

Ácidos grasos omega-3

Omega-3 fatty acids

Dr. Gerardo Damián Elikir¹

¹Médico especialista en Clínica médica y certificado en Hipertensión arterial; experto en Lípidos por la Sociedad Argentina de Lípidos; miembro de la Sociedad Europea de Aterosclerosis y de la Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar; expresidente de la Sociedad Argentina de Lípidos; exdirector del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¿QUÉ SON LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3, DÓNDE LOS ENCONTRAMOS Y CUÁL ES LA INGESTA RECOMENDADA?

Los ácidos grasos omega-3 (AG omega-3) son una clase de ácidos grasos poliinsaturados esenciales, lo que implica que el organismo humano no puede sintetizarlos endógenamente en cantidades suficientes, y, por lo tanto, deben obtenerse a través de la dieta o la suplementación. Los tres principales AG omega-3 de interés nutricional y clínico son el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).

El ALA es un omega-3 de cadena corta presente, principalmente, en fuentes vegetales, como las semillas de lino y chía, las nueces y ciertos aceites vegetales (canola, soja). Si bien el ALA puede convertirse en EPA y DHA en el organismo, la eficiencia de esta conversión es limitada y variable entre individuos, ya que está influenciada por factores genéticos así como por la edad y el estado nutricional, por lo que no siempre garantiza niveles óptimos de EPA y DHA.

El EPA y el DHA son los AG omega-3 de cadena larga, con mayor relevancia fisiológica en el contexto cardiovascular y neurológico. Su principal fuente dietética son los pescados grasos de aguas frías (salmón, caballa, arenque, sardinas, atún). También se encuentran concentrados en suplementos de aceite de pescado, aceite de krill y en formulaciones farmacéuticas purificadas, como el icosapenteno de etilo, con alta concentración de EPA.

El interés en los AG omega-3 surgió de observaciones epidemiológicas en poblaciones con alto consumo de pescado, como los inuit, quienes presentaban una baja incidencia de enfermedades cardiovasculares, a pesar de una dieta rica en grasas, lo que sugería propiedades cardioprotectoras. La investigación posterior se ha enfocado en los diferentes tipos de AG omega-3 y sus efectos específicos en la salud cardiovascular.

Las recomendaciones de ingesta de AG omega-3 para la población general buscan asegurar un aporte mínimo para la salud. La Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), en su *Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos*, recomienda el consumo de pescados (preferentemente grasos) dos o más veces por semana. La *European Society of Cardiology (ESC)* sugiere un consumo de EPA y DHA combinados de al menos 250-500 mg diarios. En individuos con riesgo cardiovascular elevado, hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular establecida, se consideran dosis terapéuticas mayores, particularmente de EPA.

¿QUÉ EFECTO TIENEN LOS AG OMEGA-3 SOBRE LOS LÍPIDOS?

Los AG omega-3, sobre todo el EPA, ejercen efectos hipolipemiantes significativos, particularmente en la reducción de los niveles de triglicéridos (TG). Estudios clínicos han demostrado que dosis de 2 a 4 g/día de AG omega-3 pueden reducir los TG entre un 20 y un 50%, con un efecto más pronunciado

en pacientes con niveles de TG más elevados. Este efecto se logra a través de la modulación del metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG, lo que incluye:

- Disminución de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): el EPA inhibe enzimas claves en la síntesis de TG hepáticos, reduciendo la producción y secreción de VLDL, las principales portadoras de TG en la sangre.
- Aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL): el EPA estimula esta enzima endotelial que hidroliza los TG en VLDL y quilomicrones, facilitando la liberación de ácidos grasos para su captación y metabolismo tisular.
- Modulación de la expresión génica: los AG omega-3 influyen en la expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico, favoreciendo un perfil más ateroprotector.

Ensayos clínicos como el MARINE (con 4 g/día de icosapento de etilo en hipertrigliceridemia grave) y el ANCHOR (en pacientes con TG elevados tratados con estatinas) confirmaron la eficacia del EPA en la reducción de los TG. Además de su efecto sobre los niveles de TG, los AG omega-3 pueden modular el metabolismo del colesterol, reduciendo partículas lipoproteicas remanentes que contribuyen a la aterogénesis. Es crucial distinguir los efectos del EPA puro de las mezclas EPA/DHA. El EPA reduce uniformemente los TG con un impacto neutro o mínimo en el colesterol LDL, mientras que algunas formulaciones combinadas han mostrado incrementos en el colesterol LDL (ensayo EVOLVE), lo que es fundamental para considerar las implicancias clínicas de diferentes suplementos de omega-3. De todas maneras, aunque el DHA ha sido asociado con un ligero aumento del colesterol LDL, la evidencia sugiere que este incremento ocurre en partículas más grandes y menos aterogénicas, lo que podría atenuar su impacto negativo.

¿Y SOBRE LA INFLAMACIÓN?

El EPA y el DHA poseen potentes propiedades antiinflamatorias, contribuyendo a sus efectos beneficiosos en la salud cardiovascular y otras

condiciones inflamatorias crónicas. Modulan la respuesta inflamatoria a través de diversas vías, incluyendo cambios en la composición de fosfolípidos de membrana y la producción de mediadores lipídicos con actividad antiinflamatoria, como resolvinas, protectinas y maresinas. Estos compuestos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados desempeñan un papel importante en la resolución de la inflamación: limitan la infiltración de células inflamatorias, reducen la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y promueven la resolución de la inflamación. También, disminuyen la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), un regulador clave de la respuesta inflamatoria.

Además, los AG omega-3 compiten con el ácido araquidónico (omega-6 proinflamatorio) por las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), disminuyendo la producción de eicosanoides proinflamatorios (prostaglandinas serie 2, leucotrienos serie 4).

Los efectos antiinflamatorios de los AG omega-3, particularmente del EPA, podrían contribuir a la reducción del riesgo cardiovascular, como sugieren análisis *post-hoc* del estudio REDUCE-IT. La inflamación crónica es clave en la aterosclerosis, desde la formación de la placa hasta su ruptura. Al reducir la inflamación vascular, el EPA podría estabilizar las placas y disminuir eventos cardiovasculares.

A diferencia de los antiinflamatorios tradicionales, que suprimen la respuesta inmunitaria de forma general, los AG omega-3 tienden a promover una resolución más fisiológica de la inflamación, lo que podría ser ventajoso a largo plazo, con implicaciones en enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide y otras patologías inflamatorias crónicas.

Finalmente, debemos mencionar las conclusiones de estudios recientes que han demostrado que el EPA en dosis elevadas puede reducir biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, lo que sugiere un papel en la estabilización de las placas ateroscleróticas. Esta acción podría explicar, al menos en parte, los beneficios cardiovasculares observados en ensayos clínicos.

¿QUÉ EVIDENCIA HAY SOBRE LOS AG OMEGA-3 Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR? ¿ES IMPORTANTE LA DOSIS O EL TIPO DE AG?

La evidencia que vincula los AG omega-3 con la reducción del riesgo cardiovascular es compleja y ha evolucionado a lo largo del tiempo. Inicialmente, estudios observacionales sugirieron una asociación entre un mayor consumo de pescado y una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los ensayos clínicos que investigaron la suplementación con AG omega-3 mostraron resultados heterogéneos.

Esta heterogeneidad podría deberse a diferencias en poblaciones, dosis y tipos de AG omega-3 (EPA, DHA o combinaciones), duración del seguimiento y criterios de valoración. En general, dosis más elevadas y formulaciones con mayor concentración de EPA parecen tener mayor impacto en el riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia.

En este contexto, es relevante destacar el estudio JELIS. Este estudio aleatorizado y abierto investigó el efecto del EPA en pacientes japoneses con hipercolesterolemia, comparando el tratamiento con una estatina más 1.8 gramos diarios de EPA frente a la monoterapia con estatina. Los resultados demostraron una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores en el grupo que recibió EPA adicional, lo que sugirió un beneficio del EPA en la prevención secundaria en esta población, incluso en el contexto del tratamiento con estatinas. El JELIS fue uno de los primeros estudios en señalar el potencial específico del EPA en la reducción del riesgo cardiovascular.

Posteriormente, el estudio REDUCE-IT, que utilizó una formulación de icosapenteno de etilo (EPA puro) a una dosis de 4 gramos diarios, demostró una reducción aún más pronunciada (-25%) del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes que persistían con dislipidemia residual a pesar del tratamiento con estatinas. Si bien el JELIS se centró en una población con hipercolesterolemia y utilizó una dosis de EPA menor que la del REDUCE-IT, sus hallazgos fueron concordantes con la hipótesis de que el EPA podría tener efectos cardioprotectores

que van más allá de la simple reducción de los triglicéridos.

Este hallazgo del REDUCE-IT subraya la importancia tanto de la dosis como del tipo de AG omega-3 en la modulación del riesgo cardiovascular. La alta dosis de EPA utilizada en este ensayo parece ser crucial para lograr un beneficio clínico significativo en esta población de alto riesgo, lo que sugiere que el EPA puro podría ser el principal responsable de los efectos observados. En contraste, otros ensayos que utilizaron dosis más bajas o combinaciones de EPA y DHA, como el estudio STRENGTH, no lograron demostrar beneficios cardiovasculares significativos, hecho que resalta la necesidad de considerar la farmacología específica de los diferentes AG omega-3 y la importancia de utilizar dosis adecuadas basadas en la evidencia clínica.

En conclusión, la evidencia actual, que incluye los hallazgos homogéneos del estudio JELIS y del más reciente y contundente REDUCE-IT, sugiere que el EPA, en dosis adecuadas, tiene un papel importante en la reducción del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con dislipidemia residual tratados con estatinas. La evidencia con mezclas de EPA y DHA es menos concluyente. Por lo tanto, al considerar la suplementación con omega-3 para la prevención cardiovascular, es fundamental tener en cuenta tanto el tipo específico de ácido graso como la dosis utilizada en los ensayos clínicos que han demostrado un beneficio. Los suplementos de aceite de pescado de venta libre varían en su contenido de EPA y DHA, y su eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular en poblaciones similares no está tan sólidamente establecida.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES ACTUALES DEL ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR?

Las indicaciones actuales para el uso del EPA en la prevención cardiovascular están evolucionando con la acumulación de evidencia clínica. En la citada *Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos* de la Sociedad Argentina de Lípidos, se menciona que los AG omega-3 pueden ser una opción terapéutica

para pacientes con hipertrigliceridemia significativa como complemento a las modificaciones del estilo de vida y en combinación con otros fármacos hipolipemiantes. Y tanto las guías de la ESC/EAS como la *National Lipid Association* (NLA) reconocen el beneficio del icosapento de etilo en pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia persistente, a pesar del tratamiento con estatinas.

A partir de la evidencia de los estudios y las interpretaciones de las principales sociedades médicas, las indicaciones actuales de los AG omega-3 son estas:

- Pacientes con hipertrigliceridemia persistente (generalmente ≥ 150 mg/dl o ≥ 200 mg/dl, según las guías), a pesar de la terapia con estatinas y con alto riesgo cardiovascular.
- Prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y dislipidemia residual.
- Pacientes con dislipidemia aterogénica, caracterizada por TG elevados, HDL bajo y, a menudo, colesterol LDL elevado o partículas pequeñas y densas de LDL.

PALABRAS FINALES

En conclusión, el EPA, en su forma farmacéutica purificada y a dosis adecuadas, se ha convertido en una herramienta terapéutica importante en la prevención cardiovascular, particularmente en pacientes con alto riesgo y que persisten con hipertrigliceridemia, a pesar del tratamiento con estatinas. Su uso debe considerarse como parte de una estrategia integral de manejo del riesgo cardiovascular, que incluye la adopción de un estilo de vida saludable y la optimización de la terapia con estatinas.