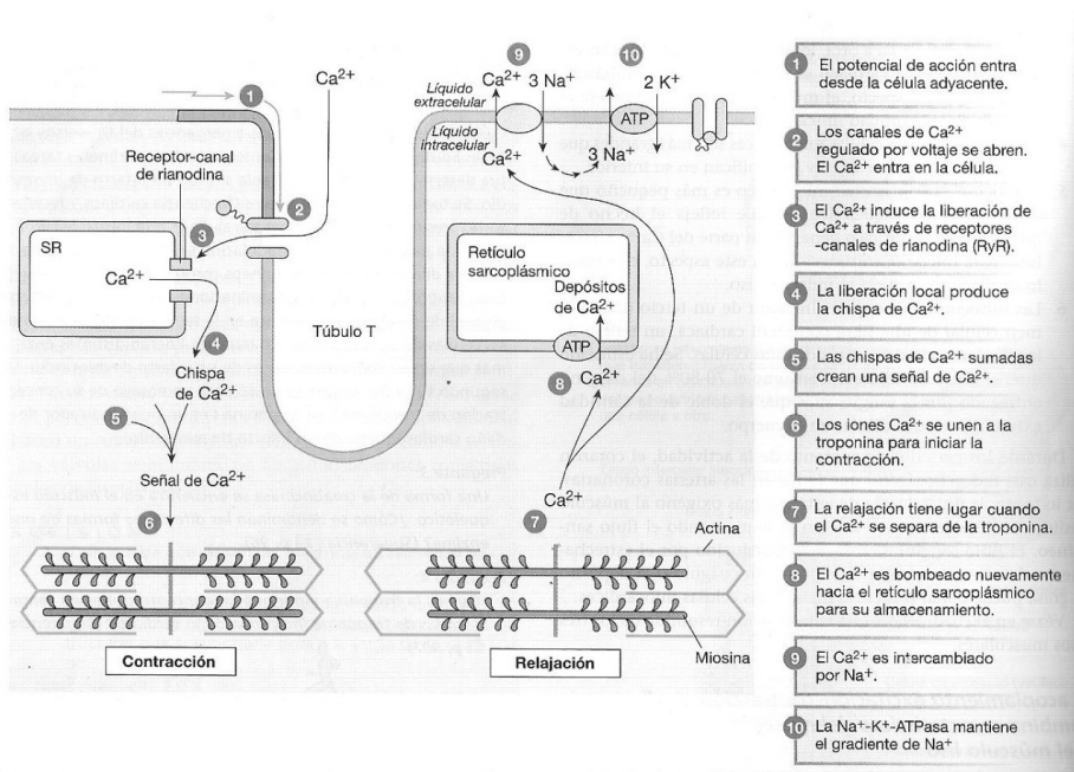
### Contractilidad muscular

El potencial de acción que entra en la célula contráctil se mueve por el sarcolema y los túbulos T, donde abre los canales de Ca<sup>2+</sup> regulados por voltaje en la membrana celular. El Ca<sup>2+</sup> entra en la célula y abre los canales-receptores de rianodina (RyR) en el retículo sarcoplásmico. Estos receptores se activan por la unión de Ca<sup>2+</sup>.

Los receptores de rianodina son canales de Ca<sup>2+</sup> y su apertura produce la liberación de Ca<sup>2+</sup>. El Ca<sup>2+</sup> almacenado fluye fuera del retículo sarcoplásmico hacia el citosol, elevándose su concentración. El calcio difunde a través del citosol hasta los elementos contráctiles donde los iones se unen a la troponina e inician el ciclo de formación y movimiento de los puentes cruzados. La contracción se produce gracias al mismo tipo de movimiento de deslizamiento de los filamentos que el músculo esquelético.

A medida que disminuyen las concentraciones citoplasmáticas de Ca<sup>2+</sup>, el Ca<sup>2+</sup> se separa de la troponina, la miosina libera actina y los filamentos contráctiles se deslizan hacia atrás hasta su posición de relajación. El Ca<sup>2+</sup> es transportado nuevamente al retículo sarcoplásmico con ayuda de una Ca<sup>2+</sup>-ATPasa. Pero en el músculo cardíaco el Ca<sup>2+</sup> también es eliminado de la célula en intercambio por Na<sup>+</sup> a través de una proteína contratransportadora bidireccional de Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>. Cada ión Ca<sup>2+</sup> se mueve hacia afuera de la célula contra su gradiente electroquímico y es intercambiado por 3 Na<sup>+</sup> que entran en

la célula a favor de su gradiente electroquímico. El sodio que entra en la célula durante esta transferencia es eliminado por una  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ .



**Figura 7.** Acoplamiento excitación-contracción y relajación en el músculo cardíaco.

De todos estos procesos electrofisiológicos podemos deducir que el papel de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, puede estar relacionado con la regulación de las corrientes de los diferentes iones implicados tanto en los potenciales de acción como en el proceso contráctil.



## OBJETIVOS

Recopilación de información bibliográfica de las posibles funciones que tienen los omega-3 LC-PUFA en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. En esta revisión se busca identificar los mecanismos de acción basados en experimentos realizados en humanos y animales, *in vivo* e *in vitro*.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La recopilación de la información bibliográfica se ha llevado a cabo a través de artículos científicos, libros e internet; utilizando bases bibliográficas como PubMed, Google Scholar, etc.

## DISCUSIÓN

A continuación se expone una recopilación discutida, de los estudios encontrados hasta el momento sobre la influencia de los ácidos grasos del aceite de pescado, sobre la electrofisiología cardíaca.

- **Influencia de los ácidos grasos de la dieta sobre la composición de los ácidos grasos del músculo cardíaco**

Diversos estudios realizados en rata han mostrado que el aceite de pescado produce cambios marcados en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana miocárdica, aumentando el contenido especialmente de DHA y reduciendo el contenido de AA y ácido linoleico (Charnock *et al.*, 1986; Hartog *et al.*, 1986, 1987; McLennan *et al.*, 1993, 1996; Al Makedessi *et al.*, 1995; Pepe y McLennan, 1996; McLennan, 2001). Es probable que los omega-3 LC-PUFA ejerzan sus efectos protectores por su papel en el tejido del corazón que afecta a la fisiología del miocardio (McLennan *et al.*, 2007), modificando la función del nodo seno auricular, la estabilidad eléctrica, la contractilidad y relajación. Los efectos sobre los factores de riesgo de los

lípidos plasmáticos y la presión arterial ocurren a concentraciones elevadas de EPA y DHA (Skulas-Ray *et al.*, 2011; Cabo *et al.*, 2012).

Otros estudios han mostrado que el miocardio de mamíferos tiene en común con otros tejidos excitables, una preferencia para acumular los omega-3 LC-PUFA, preferentemente el DHA y su habilidad para incorporar altas concentraciones cuando estos se suministran en la dieta (McLennan, 2014).

Numerosos estudios en animales indican que el DHA es el ácido graso omega-3 más abundante que se encuentra en los fosfolípidos de la membrana miocárdica. Sin embargo, el EPA a veces es indetectable en el corazón de rata, a menos que se suplemente (Hartog *et al.*, 1986; Gudbjarnason, 1989; Hock *et al.*, 1990; Woodcock *et al.*, 1995; Pepe y McLennan, 1996, 2002; Honen y Saint, 2002; Arnold *et al.*, 2010; Slee *et al.*, 2010). Los corazones de los perros son resistentes a la incorporación de DHA (Judé *et al.*, 2007; Billman *et al.*, 2010). El ventrículo del perro muestra mayor enriquecimiento con EPA que con DHA después de 12 semanas alimentado con aceite de pescado. Sin embargo en la rata, incluso alimentando con una dieta enriquecida con EPA, produce mayor aumento en los fosfolípidos de membrana de la concentración de DHA y una baja incorporación de EPA (McLennan *et al.*, 1996; McLennan y Raederstorff, 1999).

Los análisis tanto del ventrículo humano como de los atrios muestran una mayor incorporación de DHA que de EPA (Rocquelin *et al.*, 1985; Sexton *et al.*, 1995; Garg *et al.*, 2006; Metcalf *et al.*, 2007, 2010). Los atrios son el tejido miocárdico humano más frecuentemente muestreado, y sostiene el enriquecimiento de DHA muy por encima de EPA después de la suplementación con aceite de pescado, con concentraciones de DHA alcanzando el 8-10 % en comparación con el 2-4 % de EPA (Garg *et al.*, 2006; Metcalf *et al.*, 2007, 2010), implicando un papel primario para el DHA en la fisiología cardíaca humana y en la rata.

La suplementación dietética en animales y humanos también demuestra la selectividad de DHA sobre EPA para bajar la frecuencia cardíaca, disminuyendo la presión arterial y mejorando la reactividad vascular.

- **Influencia de los ácidos grasos omega-3 en las corrientes iónicas de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> ( $I_{Na^+}$ ,  $I_{K^+}$ )**

La administración aguda de los ácidos grasos purificados tienen una amplia gama de efectos electrofisiológicos en sistemas de células, y una gama de interacciones con estímulos arrítmicos y moduladores de la electrofisiología celular que podrían contribuir a sus efectos en la vulnerabilidad de la arritmia, ritmo de batido espontáneo, contractilidad y relajación. Estos canales iónicos están involucrados en la génesis y/o mantenimiento de los potenciales de acción cardíaca y controlando las reservas intracelulares de Ca<sup>2+</sup> (Judé *et al.*, 2003).

Los miocitos aislados se utilizan comúnmente para la investigación electrofisiológica y para el estudio de los efectos de la administración aguda de los ácidos grasos sobre dichas corrientes. Diversos estudios han mostrado que las células miocárdicas aisladas expuestas a los omega-3 LC-PUFA se vuelven eléctricamente menos excitables, dando lugar a una reducción del ritmo espontáneo y un patrón lento y esporádico de la contracción (Kang y Leaf, 1994, 1995, 1996a, b).

En otros estudios se ha observado, que cuando los miocitos se exponen a omega-3 LC-PUFA, requieren voltajes más altos para que sean estimulados. Siendo la frecuencia de latido más alta que en condiciones control (Kang y Leaf, 1996b). Sin embargo, estos efectos electrofisiológicos observados con la administración aguda de omega-3 también se han manifestado con todos los HUFA, incluyendo el ácido linoleico y el AA. Por lo tanto, hay poca selectividad aparente (Kang y Leaf, 1994, 1995, 1996b).

Por otra parte, estudios electrofisiológicos celulares revelan que EPA y DHA inhiben agudamente la corriente ventricular de sodio ( $I_{Na^+}$ ). Se postula que una  $I_{Na^+}$  persistente, podría apoyar las arritmias isquémicas, por tanto, la presencia de omega-3 bloquea los canales de Na<sup>+</sup> en las células miocárdicas previniendo las arritmias (Xiao *et al.*, 2006). Los estudios realizados en cardiomiocitos aislados de ratas adultas (Leifert *et al.*, 1999; Jahangiri *et al.*, 2000), han mostrado que la concentración aguda de EPA o DHA, altera la fluidez de la membrana inhibiendo la  $I_{Na^+}$ . Así mismo, fluidificantes de la membrana, como el alcohol bencílico también ejercen el mismo efecto. Sin embargo, en

ratas adultas alimentadas con aceite de pescado se ha obtenido que en los cardiomiocitos aislados, no aumenta de forma mensurable la fluidez de la membrana (Leifert *et al.*, 2001) y conservan una protección antiarrítmica. Del conjunto de estos estudios, se deduce que los efectos de la fluidez de membrana en cardiomiocitos de ratas adultas, bien alimentadas con omega-3 o cuando estos son añadidos de forma aguda, no son suficientes para explicar los efectos antiarrítmicos observados *in vitro* o *in vivo*.

Otros estudios también han demostrado, que en ratas alimentadas con ácidos grasos saturados, los omega-6 LC-PUFA inhiben la  $I_{Na^+}$  (McLennan *et al.*, 1985, 1988, 1989; McLennan, 1993); siendo estos ácidos grasos preferentemente acumulados en los cardiomiocitos, pero sin embargo, no tienen efectos antiarrítmicos. En ratas alimentadas con aceite de pescado combinado con aceites vegetales ricos en omega-6 LC-PUFA, los ácidos grasos omega-3 LC-PUFA tienen efectos antiarrítmicos (McLennan *et al.*, 1988, 1993). Por tanto, de todos estos estudios, se deduce que los efectos antiarrítmicos son atribuidos más al DHA y EPA, que al resto de ácidos grasos.

Sólo unos pocos estudios se han centrado en ensayar los efectos de los omega-3 en las corrientes de  $K^+$ . El único estudio realizado en cardiomiocitos aislados de ratas adultas alimentadas con aceite de pescado, no encontró cambios significativos en la  $I_{K^+}$ , a pesar que estos cardiomiocitos tenían una alta concentración de EPA y DHA (Leifert *et al.*, 2000). Además, se ha observado que los efectos de los omega-3 LC-PUFA sobre los canales de  $K^+$ , solamente se observan cuando estos se aplican en el líquido extracelular de la membrana y por lo tanto, es improbable deducir el papel en la activación de estos canales en ratas alimentadas (Nair *et al.*, 1997, Jenkins *et al.*, 2009). En un estudio *in vitro*, la administración aguda de omega-3 LC-PUFA, suprimió la tasa de latido espontáneo en los miocitos, inhibiendo la corriente del  $I_{Na^+}$  y  $I_{K^+}$  (Kang y Leaf, 1994).

- **Influencia de los ácidos grasos omega-3 en las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca}^{2+}}$ )**

La  $I_{\text{Ca}^{2+}}$  miocárdica no solamente es responsable de la meseta del potencial de acción, sino que también es responsable del aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, y a su vez responsable de la iniciación del proceso contráctil. El  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular no solo proviene de la membrana plasmática de los miocitos, sino también del retículo sarcoplásmico y de las mitocondrias. Las arritmias cardíacas pueden ser iniciadas por una variedad de estímulos que tienen en común la alteración del contenido del  $\text{Ca}^{2+}$  celular. Las arritmias generadas en miocitos aislados por la ouabaína, inhibidor de la bomba de  $\text{Na}^+$ , catecolaminas, elevada concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, anoxia, KCl, ionóforo de  $\text{Ca}^{2+}$  A23187, agonistas del canal del  $\text{Ca}^{2+}$  y peróxido de oxígeno, están asociados con la concentración elevada del  $\text{Ca}^{2+}$ . Diversos estudios han mostrado que la actividad arritmica y el aumento de la  $[\text{Ca}^{2+}]$  celular se previenen por la aplicación aguda de ácidos grasos omega-3, en miocitos aislados o en ratas alimentadas con aceite de pescado (Kang y Leaf 1994, 1996b; Xiao *et al.*, 1997; Rodrigo *et al.*, 1999; Rinaldi *et al.*, 2002). De forma similar, se ha observado que el  $\text{Ca}^{2+}$  celular es disminuido en cardiomiocitos neonatales después de 3-5 días de la incubación crónica con omega-3 LC-PUFA, o en cardiomiocitos adultos que tienen una elevada concentración de DHA en la membrana, tras ser los animales alimentados con aceite de pescado (Hallaq *et al.*, 1990, 1992; Leifert *et al.*, 2001; Jahangiri *et al.*, 2006).

Otros estudios han mostrado que los omega-3 LC-PUFA inhiben tanto los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L como los de tipo T (Pepe *et al.*, 1994; Xiao *et al.*, 1997; Macleod *et al.*, 1998; Rodrigo *et al.*, 1999; Negretti *et al.*, 2000; Danthi *et al.*, 2005; Verkerk *et al.*, 2009). En ratas alimentadas con aceite de pescado, se produce una prevención de las contracciones asincrónicas y el incremento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  durante la diástole en los cardiomiocitos adultos perfundidos con peróxido de hidrógeno (Jahangiri *et al.*, 2006). También se ha mostrado que el disparo de arritmias en cardiomiocitos de cerdo en presencia de noradrenalina, están asociadas con la mayor acumulación del contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico, con una incrementada corriente de intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , y también un incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  en los canales de tipo I y L; sin embargo, estos efectos son inhibidos en miocitos de cerdos alimentados con aceite de pescado (Berecki *et al.*, 2007). En contraste, los perros alimentados con aceite de

pescado, no presentan ningún efecto antiarrítmico, sin producir cambios en la actividad de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  (Billman *et al.*, 2010), esto está de acuerdo con la pobre incorporación de DHA a los miocitos de este animal.

La mínima corriente eléctrica requerida para desencadenar la fibrilación ventricular, es fuertemente dependiente de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  (Zaugg *et al.*, 1996). Las alteraciones en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y las arritmias provocadas por isquemia en corazones aislados de ratas, fueron suprimidas por la alimentación con aceite de pescado (Pepe y McLennan, 1996) o por bloqueantes de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico. Por otra parte, ratas alimentadas con aceite de pescado, han mostrado una  $[\text{Ca}^{2+}]$  mitocondrial más baja en los miocitos ventriculares (Pepe *et al.*, 1999). También se ha observado una fuerte relación entre los efectos antiarrítmicos desencadenados por los omega-3 LC-PUFA, *in vivo* e *in vitro*, y la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular.

## CONCLUSIONES

Seguidamente se hará referencia a las conclusiones finalmente obtenidas tras la revisión de diferentes trabajos discutidos anteriormente.

1. Tras la alimentación con aceite de pescado, los niveles de ácidos grasos altamente poliinsaturados, como EPA y DHA, se ven aumentados en el seno auriculo ventricular y en los cardiomiocitos, observándose una mayor cantidad de DHA que de EPA, lo que sugiere una mayor preferencia de las células cardíacas para incorporar a sus fosfolípidos DHA frente a EPA.
2. Tanto EPA como DHA, en condiciones *in vitro* o en ratas alimentadas con aceite de pescado, producen la inhibición de la  $I_{Na+}$  en miocitos aislados, lo que conlleva a la aparición de efectos antiarrítmicos; siendo DHA más efectivo que EPA, en la disminución de la frecuencia cardíaca.
3. Los escasos estudios realizados sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 LC-PUFA sobre la  $I_{K+}$ , demuestran que con la adición de DHA, se produce la inhibición de dicha corriente. Sin embargo, no se ha comprobado de forma clara el papel de los ácidos grasos omega-3 LC-PUFA en la electrofisiología cardíaca mediada por los canales de  $K^+$ .
4. Los ácidos grasos omega-3 controlan la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular, inhibiendo no solamente los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L, sino la liberación de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico y de las mitocondrias; lo que hace al miocardio menos susceptible a las arritmias.
5. El papel que juegan los ácidos grasos omega-3 LC-PUFA en la electrofisiología cardíaca sugiere que hay que fomentar el consumo de pescados grasos, ricos en EPA y DHA. Para poder obtener resultados que favorezcan la salud, las investigaciones futuras deben centrar sus estudios en establecer las dosis requeridas de estos ácidos grasos.

6. Teniendo en cuenta la importancia del DHA en la regulación de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y prevención de arritmias cardíacas, los estudios futuros se deben enfocar en evaluar, sobretodo, el papel de este ácido graso y sus derivados, a través de las ciclooxigenasas, lipooxigenasas y citocromo P<sub>450</sub>, en la electrofisiología cardíaca.

## CONCLUSIONS

Immediately we will refer to the conclusions finally obtained after the review of the different works discussed previously.

1. After feeding with fish oil, levels of long chain polyunsaturated fatty acids, as EPA and DHA, are increased in the ventricular atrium and cardiomyocytes, observing a greater amount of DHA than EPA, suggesting a greater preference of cardiac cells to incorporate their DHA phospholipids against EPA.
2. Both EPA and DHA, *in vitro* conditions or in rats fed with fish oil, produce the inhibition of  $I_{\text{Na}^+}$  in isolated myocytes, which leads to the appearance of antiarrhythmic effects; being DHA more effective than EPA, in decreasing the heart rate.
3. The few studies carried out on the effect of omega-3 fatty acids LC-PUFA on  $I_{\text{K}^+}$ , show that with the addition of DHA, the inhibition of this current occurs. However, the role of omega-3 fatty acids LC-PUFA in  $\text{K}^+$  channel mediated cardiac electrophysiology has not been clearly established.
4. Omega-3 fatty acids control intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration, inhibiting not only L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels but  $\text{Ca}^{2+}$  release from the sarcoplasmic reticulum and mitochondria; which makes the myocardium less susceptible to arrhythmias.



5. The role of omega-3 fatty acids LC-PUFA in cardiac electrophysiology suggests that the consumption of fatty fish, rich in EPA and DHA, should be encouraged. In order to obtain health-promoting results, future research should centre its studies on establishing the required doses of these fatty acids.
  
6. Given the importance of DHA in the regulation of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration and prevention of cardiac arrhythmias, future studies centre on the value, especially, the role of this fatty acid and its derivatives, through cyclooxygenase, lipoxygenase and cytochrome  $\text{P}_{450}$ , in cardiac electrophysiology.

## BIBLIOGRAFÍA

- Al Makedessi S, Brandle M, Ehrt M, Sweidan H, Jacob R (1995) Myocardial protection by ischemic preconditioning: the influence of the composition of myocardial phospholipids. *Moll cell biochem* 145(1):69-73.
- Beckman B, Mustafa T (1992) Arachidonic acid metabolism in gill homogenate and isolated gill cells from rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*: the effect of osmolality electrolytes and prolactin. *Fish Physiology and Biochemistry* 10 (3):213-222.
- Bell JG, Ashton I, Secombes CJ, Wetzel BR, Dick JR, Sargent JR (1996) Dietary lipid affects phospholipid fatty acid compositions, eicosanoid production and immune function in Atlantic salmon (*Salmon salar*). *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 54(3):173-182.
- Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bilstrian B (1997) The new dietary fats in health and disease. *J Am Dietary Assoc* 97:280-286.
- Berecki G, Den Ruijter HM, Verkerk AO, Schumacher CA, Baartscheer A, Bakker D, Boukens BJ et al. (2007) Dietary fish oil reduces the incidence of triggered arrhythmias in pig ventricular myocytes. *Heart rhythm* 4 (11):1452-1460.
- Billman GE, Nishijima Y, Belevych AE, Terentyev D, Xu Y, Haizlip KM, Monasky MM et al. (2010) Effects of dietary omega-3 fatty acids on ventricular function in dogs with healed myocardial infarctions: in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298 (4):H1219-H1228.
- Buzzi M, Henderson RJ, Sargent JR (1996) The desaturation and elongation of linolenic acid and eicosapentaenoic acid by hepatocytes and liver microsomes from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed diets containing fish oil or olive oil. *Biochimica et Biophysica* 1299:235-244
- Cabo J, Alonso R, Mata P (2012) Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Brit J Nutr* 107:S195-S200.
- Castell JD, Bell JG, Tocher DR, Sargent JR (1994) Effects of purified diets containing different combinations of arachidonic and docosahexaenoic acid on survival, growth and fatty acid composition of juvenile turbot (*Scophthalmus maximus*) *Aquaculture* 128:315-333
- Charnock JS, Abeywardena MY, McLennan PL (1986) Comparative changes in the fatty acid composition of rat cardiac phospholipids after long-term feeding of sunflower seed oil- or tuna fish oil-supplemented diets. *Ann Nutr Metab* 30 (6):393-406.
- Garg ML, Leitch J, Blake RJ, Garg R (2006) Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid incorporation into human atrium following fish oil supplementation. *Lipids* 41 (12):1127-1132.
- Geleijnse JM, de Goede J, Brouwer IA (2010) Alpha-linolenic acid: is it essential to cardiovascular health?. *Curr Atheroscler Rep* 12:359-67.
- Gudbjarnason S (1989) Dynamics of n-3 and n-6 fatty acids in phospholipids of heart muscle. *J Intern Med* 225 (Suppl 731):117-128).
- Hallaq H, Sellmayer A, Smith TW, Leaf A (1990) Protective effect of eicosapentaenoic acid on ouabain toxicity in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci* 87 (20):7834-7838.
- Hallaq H, Smith TW, Leaf A (1992) Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci* 89 (5):1760-1764.
- Hartog JM, Lamers JM, Verdouw PD (1986) The effects of dietary mackerel oil on plasma and cell membrane lipids, on hemodynamics and cardiac arrhythmias during recurrent acute ischemia in the pig. *Bas Res Cardiol* 81(6):567-580.

- Hartog JM, Lamers JM, Achterberg PW, van Heuven-Nolsen D, Nijkamp FP, Verdouw PD (1987) The effects of dietary mackerel oil on the recovery of cardiac function after acute ischaemic events in the pig. *Bas Res Cardiol* 82(Suppl 1):223-223.
- Henderson RJ, Tocher DR (1987) The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Prog Lipid Res* 26: 281-347.
- Hock CE, Beck LD, Bodine RC, Reibel DK (1990) Influence of dietary n-3 fatty acids on myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 259 (5 Pt 2):H1518-H1526.
- Honen BN, Saint DA (2002) Polyunsaturated dietary fats change the properties of calcium sparks in adult rat atrial myocytes. *J Nutr Biochem* 13 (6):322-329.
- Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ (2000) Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem* 206 (1-2):33-41.
- Jahangiri A, Leifert WR, Kind KL, McMurchie EJ (2006) Dietary fish oil alters cardiomyocyte Ca<sup>2+</sup> dynamics and antioxidant status. *Free Radic Biol Med* 40 (9):1592-1602.
- Jenkins CM, Cedars A, Gross RW (2009) Eicosanoid signalling pathways in the heart. *Cardiovasc Res* 82 (2):240-249.
- Judé S, Bedut S, Roger S, Pinault M, Champeroux P, White E, Le Guennec JY (2003) Peroxidation of docosahexaenoic acid is responsible for its effects on I TO and I SS in rat ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 139 (4):816-822.
- Judé S, Martel E, Vincent F, Besson P, Couet C, Ogilvie GK, Pinault M et al. (2007) Dietary long-chain n-3 fatty acids modify blood and cardiac phospholipids and reduce protein kinase-C- $\delta$  and protein kinase-C- $\epsilon$  translocation. *Brit J Nutr* 98 (6):1143-1151.
- Jump D, Clarke S (1999) Regulation of gene expression by dietary fat. *Ann Rev Nutr* 19:63-90.
- Kang JX, Leaf A (1994) Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci* 91 (21):9886-9890.
- Kang JX, Leaf A (1995) Prevention and termination of beta-adrenergic agonist-induced arrhythmias by free polyunsaturated fatty acids in neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 208 (2):629-636.
- Kang JX, Leaf A (1996a) The cardiac antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acid. *Lipids* 31 (Suppl):S41-44.
- Kang JX, Leaf A (1996b) Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 297 (1-2):97-106.
- Leifert WR, McMurchie EJ, Saint DA (1999) Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 520 (Pt 3):671-679.
- Leifert WR, Jahangiri A, Saint DA, McMurchie EJ (2000) Effects of dietary n-3 fatty acids on contractility, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> currents in a rat cardiomyocyte model of arrhythmia. *J Nutr Biochem* 11 (7-8):382-392.
- Leifert WR, Dorian CL, Jahangiri A, McMurchie EJ (2001) Dietary fish oil prevents asynchronous contractility and alters Ca<sup>2+</sup> handling in adult rat cardiomyocytes. *J Nutr Biochem* 12 (6):365-376.
- Macleod JC, Macknight AD, Rodrigo GC (1998) The electrical and mechanical response of adult guinea pig and rat ventricular myocytes to omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pharmacol* 356 (2-3):261-270.
- Manerba A, Vizzardì E, Metra M, Dei Cas L (2010) n-3 PUFAs and cardiovascular disease prevention. *Future Cardiol* 6:343-350.

- McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS (1985) Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 63(11):1411–1417.
- McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS (1988) Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 116(3):709–717.
- McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS (1989) The influence of age and dietary fat in an animal model of sudden cardiac death. *Aust NZ J Med* 19(1):1–5.
- McLennan PL (1993) Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 57(2):207–212.
- McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS (1993) Comparative efficacy of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in modulating ventricular fibrillation threshold in marmoset monkeys. *Am J Clin Nutr* 58(5):666–669.
- McLennan PL, Howe P, Abeywardena M, Muggli R, Raederstorff D, Mano M, Rayner T, Head R (1996) The cardiovascular protective role of docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol* 300(1–2):83–89.
- McLennan PL, Raederstorff D (1999) Diabetes puts myocardial n-3 fatty acid status at risk in the absence of supplementation in the rat. *Lipids* 34(Suppl):S91–S92.
- McLennan PL (2001) Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids* 36(Suppl):S111–S114.
- McLennan PL, Owen AJ, Slee EL, Theiss ML (2007) Myocardial function, ischaemia and n-3 polyunsaturated fatty acids: a membrane basis. *J Cardiovasc Med* 8(suppl 1):S15–S18.
- McLennan PL (2014) Cardiac physiology and clinical efficacy of dietary fish oil clarified through cellular mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. *EUR J Appl Physiol* 114:1333-1356.
- Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JRM, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young GD, Cleland LG (2007) Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 85 (5):1222-1228.
- Metcalf RG, Cleland LG, Gibson RA, Roberts-Thomson KC, Edwards JRM, Sanders P, Stuklis R, James MJ, Young GD (2010) Relation between blood and atrial fatty acids in patients undergoing cardiac bypass surgery. *Am J Clin Nutr* 91 (3):528-534.
- Nair SSD, Leitch JW, Falconer J, Garg ML (1997) Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 127 (3):383-393.
- Negretti N, Perez MR, Walker D, O'Neill SC (2000) Inhibition of sarcoplasmic reticulum function by polyunsaturated fatty acids in intact, isolated myocytes from rat ventricular muscle. *J Physiol* 523 (Pt 2):367-375.
- Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM (2011) Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 57:870-879.
- Pepe S, Bogdanov K, Hallaq H, Spurgeon H, Leaf A, Lakatta E (1994) Omega 3 polyunsaturated fatty acid modulates dihydropyridine effects on L-type Ca<sup>2+</sup> channels, cytosolic Ca<sup>2+</sup>, and contraction in adult rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci* 91 (19):8832-8836.
- Pepe S, McLennan PL (1996) Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr* 126(1):34-42.
- Pepe S, Tsuchiya N, Lakatta EG, Hansford RG (1999) PUFA and aging modulate cardiac mitochondrial membrane lipid composition and Ca<sup>2+</sup> activation of PDH. *Am J Physiol* 276 (1 Pt 2):H149-158.
- Pepe S, McLennan PL (2002) Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and post-ischemic recovery of contractile function. *Circulation* 105 (19):2303-2308.

- Petrova S, Dimitrov P, Willett WC, Campos H (2011) The global availability of n-3 fatty acids. *Public Health Nutr* 31:1-8.
- Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH (2009) A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease, *Journal of the American Dietetic Association*, 109:668-679.
- Rinaldi B, Di Pierro P, Vitelli MR, D'Amico M, Berrino L, Rossi F, Filippelli A (2002) Effects of docosahexaenoic acid on calcium pathway in adult rat cardiomyocytes. *Life Sci* 71 (9):993-1004.
- Rocquelin G, Guenot L, Justrabo E, Grynberg A, David M (1985) Fatty acid composition of human heart phospholipids: data from 53 biopsy specimens. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology* 17 (8):769-773.
- Rodrigo GC, Dhanapala S, Macknight AD (1999) Effects of eicosapentaenoic acid on the contraction of intact, and spontaneous contraction of chemically permeabilized mammalian ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 31 (4):733-743.
- Rodriguez C, Pérez JA, Henderson RJ (2002) The esterification and modification of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids by hepatocytes and liver microsomes of turbot (*Scophthalmus maximus*). *Comp Biochem Physiol* 132B:559-570.
- Sargent J, McEvoy L, Estevez A, Bell G, Bell M, Henderson J, Tocher D (1999) Lipid nutrition of marine fish during early development: current status and future directions. *Aquaculture* (1-4):217-229.
- Sargent JR, Tocher DR, Bell JG (2002) The lipids. En : Halver, J.E., Hardy, R.W. (Eds), *Fish Nutrition*, Third Edition. Academic Press, New York. pp. 181-257.
- Sexton PT, Sinclair AJ, O'Dea K, Sanigorski AJ, Walsh J (1995) The relationship between linoleic acid level in serum, adipose tissue and myocardium in humans. *Asia Pacific J Clin Nutr* 4:314-318.
- Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, van den Heuvel JP, Wagner PR, West SG (2011) Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 93(2):243-252.
- Slee EL, McLennan PL, Owen AJ, Theiss ML (2010) Low dietary fish oil threshold for myocardial membrane n-3 PUFA enrichment independent of n-6 PUFA intake in rats. *J Lipid Res* 51:1841-1848.
- Stacey NE, Goetz FW (1982) Role of prostaglandins in fish reproduction. *Journal of fish Aquat Science* 39:92-98.
- Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A (2011) Ácidos grasos Omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. Santiago, Chile. pp. 356-367
- Verkerk AO, den Ruijter HM, de Jonge N, Coronel R (2009) Fish oil curtails the human action potential dome in a heterogeneous manner: Implication for arrhythmogenesis. *Int J Cardiol* 132 (1):138-140.
- Woodcock EA, Anderson KE, Du XJ, Dart AM (1995) Effects of dietary-fat supplementation on inositol phosphate release and metabolism in rat left atria. *J Mol Cell Cardiol* 27(3):867-871.
- Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A (1997) Suppression of voltage-gated L-type Ca<sup>2+</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci* 94 (8):4182-4187.
- Xiao YF, Ma L, Wang SY, Josephson ME, Wang GK, Morgan JP, Leaf A (2006) Potent block of inactivation-deficient Na<sup>+</sup> channels by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol Cell Physiol* 290 (2):C362-C370.
- Zaugg CE, Wu ST, Lee RJ, Parmley WW, Buser PT, Wikman-Coffelt J (1996) Importance of Calcium for the Vulnerability to Ventricular Fibrillation Detected by Premature Ventricular Stimulation: Single Pulse Versus Sequential Pulse Methods. *J Mol Cell Cardiol* 28 (5):1059-1072.

Páginas web visitadas:

[https://es.123rf.com/imagenes-de-archivo/comida\\_corazon.html](https://es.123rf.com/imagenes-de-archivo/comida_corazon.html)

<http://www.monografias.com/trabajos16/lipidos/lipidos.shtml>

<https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/02/08/sintesis-de-acidos-grasos/>

<http://themedicalbiochemistrypage.org/es/eicosanoids-sp.php>

[https://es.wikipedia.org/wiki/Beta\\_oxidaci%C3%B3n](https://es.wikipedia.org/wiki/Beta_oxidaci%C3%B3n)

<http://lunchanddinner.es/2014/10/16/acidos-grasos-omega-mito-o-realidad/>

<http://www.revespcardiol.org/es/ionic-currents-and-ventricular-fibrillation/articulo/13056510/>