

COMENTARIO EDITORIAL



Miquel Fiol

Niveles de omega-3 en el síndrome coronario agudo: ¿un nuevo marcador pronóstico?

Miquel Fiol, MD, PhD^a, Jadwiga Konieczna PhD^b, Dora Romaguera PhD^c

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes

ALA = ácido alfa-linolénico

EPA = ácido eicosapentaenoico

GISSI-P = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Prevenzione

LDL-C = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

MACE = eventos cardiovasculares adversos mayores

post-IAM = post-infarto agudo de miocardio

PREDIMED = PREvención con Dieta MEDiterránea

REDUCE-IT = Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial

suero-PC = fosfatidilcolina en suero

Los autores Lázaro et al (1) examinan la proporción de ácido eicosapentaenoico (EPA), un ácido graso omega-3 de origen marino, en fosfatidilcolina en suero (suero-PC) que estima, mejor que en plasma, la cantidad de consumo de EPA en la dieta (2). Observan que, en pacientes con infarto agudo de miocardio, los niveles de suero-PC EPA se asocian a una menor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un seguimiento de 3 años y que los niveles de ácido alfa-linolénico (ALA), omega-3 de origen vegetal (suero-PC ALA) se asocian a una menor incidencia de mortalidad de cualquier causa.

El efecto de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de eventos cardiovasculares en general ha sido explorado a través de estudios con suplementos dietéticos o evaluación de la

ingesta dietética, así como en revisiones sistemáticas y meta-análisis de los mismos. La incertidumbre sobre los efectos beneficiosos ha persistido hasta la actualidad.

Un meta-análisis Cochrane, que incluyó a 112 059 personas de 79 ensayos, no demostró ningún efecto de los omega-3, procedente tanto de suplementación como de recomendaciones sobre el consumo de alimentos ricos en omega-3, sobre la mortalidad total (riesgo relativo 0,98; IC del 95%: 0,90-1,03) o eventos cardiovasculares (riesgo relativo 0,99; IC del 95%: 0,94-1,04),

únicamente los ácidos grasos omega-3 redujeron los episodios de cardiopatía coronaria (riesgo relativo 0,93; IC del 95%: 0,88-0,97) (3). Wang Ch et al (4), sin embargo, habían demostrado en una revisión sistemática, que el aumento del consumo de EPA pero no de ALA, reducía la tasa de mortalidad global, muerte súbita y accidente cerebrovascular.

Se ha explorado el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 a través de ensayos clínicos aleatorizados con suplementos de la dieta. Los meta-análisis que analizan estudios aleatorizados con suplementos de omega-3 no han demostrado un beneficio sobre mortalidad total o eventos cardiovasculares (5-7). Estos resultados han determinado la no recomendación rutinaria de utilizar suplementos de omega-3, en las guías de práctica clínica (8) para prevención primaria o secundaria, salvo en pacientes con hipertrigliceridemia. La no uniformidad de la metodología y las características de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios del meta-análisis puede haber influido en los resultados negativos. Hace ya unos años el estudio GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Prevenzione) (9) aleatorizó a 11 323 pacientes a recibir suplementos de omega-3, vitamina E, ambos, o placebo y se observó reducción de la mortalidad global y muerte súbita. Sin embargo el estudio más reciente ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) (10) que aleatorizó a 15 480 pacientes, con diabetes mellitus pero sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica

^aDirector Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España. Investigador emérito del Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Vocal del Comité de Ética de las Islas Baleares. Investigador Principal del estudio PREDIMED, nodo Hospital Universitario Son Espases. Ex Director de la Unidad Coronaria y Postoperados de Cirugía Cardíaca. Hospital Son Espases. Islas Baleares, España. No tiene conflicto de Intereses. ^bInvestigadora Postdoctoral en el Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España. Investigadora adscrita al Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. No tiene conflictos de interés. ^cInvestigadora Titular en el Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España. Investigadora Principal en el Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Investigadora colaboradora en el Instituto de Salud Global (ISGlobal), Barcelona, España e Imperial College London, Reino Unido. Investigadora Principal del estudio PREDIMED-Plus, nodo Hospital Universitario Son Espases. No tiene conflictos de interés.

ca, a ácidos grasos omega-3 o placebo, no ha mostrado diferencias significativas en el riesgo de eventos vasculares graves tras un seguimiento medio de 7,4 años (riesgo relativo 1,00; IC 95%: 0,91-1,09). Una explicación por la cual los suplementos dietéticos no hayan demostrado eficacia está en relación a la oxidación durante el proceso de fabricación comercial (11). Sin embargo, el reciente estudio aleatorizado REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) (12,13) dirigido a evaluar el beneficio potencial de omega-3 EPA o placebo, en una población de 8179 pacientes tratados con estatinas, con niveles del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) entre 1.0–2.6 mmol/L (41–100 mg/dL) y varios factores de riesgo cardiovascular, incluyendo niveles de triglicéridos elevados (150–499 mg/dL), con un seguimiento de 4,9 años, observó una reducción de alrededor del 25% de MACE.

El efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 también se ha explorado a través de estudios en los que la ingesta de omega-3 se ha evaluado utilizando cuestionarios de evaluación dietética. La evidencia observacional indica que el consumo de pescado (al menos dos veces por semana) y alimentos vegetales ricos en ácidos grasos omega-3 (ALA está presente en las nueces, algunas verduras y algunos aceites de semillas) se asocia con un menor riesgo de muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular (14,15). El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) ha brindado una oportunidad para estudiar la relación entre ingesta de ácidos grasos omega-3 EPA y ALA (16). Aunque la cuantificación de la ingesta de omega-3 a través de cuestionarios de frecuencia de consumo puede ser cuestionable (17), los estudios muestran interesantes conclusiones.

Curiosamente se ha observado un diferente efecto de la ingesta de ALA y EPA sobre los eventos cardiovasculares cuando la conversión de ALA en EPA es poco eficiente y puede no ser suficiente como sustituto de omega-3 de origen marino. Sala-Vila A et al (16) evaluaron los efectos cardioprotectores de la ingesta de omega-3 en 7 202 participantes en el estudio PREDIMED, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular pero con factores de riesgo

cardiovascular, con un seguimiento de 5,9 años y observaron que la dieta suplementada con fuentes vegetales de omega-3 ALA se relacionaban inversamente con cualquier causa de mortalidad, mientras que la protección de la mortalidad de causa cardíaca se relacionaba con la ingesta de omega-3 EPA.

La importancia del estudio del artículo de Lázaro I et al (1) es su abordaje directo hacia los niveles en suero de omega-3 EPA y ALA en pacientes con infarto agudo de miocardio como mejor forma de estimar la cantidad de consumo de EPA en la dieta (2). Algunos autores han estudiado también la relación entre niveles de omega-3 en suero y eventos asociados a infarto agudo de miocardio. Laake K et al (18) en 299 pacientes no encontraron relación con el pico de troponina T aunque la determinación de niveles de omega-3 se había realizado 2-8 semanas después. Shimada T et al (19) en 866 pacientes observaron una relación entre niveles bajos y extensión de la enfermedad coronaria (3 vasos/tronco común izquierdo). Lee SH et al (20) en un estudio de 508 pacientes con infarto agudo de miocardio observan un bajo valor de EPA fue un factor independiente predictor, aunque solo en mujeres.

Se han propuesto algunos mecanismos para explicar el efecto beneficioso de los omega-3 en el infarto agudo de miocardio. Una ingesta reducida de omega-3 puede intensificar algún mecanismo post infarto agudo de miocardio (post-IAM) como la respuesta inflamatoria y el remodelado ventricular izquierdo (21). El nivel de omega-3 circulante, antes de una intervención percutánea coronaria es protector de lesión por isquemia/reperusión (22). El remodelado ventricular izquierdo tras un infarto de miocardio también puede verse afectado por la administración de altas dosis de omega-3 (23).

Podemos concluir que tras los resultados del estudio de Lázaro I et al (1) et al y la revisión de la literatura, que, aunque la evidencia sobre el uso de omega-3 para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular aún no es concluyente, hay evidencias suficientes para considerar que la determinación de los niveles de omega-3 en el síndrome coronario agudo constituyen un nuevo marcador pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro I, Rueda F, Cediell G, et al. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Incident Adverse Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:2089-2097.
2. Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:331-346.
3. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018.
4. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:5-17.
5. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-760.
6. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225.
7. Popoff F, Balaciano G, Bardach A, et al. Omega 3 fatty acid supplementation after myocardial

- infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19:136.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020;41:111-188.
9. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
10. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1540-1550.
11. Sherratt SCR, Lero M, Mason RP. Are dietary fish oil supplements appropriate for dyslipidemia management? A review of the evidence. *Curr. Opin. Lipidol.* 2020;31:94-100.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73:2791-2802.
13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:11-22.
14. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. *Ann. Intern. Med.* 2013;158:515.
15. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23.
16. Sala-Vila A, Guasch-Ferré M, Hu FB, et al. Dietary α -Linolenic Acid, Marine ω -3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption: Findings From the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5.
17. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog. Lipid Res.* 2008;47:348-380.
18. Laake K, Seljeflot I, Schmidt EB, et al. Serum Fatty Acids, Traditional Risk Factors, and Comorbidity as Related to Myocardial Injury in an Elderly Population with Acute Myocardial Infarction. *J. Lipids* 2016;2016:1-7.
19. Shimada T, Kadota K, Eguchi H, et al. Relationship between n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Extent of Vessel Disease in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Int. Heart J.* 2017;58:868-873.
20. Lee S-H, Shin M-J, Kim J-S, et al. Blood Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid as Predictors of All-Cause Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ. J.* 2009;73:2250-2257.
21. Campos-Staffico AM, Costa APR, Carvalho LSF, et al. Omega-3 intake is associated with attenuated inflammatory response and cardiac remodeling after myocardial infarction. *Nutr. J.* 2019;18:29.
22. Arakawa K, Himeno H, Kirigaya J, et al. Impact of n-3 polyunsaturated fatty acids in predicting ischemia/reperfusion injury and progression of myocardial damage after reperfusion in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J. Cardiol.* 2015;66:101-107.
23. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2016;134:378-391.