

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Ácidos grasos omega-3 circulantes e incidencia de eventos adversos en pacientes con infarto agudo de miocardio



Iolanda Lázaro, PhD,^{a,b,c,*} Ferran Rueda, MD, PhD,^{d,e,f,*} Germán Cediel, MD, PhD,^{d,e,f} Emilio Ortega, MD, PhD,^{a,b} Cosme García-García, MD, PhD,^{d,e,f} Aleix Sala-Vila, PHARM, PhD,^{a,b,c,g} Antoni Bayés-Genís, MD, PhD^{d,e,f}

RESUMEN

ANTECEDENTES El ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) de la dieta tiene múltiples propiedades cardioprotectoras. La proporción de EPA en la fosfatidilcolina (PC) del suero refleja el consumo de EPA en la dieta durante las semanas previas. En el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) el EPA circulante se asocia con un menor tamaño del infarto y con la preservación de la función ventricular a largo plazo.

OBJETIVOS Los autores investigaron si los niveles de EPA de la PC del suero (un indicador indirecto del consumo de los omega-3 de origen marino) en el momento de sufrir un IAMCEST se asociaban a una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), mortalidad por cualquier causa y reingresos por causas cardiovasculares (CV) en un seguimiento de 3 años. También exploraron la asociación del ácido alfa-linolénico (ALA, un indicador indirecto del consumo de los omega-3 de origen vegetal) con la mortalidad por cualquier causa y los MACE.

MÉTODOS Los autores estudiaron prospectivamente a un total de 944 pacientes consecutivos con IAMCEST (media de edad de 61 años, 209 mujeres) a los que se practicó una intervención coronaria percutánea primaria. Determinaron los ácidos grasos de la PC del suero mediante cromatografía de gases.

RESULTADOS Durante el seguimiento, un total de 211 pacientes presentaron un MACE, 108 fallecieron y 130 reingresaron por causas CV. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste respecto a los factores predictivos clínicos conocidos puso de relieve que el EPA de la PC del suero en el momento del IAMCEST mostraba una asociación inversa tanto con la incidencia de MACE como con el reingreso por causas CV (*hazard ratio* [HR]: 0,76, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,62 a 0,94 y HR: 0,74; IC del 95%: 0,58 a 0,95, respectivamente, para un aumento de 1 desviación estándar [DE]). El ALA de la PC en suero mostró una relación inversa con la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,96, para un aumento de 1 DE).

CONCLUSIONES Los niveles elevados de EPA y ALA en la PC del suero en el momento de sufrir un IAMCEST se asociaron a un menor riesgo de presentar eventos adversos clínicos. El consumo de alimentos ricos en estos ácidos grasos podría mejorar el pronóstico del IAMCEST. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2089-97) © 2020 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Del ^aCentro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ^bHospital Clínic de Barcelona – Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; ^cIMIM – Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, España; ^dDepartamento de Cardiología, Instituto del Corazón, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España; ^eDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ^fCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; y ^gBarcelonabeta Brain Research Center, Fundación Pasqual Maragall, Barcelona, España. *Los Drs. Lázaro y Rueda contribuyeron por igual en este estudio. El Dr. Sala-Vila ha recibido una subvención de formación Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III (ISCIH) (subvención CPII 17/00029). El

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de mortalidad en todo el mundo (1). Los avances en los métodos de reperfusión inmediata han reducido la mortalidad aguda asociada al infarto de miocardio (IM); sin embargo, los eventos cardiovasculares (CV) secundarios continúan comportando una importante carga después del periodo de asistencia aguda en los pacientes que sobreviven al IM (2). En consecuencia, la elaboración de estrategias para mejorar el pronóstico después de un IM es una cuestión importante en el contexto clínico y en el de la salud pública.

Las dietas ricas en alimentos de origen marino han mostrado una intensa asociación con un menor riesgo de eventos CV mortales, en especial los de muerte súbita cardíaca (3). El pescado azul es el principal origen del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3, EPA). El EPA de la dieta se incorpora con facilidad a los fosfolípidos de las membranas de los miocardiocitos, en donde desplaza en parte al ácido graso omega-6 ácido araquidónico (C20:4n-6, AA) (4). Se cree que la acumulación de EPA en la membrana subyace en los efectos cardíacos saludables asociados al consumo a largo plazo de pescado azul y aceites de pescado (5). Además de fomentar un consumo de oxígeno más eficiente en el miocardio, el EPA de la membrana protege frente a diversos factores de estrés cardíaco. Es de destacar que la isquemia cardíaca desencadena una separación de los ácidos grasos de las membranas de los miocardiocitos; estos ácidos grasos pueden ser convertidos en mediadores lipídicos por la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa y el citocromo P450. Los AA liberados generan principalmente eicosanoides proinflamatorios que amplifican el daño miocárdico isquémico. En cambio, el EPA liberado es convertido en eicosanoides antiinflamatorios (6). Esta observación dio origen al concepto de que el enriquecimiento de EPA en las membranas cardíacas, como consecuencia de un consumo sostenido de pescado azul o de aceites de pescado, podría limitar el grado de daño del miocardio en caso de IM, lo cual se ha confirmado repetidas veces en modelos animales (7-10). Dos estudios clínicos de pequeño tama-

ño en pacientes que habían sobrevivido a un IM mostraron una asociación inversa de los niveles de EPA en la sangre, que son un reflejo del consumo previo de EPA en la dieta (11), con el tamaño del infarto en las imágenes de cardiorensonancia magnética (12) y también con los eventos CV (13).

Nuestra hipótesis fue que las personas con un consumo regular de pescado azul podrán tener un pronóstico a largo plazo tras sufrir un IM con elevación del segmento ST (IAMCEST) más favorable que el de las personas sin ese consumo. En consecuencia, el presente estudio tuvo como objetivo cubrir este vacío del conocimiento mediante el examen de las asociaciones entre el EPA en la fosfatidilcolina (PC) del suero al ingreso en el hospital y la aparición de eventos CV adversos mayores (MACE), la mortalidad por cualquier causa y el reingreso hospitalario por causa CV en un seguimiento de 3 años en una amplia cohorte de pacientes tratados por un IAMCEST. Además, dado que se ha observado que el ácido alfa-linolénico (C18:3n-3, ALA, el ácido graso omega-3 de origen vegetal) muestra una asociación inversa con la mortalidad por cualquier causa en los individuos de riesgo vascular alto (14), examinamos también el valor predictivo (incidencia de mortalidad por cualquier causa y de MACE) de la presencia de ALA en la PC del suero en el IAMCEST.

MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. En este estudio observacional prospectivo se incluyó a un total de 955 pacientes consecutivos con IAMCEST que fueron ingresados en un centro universitario de nivel terciario que forma parte de una red de intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, entre el 23 de febrero de 2011 y el 30 de junio de 2016. El hospital atiende a una población de aproximadamente 850.000 habitantes, distribuidos principalmente en 4 áreas urbanas, situadas a 2, 7, 20 o

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA	= ácido araquidónico
ALA	= ácido alfa-linolénico
DE	= desviación estándar
EC	= enfermedad coronaria
EPA	= ácido eicosapentaenoico
HR	= hazard ratio
IAMCEST	= infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IC	= intervalo de confianza
ICP	= intervención coronaria percutánea
IM	= infarto de miocardio
MACE	= eventos cardiovasculares adversos mayores
PC	= fosfatidilcolina

Dr. Bayés-Genís cuenta con el apoyo de los proyectos del ISCIII (PI17/01487, PI18/00256 y PIC18/00014); CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403), como parte del Plan Nacional de I-D-I, cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Promoción de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Parte de este trabajo fue financiado por una subvención de la California Walnut Commission, Folsom, California (concedida al Dr. Sala-Vila). Los organismos financiadores no tuvieron intervención alguna en el diseño del estudio, la obtención de los datos, los análisis ni la redacción y presentación del manuscrito para publicación. El Dr. Sala-Vila declara haber recibido subvenciones y apoyo de la California Walnut Commission para la asistencia a congresos profesionales. Dr. Bayés-Genís ha declarado haber recibido pagos personales de AstraZeneca, Vifor-Fresenius, Novartis, Boehringer Ingelheim, Abbott, Roche Diagnostics y Critical Diagnostics. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 19 de mayo de 2020; original revisado recibido el 28 de agosto de 2020, aceptado el 28 de agosto de 2020.

45 km de la unidad con capacidad de ICP primaria. El diagnóstico de IAMCEST se estableció según la definición universal actual de IM en vigor en el momento de realizar el estudio (15), que incluía el dolor torácico y un electrocardiograma que mostrara una elevación del segmento ST en 2 o más derivaciones contiguas (un mínimo de 0,1 mV en las derivaciones frontales y 0,2 mV en las derivaciones precordiales) o bien un bloqueo de rama izquierda de nueva aparición (16). Se registraron los parámetros demográficos y los datos clínicos durante el ingreso en el hospital. El estudio se llevó a cabo según las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación. Los participantes dieron su consentimiento informado.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. Este estudio tuvo como objetivo analizar el criterio de valoración combinado de los MACE a los 3 años, que se definieron como la mortalidad por cualquier causa y el reingreso debido a causas CV, incluido el IM no mortal, la angina inestable, la insuficiencia cardíaca y el ictus. Los criterios de valoración secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa y los reingresos de causa CV a los 3 años. En los pacientes con eventos recurrentes, se registró el tiempo transcurrido hasta el primer evento. La mortalidad se determinó a partir de la historia clínica del paciente y/o mediante el contacto telefónico directo con los pacientes o sus familiares.

DETERMINACIONES ANALÍTICAS. Se obtuvieron muestras de sangre mediante punción venosa poco después del ingreso y en un plazo de 12 horas tras el inicio de los síntomas. Las muestras se procesaron en un laboratorio central para la determinación de los biomarcadores. El suero se conservó a -80°C hasta la realización del análisis de los ácidos grasos.

Se extrajeron ésteres metilo de los ácidos grasos de la PC del suero según un método descrito con anterioridad (17). Se separaron los diferentes tipos mediante cromatografía de gases en un equipo Agilent HP 7890 Gas Chromatograph equipado con una columna capilar SupraWAX-280 de $30\text{ m} \times 0,25\ \mu\text{m} \times 0,25\ \text{mm}$ (Teknokroma, Barcelona, España), un dispositivo de automuestreo y detección mediante ionización de llama. La cantidad de cada ácido graso se expresa en forma de porcentaje de la cantidad total de ácidos grasos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Las variables cualitativas se expresan en forma de número (porcentaje); las variables continuas se expresan en forma de mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones de las variables cualitativas se realizaron con la prueba de χ^2 . Las comparaciones de las variables continuas se llevaron a cabo con la prueba de suma de rango de Wilcoxon.

Las asociaciones del EPA de la PC del suero con los resultados clínicos se determinaron con el empleo de

modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Para cada criterio de valoración, además del modelo univariable (modelo 1), elaboramos un segundo modelo (modelo 2) con un ajuste para las variables que tenían una asociación significativa con el criterio de valoración principal con un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariable o que constituirían un factor de confusión. Estas variables fueron las siguientes: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e IM, hemoglobina, filtración glomerular estimada, triglicéridos, colesterol total, clase de Killip-Kimball III o IV y fracción de eyección ventricular izquierda. Para los análisis relativos a la mortalidad (mortalidad por cualquier causa y MACE) elaboramos un modelo adicional que incluía un ajuste recíproco para el EPA, el ALA y el AA (modelo 3). Se presentan los valores de *hazard ratio* (HR) que reflejan un cambio de 1 desviación estándar (DE) en un determinado ácido graso y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se confirmó el cumplimiento del supuesto de riesgo proporcional de los modelos de regresión de Cox mediante la evaluación de los residuos de Schoenfeld. Se repitieron los mismos análisis teniendo en cuenta tan solo los pacientes con un primer IAMCEST ($n = 859$). Por último, se generaron las curvas de supervivencia a partir del modelo completo usando los terciles de EPA y ALA, con un ajuste respecto a las variables antes enumeradas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

De los 955 pacientes consecutivos incluidos en el estudio, en 944 (98,8%) se dispuso de muestras, por lo que se les incluyó en el análisis final. En la **tabla 1** se resumen los parámetros demográficos, las características clínicas y los valores analíticos de la población del estudio en la situación inicial, según la incidencia de MACE. La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico, 52 a 72 años) y 209 pacientes (22,1%) eran mujeres. En la **tabla 2** se presentan los episodios de las variables de valoración clínicas documentados a lo largo del seguimiento. Las características iniciales de la población del estudio, clasificadas según la mortalidad por cualquier causa y los reingresos hospitalarios por causas CV se muestran en las **tablas 1 y 2**, respectivamente, del Suplemento. La distribución de la proporción de EPA y ALA en la PC del suero (y los valores de corte para establecer sus respectivos terciles) se muestran en el **Suplemento, figura 1**. Los valores medios de la proporción de EPA y de ALA en la PC del suero fueron de $0,58 \pm 0,46$ y $0,25 \pm 0,22$, respectivamente.

TABLA 1 Características iniciales de la población del estudio según los MACE a 3 años

	Todos los pacientes (N = 944)	Sin MACE (n = 733)	Con MACE (n = 211)	Valor de p
Parámetros demográficos				
Edad, años	61 (52-72)	59 (51-69)	72 (59-81)	< 0,001
Mujeres	209 (22,1)	147 (20,1)	62 (29,4)	0,004
Antecedentes				
Tabaquismo	720 (76,3)	571 (77,9)	149 (70,6)	0,028
Hipertensión	505 (53,5)	365 (49,8)	140 (66,4)	< 0,001
Diabetes mellitus	221 (23,4)	144 (19,7)	77 (36,5)	< 0,001
Dislipidemia	542 (57,4)	415 (56,6)	127 (60,2)	0,355
Enfermedad cerebrovascular	55 (5,8)	27 (3,7)	28 (13,3)	< 0,001
Enfermedad arterial periférica	64 (6,8)	40 (5,5)	24 (11,4)	0,003
Insuficiencia cardiaca	14 (1,5)	3 (0,4)	11 (5,2)	< 0,001
Enfermedad arterial coronaria	202 (21,4)	142 (19,4)	60 (28,4)	0,005
Infarto de miocardio	85 (9,0)	58 (7,9)	27 (12,8)	0,029
ICP	76 (8,1)	49 (6,7)	27 (12,8)	0,004
CABG	9 (1,0)	5 (0,7)	4 (0,4)	0,119
Exploración física				
Clase de Killip-Kimball III o IV	61 (6,5)	21 (2,9)	40 (19,0)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,0 (24,7-29,9)	27,0 (24,8-29,8)	27,2 (24,2-30,0)	0,976
Infarto de cara anterior	393 (41,6)	299 (40,8)	94 (44,6)	0,342
Coronariografía				
Arterias coronarias epicárdicas principales con estenosis ≥ 70%				
0	8 (0,9)	6 (0,8)	2 (1,0)	0,821
1	485 (51,9)	399 (54,5)	86 (42,4)	0,002
2	259 (27,7)	197 (26,9)	62 (30,5)	0,307
3	183 (19,6)	130 (17,8)	53 (26,1)	0,008
Tronco coronario izquierdo con estenosis ≥ 50%	38 (4,1)	22 (3,0)	16 (7,9)	0,002
ICP primaria exitosa	881 (93,3)	697 (95,1)	184 (87,2)	< 0,001
Tiempo de inicio de los síntomas a balón, min	183 (127-288)	176 (123-270)	224 (144-347)	< 0,001
Resultados analíticos				
Hemoglobina, g/dl	13,2 (12-14,3)	13,3 (12,2-14,4)	12,7 (11,1-14,0)	< 0,001
FGe, ml/min/1,73 m ²	83,7 (60,3-107,6)	87,8 (68,6-110,9)	60,1 (43,5-90,3)	< 0,001
Colesterol total, mg/dl	174 (151-203)	178 (154-205)	166 (139-189)	< 0,001
Triglicéridos, mg/dl	116 (87-158)	119 (90-161)	103 (77-136)	< 0,001
CK-MB máxima, ng/ml	169,4 (69,7-335,0)	166,9 (69,5-282,8)	180,2 (69,7-475,8)	< 0,017
FEVI, %	53 (45-59)	54 (47-59)	48 (40-55)	< 0,001
Mortalidad intrahospitalaria				
	45 (4,8)	0	45 (21,3)	< 0,001
Ácidos grasos en la fosfatidilcolina del suero, % del total de ácidos grasos identificados				
C20:5n-3	0,47 (0,32-0,68)	0,47 (0,33-0,70)	0,43 (0,29-0,63)	0,123
C20:4n-6	8,45 (5,97-10,72)	8,61 (6,08-10,77)	8,10 (5,89-10,34)	0,081
C18:3n-3	0,19 (0,12-0,34)	0,18 (0,11-0,33)	0,21 (0,13-0,36)	0,029

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o al n (%). Los valores de p se obtuvieron mediante la prueba de χ^2 (variables cualitativas) o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (variables continuas).

IMC = índice de masa corporal; CABG = cirugía de revascularización coronaria; CK-MB = creatinina-MB; FGe = filtración glomerular estimada; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; MACE = eventos adversos cardiovasculares mayores; ICP = intervención coronaria percutánea.

En la **tabla 3** se presentan los valores de HR correspondientes al riesgo de incidencia de las variables de valoración asociadas al EPA, en los modelos sin ajustar o con ajuste. El modelo sin ajustar (modelo 1) mostró que cada aumento de 1 DE en la proporción de EPA en la PC del suero se asociaba a una reducción del 16%, con una significación limítrofe, del riesgo de MACE incidentes ($p = 0,053$) y una reducción significativa del 20% en el riesgo de reingreso por causas CV ($p = 0,038$). La inclusión de los factores de confusión (modelo 2) puso de

manifiesto que la proporción de EPA en la PC estaba relacionada significativamente tanto con los MACE incidentes (HR: 0,76; IC del 95%: 0,62 a 0,94) como con los reingresos por CV (HR: 0,74; IC del 95%: 0,58 a 0,95). También exploramos si las asociaciones del EPA con los criterios de valoración relativos a la mortalidad (mortalidad por cualquier causa y MACE) se modificaban tras la introducción de un ajuste recíproco para el EPA, el ALA y el AA (modelo 3) (**Suplemento, tabla 3**). Para ambas variables de valoración, las asociaciones observadas con el

TABLA 2 Variables de valoración clínicas tras un seguimiento de 3 años

Mortalidad por cualquier causa	108 (11,4)
Reingreso por causa CV	130 (13,8)
Infarto de miocardio	32/130 (24,6)
Angina	45/130 (34,6)
Insuficiencia cardiaca	43/130 (33,1)
Ictus	10/130 (7,7)
MACE	211 (22,4)

Los valores corresponden a n/N (%).
CV = cardiovascular; MACE = eventos adversos cardiovasculares mayores.

EPA se mantuvieron básicamente inalteradas. Es de destacar que, para la mortalidad por cualquier causa, observamos una reducción significativa del 35% en el riesgo de mortalidad por cada aumento de 1 DE en la proporción de ALA en la PC del suero (HR: 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,96) (modelo 3) (Suplemento, tabla 3).

La significación estadística de las asociaciones con el EPA de la PC del suero persistió al tener en cuenta tan solo a los pacientes con un primer IAMCEST; se observó una significación estadística limítrofe para el ALA de la PC del suero y los resultados relacionados con la mortalidad (Suplemento, tabla 4).

Elaboramos las curvas de Kaplan-Meier (figura 1) para analizar de qué forma estaban relacionados los episodios aparecidos de determinadas variables de valoración con los terciles del EPA (figuras 1A y 1B) y del ALA (figura 1C) en la PC del suero. En comparación con los sujetos que se encontraban en el tercil más bajo de EPA (valor de corte < 0,366% del total de ácidos grasos de la PC del suero), los que estaban en el tercil más alto (\geq 0,592% del total de ácidos grasos de la PC del suero) mostraron una reducción significativa de los riesgos de un nuevo reingreso

de causa CV (figura 1A) y de MACE incidentes (figura 1B). Al examinar el ALA como variable de exposición, los sujetos que se encontraban en el tercil más bajo de ALA (< 0,134% del total de ácidos grasos de la PC del suero) mostraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad por cualquier causa (figura 1C), en comparación con los sujetos de los terciles intermedio y alto del ALA.

DISCUSIÓN

Este estudio longitudinal prospectivo con una cohorte grande de pacientes con IAMCEST mostró que una proporción elevada de EPA (un ácido graso omega-3 procedente de los alimentos de origen marino) en la PC del suero en el momento de sufrir un IAMCEST estaba inversamente relacionado con el riesgo de MACE incidentes y de reingresos hospitalarios por causas CV durante el seguimiento. Además, la proporción de ALA (el ácido graso omega-3 de origen vegetal) en la PC del suero estaba inversamente relacionada con la mortalidad por cualquier causa. Así pues, el ALA y el EPA de la dieta parecían actuar de forma asociada, en vez de competir, por lo que respecta a la mejora del pronóstico a largo plazo en un IAMCEST. Estos resultados respaldan el concepto de que un consumo regular de alimentos ricos en esos ácidos grasos podría constituir una estrategia preventiva para los individuos con riesgo de IAMCEST (ilustración central).

Hay dos aspectos de nuestros resultados que merecen ser resaltados. En primer lugar, a nivel del mecanismo de acción, de forma coherente con lo indicado por estudios previos, nuestros resultados confirmaron el concepto de que el enriquecimiento de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos que se produce como consecuencia de un consumo sostenido de los correspondientes alimentos de origen, podría ser beneficioso en caso de un IM, al mejorar el pronóstico de supervivencia y de función CV a largo plazo. Este resultado reforzó la hipótesis de que varios de los ácidos grasos omega-3 de la dieta tienen un efecto de tipo precondicionamiento en el corazón. En segundo lugar, a nivel nutricional, exploramos también el ALA, que es el ácido graso omega-3 de origen vegetal, como ácido graso de interés. En estudios anteriores se ha investigado en gran parte el papel de los ácidos grasos omega-3 aportados por el pescado azul y los aceites de pescado en la cardioprotección. En cambio, hasta la fecha, se ha prestado mucha menos atención a la investigación clínica sobre el ALA. Esta cuestión es importante, dado el bajo consumo habitual de pescado en la mayoría de las sociedades occidentales y la insostenibilidad de la pesca.

EPA, UN ÁCIDO GRASO OMEGA-3 PROCEDENTE DE ALIMENTOS DE ORIGEN MARINO, Y RESULTADOS CLÍNICOS. Nuestros resultados sobre el EPA fueron cohe-

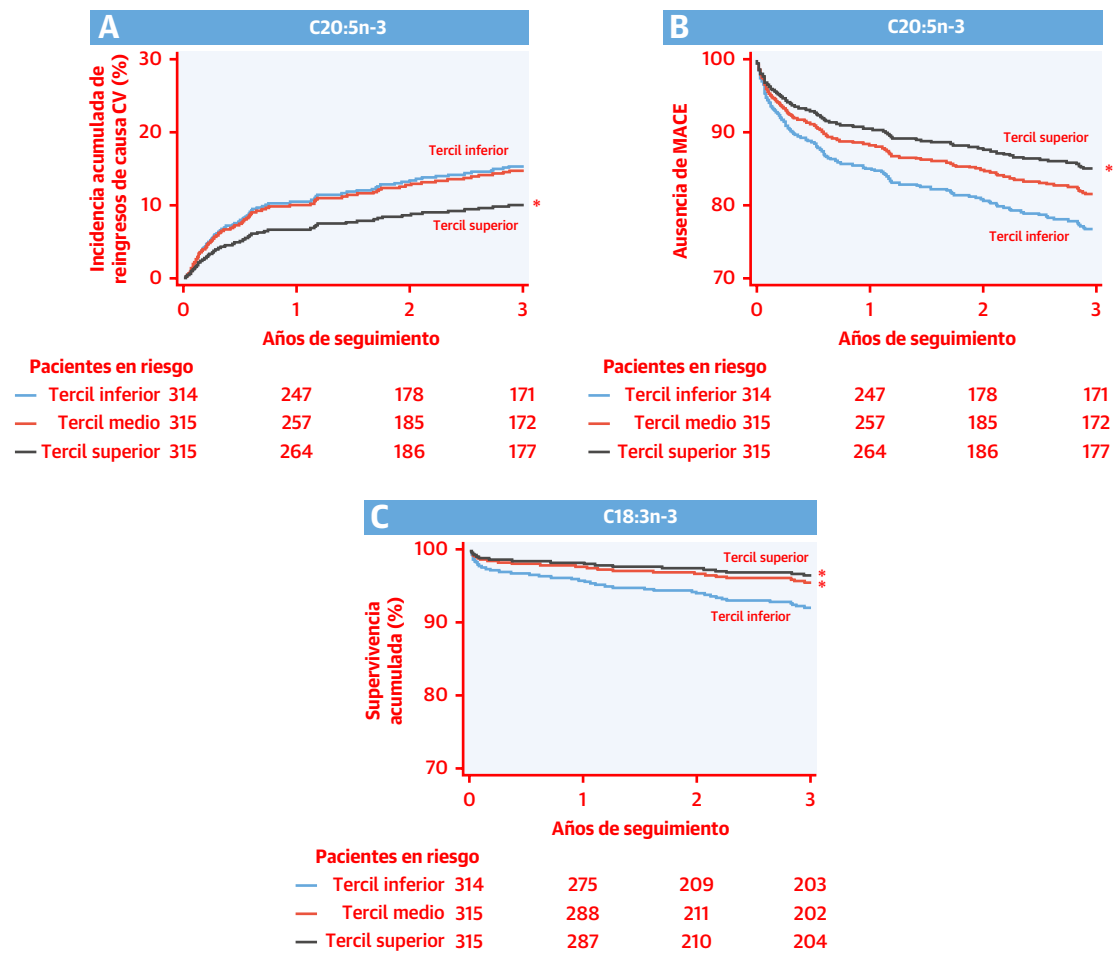
TABLA 3 Valores de HR para determinados ácidos grasos omega-3 en suero en cuanto a las variables de valoración clínicas

Ácido graso	MACE (211 sí/723 no)	Mortalidad por cualquier causa (108 muertos/836 vivos)	Reingreso por causa CV (130 sí/814 no)
C20:5n-3 (EPA)			
Modelo 1	0,84 (0,71-1,00)	0,90 (0,72-1,12)	0,80 (0,65-0,99)
Modelo 2	0,76 (0,62-0,94)	0,88 (0,65-1,18)	0,74 (0,58-0,95)
Modelo 3	0,77 (0,62-0,96)	0,91 (0,68-1,22)	—
C18:3n-3 (ALA)			
Modelo 1	—	—	—
Modelo 2	—	—	—
Modelo 3	0,81 (0,64-1,03)	0,65 (0,44-0,96)	—

Los valores corresponden a HR (IC del 95%). Todos los valores de HR corresponden a un cambio de 1 desviación estándar en el ácido graso indicado. Modelo 1, modelo de regresión de Cox univariante. Modelo 2, modelo de regresión de Cox multivariante, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio, hemoglobina, filtración glomerular estimada, triglicéridos, colesterol total, clase de Killip-Kimball III o IV y fracción de eyección ventricular izquierda. Para los criterios de valoración relativos a la mortalidad, elaboramos un tercer modelo (modelo 3); con ajustes adicionales para C18:3n-3 y C20:4n-6.

ALA = ácido alfa-linolénico; EPA = ácido eicosapentaenoico; HR = hazard ratio; PC = fosfatidilcolina; otras abreviaturas como en la tabla 2.

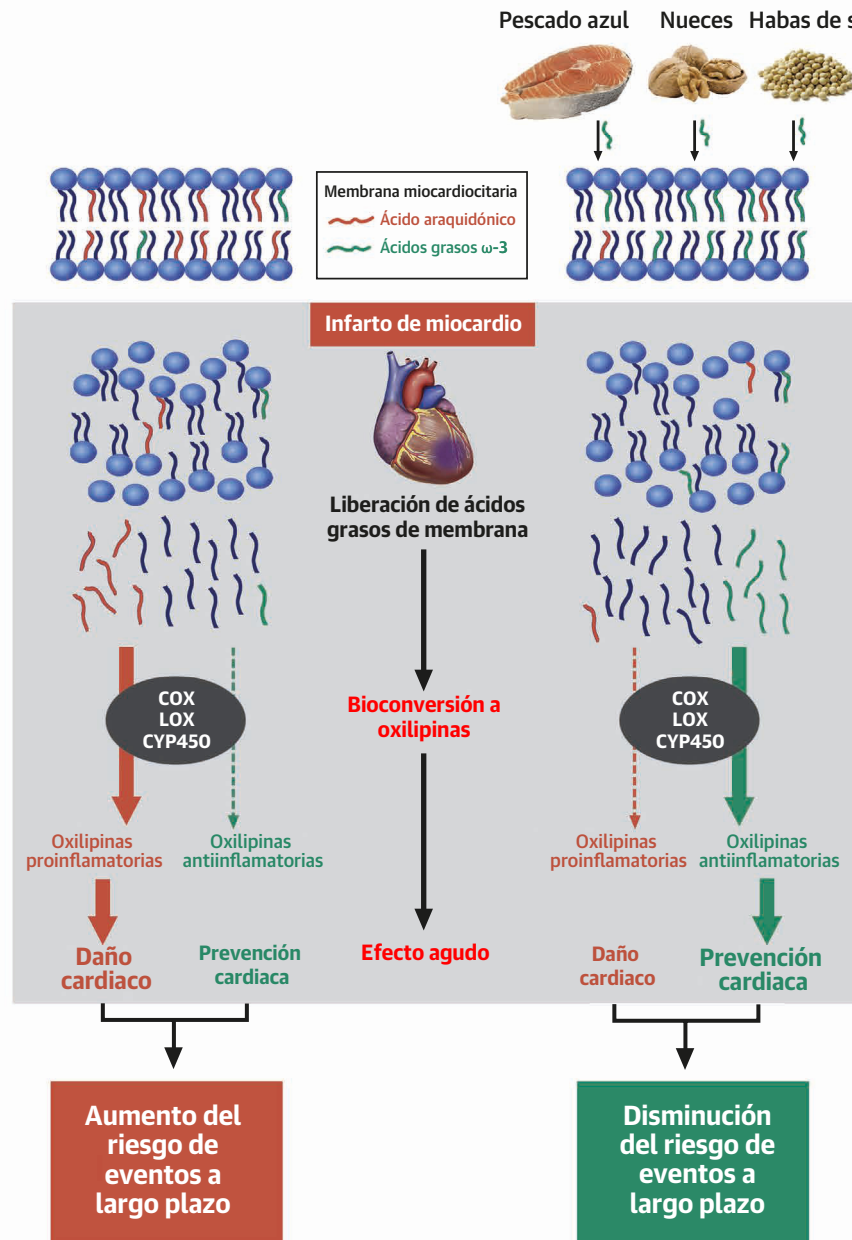
FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier ajustadas que muestran algunas de las relaciones entre los terciles de ácidos grasos en el momento del IAMCEST y la incidencia de eventos de las variables de valoración



(A) Ácido eicosapentaenoico (EPA) y reingreso en el hospital por causas cardiovasculares (CV); (B) EPA y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE); (C) ácido alfa-linolénico (ALA) y mortalidad por cualquier causa. Los modelos se ajustaron para las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, hemoglobina, filtración glomerular estimada, triglicéridos, colesterol total, clase de Killip-Kimball III o IV y fracción de eyección ventricular izquierda. En los modelos B y C, se incluyeron ajustes recíprocos para los 3 ácidos grasos examinados (EPA, ALA y ácido araquidónico). *Significativamente diferente del tercil más bajo. IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

rentes con los de un estudio previo sobre el tema, llevado a cabo en pacientes japoneses con IM, a los que se practicó una ICP primaria. Ese estudio puso de manifiesto que la proporción de EPA en los ácidos grasos totales del suero en el momento del ingreso hospitalario se asociaba de forma inversa con la incidencia de MACE a largo plazo (13). Se observó un resultado similar, aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,079$), en los pacientes japoneses a los que se practicó una ICP electiva debido a una angina de pecho (18). A diferencia de lo indicado por estos estudios, analizamos los fosfolípidos del suero en vez del suero total. Nuestro enfoque se basó en 2 observaciones. En primer lugar, en comparación con el suero total (o el plasma), los fosfolípidos del suero reflejan con mayor exactitud el consumo a largo plazo tanto de ácidos

grasos poliinsaturados esenciales (C18:2n-6 [ácido linoleico] y ALA) como de ácidos grasos poliinsaturados que se sintetizan de forma endógena a un ritmo lento (es decir, el EPA). En cambio, el suero total (o el plasma) es un marcador efectivo del estado de los ácidos grasos poliinsaturados a corto plazo (11). Además, la proporción de EPA en los fosfolípidos del plasma es un biomarcador adecuado del consumo de alimentos de origen marino a largo plazo (19). Esto explica por qué los fosfolípidos del plasma se han usado repetidamente en grandes estudios epidemiológicos que han evaluado los efectos de los ácidos grasos omega-3 en la salud CV, como el estudio *Cardiovascular Health Study* (20), el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities* (21) y el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (22). En segundo lugar, utiliza-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismo de cardioprotección sugerido de los ácidos grasos omega-3Consumo bajo de ω -3Consumo alto de ω -3

Lázaro, I. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2089-97.

Cuando el consumo alimentario de ácidos grasos omega-3 es bajo, los fosfolípidos de las membranas de los miocardiocitos contienen una proporción elevada del ácido graso omega-6 ácido araquidónico. Un consumo mantenido de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 (es decir, pescado azul, nueces o productos de soja) produce un enriquecimiento de estos ácidos grasos en las membranas de los miocardiocitos, desplazando en parte al ácido araquidónico. Cuando se produce un infarto, la isquemia cardíaca desencadena una separación de los ácidos grasos de las membranas miocardiocitarias. Los ácidos grasos liberados pueden ser convertidos en mediadores lipídicos (oxilipinas) por la acción de la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa y el citocromo P450. El ácido araquidónico liberado genera eicosanoides proinflamatorios que amplifican el daño isquémico del miocardio. En cambio, los ácidos grasos omega-3 liberados son convertidos en eicosanoides antiinflamatorios, y ello limita el daño miocárdico asociado a la isquemia. Esto se traduce en una disminución del riesgo de eventos cardíacos a largo plazo. ω -3, omega-3; COX, ciclooxigenasa; LOX, lipooxigenasa; CYP450, citocromo P450.

mos el EPA circulante como indicador indirecto de grado de presencia de EPA en las membranas de los miocardiocitos, que se encuentra en su práctica totalidad en los fosfolípidos. Así pues, en ausencia de hematíes disponibles (que son el mejor indicador circulante indirecto [23]), cuando tan solo se dispone de plasma, sería preferible determinar los niveles de ácidos grasos en las fracciones fosfolípídicas, en vez de en el plasma completo, para obtener una mejor evaluación de la composición de ácidos grasos en los tejidos.

El concepto de que el EPA circulante pudiera estar relacionado con un mejor pronóstico tras el IM solamente se ha investigado en poblaciones de Japón y España, 2 países en los que hay unas tasas bajas paradójicas de EC mortal (24) a pesar de la elevada prevalencia de factores de riesgo CV (25,26). Las tasas de EC mortal inferiores a las predichas en estos países podrían ser atribuibles, en parte, a factores alimentarios regionales. Esta hipótesis se vio respaldada por el hecho de que los inmigrantes japoneses a Estados Unidos mostraron un aumento de la mortalidad por EC tras haber adoptado los hábitos alimentarios locales (27). Una característica común de la dieta japonesa y española que podría explicar en parte esta paradoja es el elevado consumo alimentario de EPA (28). Esta observación aportó una evidencia indicativa de que el consumo de alimentos de origen marino, que es una modificación del estilo de vida sencilla y fácil de aplicar, podría ser útil para reducir la carga cada vez mayor del tratamiento después de un IAMCEST (29).

ALA, EL ÁCIDO GRASO OMEGA-3 DE ORIGEN VEGETAL, Y RESULTADOS CLÍNICOS. Además del EPA procedente del pescado, pusimos de manifiesto también un efecto beneficioso del ALA, un ácido graso omega-3 barato y fácilmente accesible a partir de orígenes vegetales, principalmente linaza, nueces, productos de soja y aceite de colza. A diferencia de lo que ocurre con el ácido graso omega-3 de alimentos de origen marino, de cadena más larga, no hay estudios observacionales que hayan relacionado el ALA con el pronóstico en los pacientes que sobreviven a un IAMCEST. Sin embargo, un metanálisis llevado a cabo en 19 estudios de cohorte indicó que el ALA de los fosfolípidos del plasma mostraba una asociación inversa con la EC mortal (riesgo relativo [RR]: 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,97) (30). Sin embargo, dado que la mayor parte de las cohortes eran de Estados Unidos, un país caracterizado por un bajo consumo de pescado (28), continúa existiendo controversia respecto a la cuestión de si el ALA sería cardioprotector en un contexto caracterizado por un consumo elevado de pescado. En el presente estudio, observamos una tendencia a una asociación entre el ALA y un riesgo inferior de MACE incidentes ($p = 0,093$) y una asociación significativa entre el ALA y la mortalidad por cualquier causa, que fue la única variable de va-

loración que, de hecho, no mostró relación con el EPA. Así pues, hemos aportado una evidencia que indica que el ALA podría tener un efecto protector, aun cuando la dieta de base tenga un contenido elevado de ácidos grasos omega-3 procedentes de animales de origen marino, un concepto que fue sugerido en un artículo anterior basado en una población con un riesgo vascular alto pero sin enfermedad CV (14). Este resultado respalda la idea de que los ácidos grasos omega-3 procedentes de alimentos de origen marino o de origen vegetal actúan de forma concertada en la prevención.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los puntos fuertes del presente estudio son la caracterización clínica precisa de los participantes, el tamaño muestral amplio y el seguimiento a largo plazo. Además, utilizamos biomarcadores objetivos basados en lipidómica que son indicativos del consumo de ácidos grasos en la dieta a largo plazo. Ello nos permitió obviar los inconvenientes de los datos de alimentación aportados por los propios participantes, evaluados con métodos de registro en tiempo real (es decir, diarios de alimentación) o con métodos de recuerdo (es decir, cuestionarios de frecuencia alimentaria) ampliamente utilizados en la epidemiología nutricional (11). Nuestro estudio tiene también varias limitaciones. En primer lugar, fue un estudio de carácter observacional; en consecuencia, no pudimos determinar si el consumo de EPA y de ALA en la dieta antes de un IAMCEST mejora realmente el pronóstico a largo plazo. Esta cuestión tan solo podría esclarecerse en un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en el que se utilizara una intervención nutricional antes de la aparición del IAMCEST. En segundo lugar, los ácidos grasos de la PC del suero no reflejan el consumo a largo plazo de manera tan exacta como lo hacen los ácidos grasos que se encuentran en el tejido adiposo o en los hematíes. Por último, no se dispuso de datos sobre el consumo alimentario distinto del de ácidos grasos y algunos posibles factores de confusión, como la posición socioeconómica, el nivel de estudios y los tratamientos farmacológicos en la situación inicial y durante el seguimiento; por consiguiente, no pudimos descartar la posibilidad de que haya variables relacionadas con la salud que puedan variar de manera asociada a los ácidos grasos omega-3 que puedan haber influido en las variables de valoración estudiadas.

CONCLUSIONES

Observamos que los niveles elevados de EPA y de ALA en la PC del suero en el momento del IAMCEST se asociaban a un menor riesgo de resultados clínicos adversos incidentes durante un seguimiento a largo plazo. Nuestros resultados respaldan el concepto de que, en los pacientes cardiopatas o en los pacientes con factores de riesgo CV,

el consumo de alimentos de origen marino o vegetal con ácidos grasos omega-3 podría ser útil como estrategia integrada para mejorar la calidad de vida y la esperanza de vida en caso de que sufran un IM. Estos resultados podrían explicar también, en parte, la observación paradójica de que los países en los que es habitual un consumo elevado de alimentos de origen marino, como Japón y España, las tasas de mortalidad por EC sean más bajas, a pesar de una prevalencia elevada de factores de riesgo CV.

AGRADECIMIENTOS Damos las gracias a los médicos y enfermeras de la Unidad Coronaria del Hospital Germans Trias i Pujol por su asistencia continua y dedicada de los pacientes con IAMCEST y su obtención cuidadosa de los datos clínicos y biológicos. CIBEROBN y CIBERCV son iniciativas del Instituto de Salud Carlos III, España.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Aleix Sala-Vila, Hospital del Mar Medical Research Institute -

IMIM, Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España. Correo electrónico: asala3@imim.es. O Dr. Antoni Bayés-Genís, Heart Institute, HUGTiP, c/Canyet S/N, 08916 Badalona, Barcelona, España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com. Twitter: @GTRcerca.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE

LOS PACIENTES: En los pacientes con un IM agudo, los niveles superiores de EPA y ALA en sangre, que reflejan el consumo alimentario de ácidos grasos omega-3, se asocia a un pronóstico más favorable.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para establecer abordajes alimentarios para optimizar el consumo de EPA y ALA en los individuos con un riesgo de sufrir un IM agudo, así como en los que han sobrevivido a un IM.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–88.
2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post myocardial infarction patients; nationwide real world data demonstrate the importance of a long term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163–70.
3. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, et al., American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e35–47.
4. Owen AJ, Peter-Przyborowska BA, Hoy AJ, McLennan PL. Dietary fish oil dose-and time-response effects on cardiac phospholipid fatty acid composition. *Lipids* 2004;39:955–61.
5. McLennan PL. Cardiac physiology and clinical efficacy of dietary fish oil clarified through cellular mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1333–56.
6. Jenkins CM, Cedars A, Gross RW. Eicosanoid signalling pathways in the heart. *Cardiovasc Res* 2009;82:240–9.
7. Otsuji S, Shibata N, Hirota H, Akagami H, Wada A. Highly purified eicosapentaenoic acid attenuates tissue damage in experimental myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1993;57:335–43.
8. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002;105:230–8.
9. Zeghichi-Hamri S, de Lorgeril M, Salen P, et al. Protective effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury in rats. *Nutr Res* 2010;30:849–57.
10. Lescano de Souza Junior A, Mancini Filho J, Pavan Torres R, Irigoyen MC, Curi R. Pretreatment with fish oil attenuates heart ischaemia consequences in rats. *Exp Physiol* 2017;102:1459–73.
11. 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;47:348–80.
12. Sala-Vila A, Fernández-Jiménez R, Pizarro G, et al. Nutritional preconditioning by marine omega-3 fatty acids in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A METOCARD-CNIC trial substudy. *Int J Cardiol* 2017;228: 828–33.
13. Ueeda M, Doumei T, Takaya Y, et al. Association of serum levels of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid with prevalence of major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2011;26:145–52.
14. Sala-Vila A, Guasch-Ferré M, Hu FB, et al., PREDIMED Investigators. 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:e002543.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
16. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
17. Burdge GC, Wright P, Jones AE, Wootton SA. A method for separation of phosphatidylcholine, triacylglycerol, non-esterified fatty acids and cholesterol esters from plasma by solid-phase extraction. *Br J Nutr* 2000;84:781–7.
18. Domei T, Yokoi H, Kuramitsu S, et al. Ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids and the incidence of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2012;76:423–9.
19. 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;89:331–46.
20. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:319–25.
21. Gronroos NN, Chamberlain AM, Folsom AR, et al. Fish, fish-derived n-3 fatty acids, and risk of incident atrial fibrillation in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One* 2012; 7:e36686.
22. Anderson JS, Nettleton JA, Herrington DM, Johnson WC, Tsai MY, Siscovick D. Relation of omega-3 fatty acid and dietary fish intake with

brachial artery flow-mediated vasodilation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1204-13.

23. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004;110:1645-9. Erratum in: *Circulation* 2004;110:3156.

24. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137: e67-492. Erratum in: *Circulation* 2018; 137:e493.

25. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al., ERICE Cooperative Group. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analy-

sis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:1030-40.

26. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:278-86.

27. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:239-43.

28. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, et al., Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272. Erratum in: *BMJ* 2015;350: h1702.

29. Kotseva K, Gertler L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1150-7.

30. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al., Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCe). ω -3 Polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern Med* 2016;176:1155-66. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2016;176:1727-8. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2019;179:457.

PALABRAS CLAVE ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico, MACE

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y una figura complementaria en la versión *online* de este artículo.