

Utilización clínica de los ácidos omega-3

Clinical benefits of omega 3 fatty acids

Dr. Ariel Kraselnik¹, Dr. Alfredo Lozada²

¹ Médico, Unidad Metabólica, Sección Lípidos, Hospital Universitario de la Fundación Favaloro; staff consultorios de Cardiología, Instituto de Investigaciones Metabólicas; Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ² Médico, Clínica de Lípidos, Universidad Austral; Fleni, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El interés en los ácidos grasos omega-3 (AG n-3) comenzó a partir de la observación de la baja prevalencia de enfermedad cardiovascular en poblaciones esquimales, en cuya dieta abundaban los animales marinos, ricos en estos ácidos grasos. Si bien estas observaciones fueron posteriormente cuestionadas, sirvieron de chispa inicial para el desarrollo exponencial del conocimiento sobre los AG n-3. Sus propiedades hipolipemiantes, antitrombóticas y antiinflamatorias están bien establecidas; sin embargo, sus beneficios clínicos no se han demostrado fehacientemente. Los estudios observacionales y de cohortes tienen resultados incongruentes respecto al consumo de pescado (principal fuente natural de AG n-3), aunque el peso de la información actual se inclina a favor de su consumo moderado para prevenir eventos cardiovasculares. En contraste, los ensayos clínicos con suplementos de AG n-3 son, en su enorme mayoría, negativos. Dos grandes metanálisis publicados en 2018 concluyen en que no existe información suficiente para recomendar el uso sistemático de suplementos de AG n-3, en prevención primaria o secundaria. Con base en la literatura disponible actualmente, podemos afirmar que el aporte de suplementos de AG n-3 en la población general no tiene sustento, y que en pacientes seleccionados de alto riesgo cardiovascular, solo un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego (el recientemente publicado REDUCE-IT) ha demostrado un beneficio definido.

PALABRAS CLAVE: lípidos, ácidos grasos omega-3, prevención primaria, suplementos dietarios, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio

Abstract

The interest in omega 3 fatty acids (AG n-3) began from the observation of the low prevalence of cardiovascular disease in Eskimo populations, whose diet abounds in marine animals, rich in these fatty acids. Although these observations were subsequently questioned, they served as an initial spark for the exponential development of knowledge about AG n-3. Its lipid lowering, antithrombotic and anti-inflammatory properties have been well established in basic research. However, its clinical benefits are questioned. Observational and cohort studies have inconsistent results regarding fish consumption (the main natural source of AG n-3), although the weight of current evidence is in favor of moderate consumption to prevent cardiovascular events. In contrast, clinical trials with AG n-3 supplements are mostly negative. Two large meta-analysis published in 2018 conclude that there is insufficient evidence to recommend the systematic use of AG n-3 supplements, whether in primary or secondary prevention. With the evidence currently available, we can say that the supplementation of AG n-3 in the general population has no support, and that in selected patients with high cardiovascular risk, only one randomized double-blind clinical trial (the recently published REDUCE-IT) has been positive.

KEYWORDS: lipids, omega-3 fatty acids, primary prevention, dietary supplements, cerebrovascular stroke, myocardial infarction

Recibido en agosto de 2019 – Aceptado en agosto de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Alfredo Lozada e-mail: alozada@cas.austral.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos omega-3 (AG n-3) más importantes son tres AG diferentes: alfa-linolénico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Los animales no pueden sintetizar estos AG, y solo se obtienen a través de la dieta. Las

principales fuentes naturales son los alimentos marinos (pescados, mariscos y microalgas), que contienen EPA y DHA preformado, las formas bioactivas de los omega-3.

El interés por los AG n-3 comenzó ante la observación de la baja prevalencia de enfermedad

coronaria en grupos geográficos con alto consumo de grasas de animales marinos. Uno de ellos eran los esquimales, cuya dieta tradicional era rica en grasa de ballena y de foca. Se postuló la hipótesis de que esta grasa, rica en AG *n*-3 que provenían de la cadena alimentaria (krill, plancton y algas, peces y finalmente focas y ballenas), era la responsable de su efecto cardioprotector.

Todo comenzó con 3 investigadores daneses, que en 1970 realizaron un viaje a Groenlandia, y estudiaron durante varios años el consumo de los AG *n*-3. Uno de los investigadores más importantes del tema fue Jorn Dyeberg. Sus resultados desencadenaron la realización de ensayos clínicos y de cohortes, que permitieron que el conocimiento sobre el impacto de los AG *n*-3 en la salud humana haya crecido muchísimo.

Posteriormente a las investigaciones de Dyeberg y sus colegas, comenzaron a realizarse estudios observacionales, enfocados en el consumo de pescado de distintas poblaciones. En algunas de estas cohortes, como por ejemplo la de los empleados de *Standard Electric*, se observó menor frecuencia de enfermedad coronaria en los terciles con mayor consumo de pescado.

Luego comenzaron los estudios con suplementos de AG *n*-3, inicialmente dirigidos a aquellos que no consumían pescado. Se estudiaron múltiples combinaciones y dosis diferentes de los distintos AG *n*-3, con resultados en general negativos. Recientemente, surgieron los etilésteres de uno solo de ellos como EPA o DHA, lo cual presenta como ventaja excluir a los AG saturados, presentes en el aceite de pescado, y así evitar el aumento de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Si bien en general los resultados de los estudios observacionales son favorables al consumo moderado de pescado, esto no ha podido ser reproducido en los ensayos clínicos con suplementos de AG *n*-3. Dos grandes metanálisis recientes no evidenciaron beneficios cardiovasculares (CV) significativos en ningún criterio de valoración, ni siquiera en subgrupos de mayor riesgo como diabéticos o pacientes con enfermedad CV establecida. El REDUCE-IT, estudio que evaluó altas dosis de EPA purificado en

pacientes de alto riesgo, es el primer y único ensayo aleatorizado y a doble ciego con resultado positivo, y no se encuentra incluido en los metanálisis debido a que es muy reciente (2019). A pesar del resultado favorable de este estudio, es necesario generar más información para poder recomendar con mayor seguridad a los AG *n*-3.

CONSUMO DE PESCADO Y CONTENIDO DE AG *n*-3 EN LA DIETA OCCIDENTAL

El beneficio de los AG *n*-3 se ha observado con suplementos que contienen más de 1 g/día, dosis 5 a 10 veces más alta que el consumo habitual en las dietas en los países occidentales. El consumo de AG *n*-3 en su forma bioactiva (EPA o DHA) depende fundamentalmente de la ingesta de pescado. En la Tabla 1 se detalla el contenido AG *n*-3 por porción de distintos tipos de pescado.

Tabla 1. Contenido de AG *n*-3 según tipo de pescado.¹⁹

Pescado	Cantidad de EPA + DHA (en mg por porción)
Salmón de criadero	1825
Arenque	1712
Atún azul	1279
Arenque moteado	1181
Caballa en lata	1046
Sardinas de lata	835
Atún albacora de lata	733

Se observa que para tener un consumo mayor de 1 g/día de EPA + DHA habría que comer más de 4 porciones semanales de los pescados listados aquí, con alto contenido de AG *n*-3, pero también de otras sustancias no deseables, como grasas saturadas y contaminantes de los océanos, como metales pesados.

RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL VS. ATRIBUIBLE A HIPERTRIGLICERIDEMIA O DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

La dislipidemia aterogénica se caracteriza por elevación de los triglicéridos (TG), disminución

del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), y se acompaña, además, por la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas y de remanentes. Se suele demostrar calculando el valor de colesterol no asociado con HDL (colesterol no HDL), efectuando la determinación de los niveles de apolipoproteína B (apoB), o calculando el índice apoB/apoA. La elevación de los TG es, en general, lo primero que se observa. Este perfil lipídico es típico en los estados de insulinoresistencia, la diabetes y la obesidad.

La dislipidemia aterogénica se acompaña de un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado, lo cual ha sido descrito en múltiples cohortes. Se la llama aterogénica porque las partículas mencionadas tienen justamente mayor capacidad de producir aterosclerosis y, por lo tanto, se acompaña de mayor frecuencia de eventos CV.

OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA O LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

Fibratos

Los derivados del ácido fibrato reducen los niveles de TG plasmáticos en un 30% a 50%, aumentan los valores de HDLc aproximadamente un 15%, y pueden reducir los de LDLc alrededor de un 20%. Su mecanismo principal de acción es el agonismo del factor de transcripción de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)-alfa, que tiene múltiples efectos metabólicos, entre ellos, la disminución de la síntesis de TG, el aumento de la lipólisis y la oxidación de los AG, la estimulación del transporte inverso del colesterol, y el aumento del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).¹

Desde el punto de vista clínico, los principales ensayos sobre fibratos han demostrado reducción significativa de eventos CV, la cual está limitada a los pacientes con dislipidemia aterogénica. Un metanálisis que evaluó los subgrupos de pacientes con dislipidemia aterogénica en 5 ensayos clínicos de fibratos, puso de manifiesto una reducción relativa de eventos CV del 35%. En los pacientes sin este perfil lipídico, el efecto beneficioso de los fibratos se diluye en gran medida.²

Niacina

El ácido nicotínico y sus derivados fueron los primeros agentes utilizados para tratar las dislipidemias. La niacina disminuye los TG en un 20% a 50% y el LDLc en un 5% a 25%, y aumenta el HDLc en 15% a 35%. Actúa mediante la reducción de la síntesis de TG en el hígado, la estimulación de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), la inhibición de la síntesis y secreción de apoB-100 y de VLDL, y el aumento de los niveles de apoA-1 al reducir su catabolismo.³

En estudios iniciales de la década de 1970 y 1980, antes del advenimiento de las estatinas, la niacina demostró reducir los eventos CV. Trabajos más modernos comprobaron un aumento en la tasa de efectos adversos, principalmente gastrointestinales y cutáneos (“*flushing*”), sin un beneficio en los eventos isquémicos. Dos grandes metanálisis recientes no demostraron una reducción significativa de eventos CV de la niacina, ni aun en pacientes de alto riesgo o con enfermedad CV establecida, a pesar de elevar los valores de HDLc aproximadamente en un 21%.^{4,5} Esta falta de efecto, sumada a su mala tolerancia, ha hecho que la niacina pierda casi por completo su lugar dentro de los tratamientos hipolipemiantes.

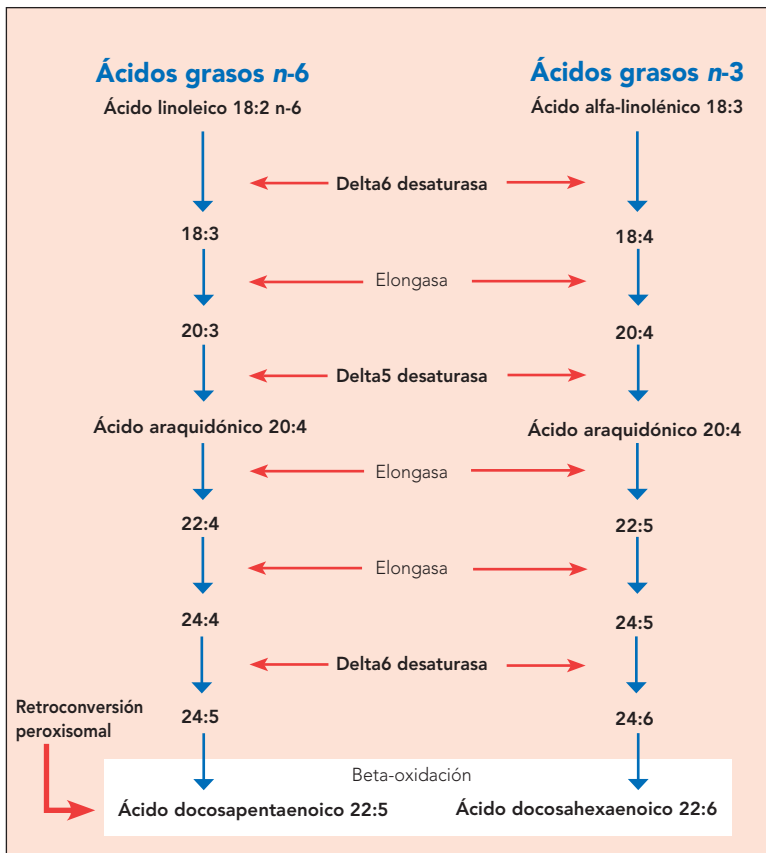
Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) se halla principalmente unida a las HDL. Tiene como función transportar colesterol esterificado de las HDL hacia las VLDL y las LDL, y TG en sentido opuesto. La inhibición farmacológica de la CETP genera aumento de los niveles del HDLc y disminución del LDLc y la apoB. Los estudios sobre inhibidores de la CETP han tenido resultados negativos, excepto el anacetrapib, que en el estudio REVEAL demostró una reducción modesta, del 9%, del punto final combinado CV, a pesar de un aumento del 104% en el HDLc (promedio de 43 mg/dl), y una reducción del colesterol no HDL del 18%.⁶ La reducción de eventos del anacetrapib puede justificarse enteramente por la reducción de la apoB o el colesterol no HDL, lo cual se suma a los datos más recientes que indican que elevar farmacológicamente los niveles de HDLc no tendría un beneficio clínico relevante.⁷

EFFECTOS SOBRE LOS LÍPIDOS Y OTRAS ACCIONES^{8,9}

Tanto los AG *n*-3 como los *n*-6 son llamados AG esenciales, es decir, no pueden sintetizarse *de novo*, y, por lo tanto, deben ser incorporados a través de la alimentación. Una vez ingeridos, sufren procesos enzimáticos que los elongan, generando sus formas bioactivas de cadena larga. El ácido linoleico (AL) es precursor de los AG *n*-6 de cadena larga, y el ALA, precursor de los AG *n*-3 de cadena larga. El metabolismo del AL y del ALA se produce a través de las mismas rutas enzimáticas y, por ende, compiten entre ellos; un elevado consumo de AL generará mayor cantidad de su producto final, el ácido araquidónico, y menos cantidad de EPA y DHA, productos del ALA. Una relación *n*-6:*n*-3 muy desequilibrada es característica de las dietas occidentales (Figura 1).

Figura 1. Metabolización de los precursores de los ácidos grasos (AG) esenciales.



Obsérvese que los AG *n*-6 y AG *n*-3 comparten las enzimas que los elongan hacia sus formas bioactivas y, por lo tanto, su metabolismo es competitivo. A mayor ingesta de precursores *n*-6, habrá menos producción de derivados de *n*-3.

Adaptada de: Valenzuela RB, et al. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. Rev Chil Nutr 38(3):357-367, 2011.

Efectos en el metabolismo lipoproteico

Los AG *n*-3 disminuyen los niveles de TG y partículas aterogénicas, como LDL pequeñas y densas y quilomicrones remanentes, mediante mecanismos de acción diversos, por ejemplo:

- Reducción de las concentraciones plasmáticas de apoC-III, que tiene un efecto inhibitorio sobre la LPL endotelial. Esta enzima es la que hidroliza los TG de las VLDL y de los quilomicrones, por lo tanto los AG *n*-3, al aumentar su actividad en forma indirecta, contribuyen a la depuración de las lipoproteínas ricas en TG.

- Inhibición de la síntesis hepática de VLDL, mediante la inhibición del factor de transcripción SREBP-1c, que controla el proceso de lipogénesis.

- Estimulación de la beta-oxidación a nivel mitocondrial y peroxisomal, por medio de la inducción del factor de transcripción PPAR-alfa.

Efectos cardiovasculares no lipídicos

Una de las características más importantes de los AG *n*-3 son sus propiedades antiinflamatorias. Como ya se dijo, el producto final del AL es el ácido araquidónico, a partir del cual se sintetizan múltiples sustancias proinflamatorias, como el tromboxano A2, el leucotrieno A4 y diversas prostaglandinas. En cambio, a partir del DHA y el EPA se generan sustancias como tromboxanos de la serie 3, prostaciclina y leucotrienos de la serie 5, que tienen efectos antagónicos sobre los derivados proinflamatorios y protrombóticos del ácido araquidónico. Además, los AG *n*-3 tienen otros mecanismos por los cuales son beneficiosos para la salud CV, como la disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias, el aumento de las resolvinas, la modulación de factores de transcripción como el NF-κB y las isoformas de los PPAR, la inhibición

del receptor tipo *Toll-4*, la estabilización de las membranas celulares, la reducción de la activación endotelial y la vasodilatación mediada por óxido nítrico.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y DE COHORTES

Existen resultados incongruentes en los estudios epidemiológicos que relacionan el consumo de AG *n*-3, principalmente a partir de pescado y alimentos marinos, con eventos CV. Las primeras observaciones que despertaron interés fueron las de poblaciones esquimales, en las décadas de 1970 y 1980. Estas etnias presentaban alto consumo de pescado y baja tasa de enfermedad CV, aunque estos datos fueron criticados posteriormente por provenir de estadísticas dudosas, y contrastarse con estudios de imágenes que mostraban similar tasa de aterosclerosis en esquimales que en la población general, e incluso mayor mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV).¹⁰ Conforme fue generándose información a partir de estudios observacionales en diversas poblaciones, comenzaron a aparecer las incongruencias mencionadas. Sin embargo, el peso de la evidencia actual se inclina a favor del consumo moderado de pescado para prevenir eventos CV.

Un estudio ecológico publicado en 1999, que analizó el consumo de pescado en 36 países, puso de manifiesto una relación entre dicho consumo y la reducción significativa en la mortalidad CV y por cualquier causa.¹¹

Un metanálisis más reciente, que incluyó 400 000 pacientes de 19 cohortes, con un seguimiento promedio de 12.8 años, mostró una ligera reducción del riesgo de ACV, particularmente isquémico, en aquellos que consumían pescado una vez por semana, frente a aquellos que lo consumían menos de una vez por mes (RR = 0.86, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.80 a 0.98). Más raciones semanales no cambiaron significativamente la magnitud del efecto.¹²

Otro metanálisis, con 315 000 pacientes de 17 cohortes, mostró una reducción de la mortalidad de causa CV del 16% en consumidores leves de pescado (una vez a la semana) y del 21% en consumidores moderados (2 a 4 veces a la semana), con respecto a

los que consumían 1 a 3 raciones por mes. Consumos mayores (más de 5 veces a la semana) no tuvieron mayor beneficio.¹³

Estos resultados favorables coinciden con los de otros metanálisis de estudios observacionales, que asocian el consumo de pescado con la reducción significativa del riesgo de síndrome coronario agudo¹⁴ e insuficiencia cardíaca.¹⁵ El efecto beneficioso del consumo de pescado puede explicarse, además de por su aporte de AG *n*-3, por reemplazar a alimentos menos saludables, como las carnes rojas y procesadas, vinculadas de forma reiterada con mayor riesgo CV. En un estudio recientemente publicado, con datos de una cohorte de 409 000 pacientes seguidos por 12.6 años, se puso de manifiesto una reducción del 19% en la cardiopatía isquémica, al reemplazar 100 kcal/día de carne roja o procesada por 100 kcal/día de pescado graso (RR = 0.81, IC 95%: 0.69 a 0.95).¹⁶

ENSAYOS CLÍNICOS MÁS RELEVANTES

Para calificar de relevantes a los ensayos es necesario que sean aleatorizados, adecuadamente controlados con placebo, que tengan un *n* mayor de 500 sujetos, una duración mayor de 1 año y una dosis de EPA y DHA de origen marino adecuada. También requieren uniformidad en la definición de los criterios de valoración. Tomando estas consideraciones, la guía 2016 de prevención CV de la *European Society of Cardiology* (ESC) establece que es debatible si existe un efecto protector de los AG *n*-3, mientras que las normativas sobre dislipidemias de la ESC afirman que es necesaria más información para justificar su recomendación.

El estudio GISSI-*Prevenzione* evaluó la eficacia de los AG *n*-3 en 11 323 sobrevivientes de un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente. Mostró una reducción del 10% de los eventos CV mayores en los pacientes tratados con suplementos, en comparación con los controles no tratados, pero este fue un estudio abierto.²⁰

El JELIS fue un estudio en 18 645 pacientes con dislipidemia, de los cuales solo un 20% había tenido un IAM, que mostró una reducción del 19% de eventos coronarios mayores. Este ensayo fue también abierto y no controlado con placebo.²⁰

Se llevaron adelante otros estudios en poblaciones distintas, sin resultados con significación estadística: el GISSI-HF hizo foco en pacientes con insuficiencia cardíaca; el AREDS-2 en pacientes con enfermedades oculares; el SU.FOL.OM3 analizó el aporte de suplementos con folato y vitaminas B; el ALPHA OMEGA con otros AG *n*-3; el OMEGA y el R&P en pacientes coronarios; el DART también analizó la dieta, y por último el ORIGIN evaluó a pacientes diabéticos insulinoirrequerientes.²⁰

La información más reciente la constituyen los estudios ASCEND y REDUCE-IT.

El ASCEND dividió aleatoriamente a 15 000 pacientes diabéticos, sin enfermedad CV establecida, en un grupo AG *n*-3 (460 mg de EPA y 380 mg DHA) y un grupo placebo. En consonancia con los datos previos, no se detectaron diferencias significativas en los eventos CV en los 7.4 años de seguimiento promedio.¹⁷ En 2019 se publicó el REDUCE IT, un estudio aleatorizado y a doble ciego que evaluó el aporte suplementario con 4 g/día de etiléster de EPA vs. placebo en 8179 pacientes en prevención secundaria, tratados con dosis moderada y alta de estatinas, y que fueron seguidos durante 4.9 años.²¹ Este estudio incluyó pacientes con enfermedad CV o diabetes más otro factor de riesgo CV, con valores de TG entre 135 y 499 mg/dl. Durante el seguimiento se observó una reducción del 25% en la mortalidad CV, el IAM y el ACV no fatal, la revascularización coronaria o la angina inestable. Los criterios secundarios de valoración se redujeron un 26%.

En el REDUCE-IT se informaron más eventos adversos relacionados con sangrado y hospitalización por fibrilación/aleteo auricular. Si bien el mayor sangrado ha sido informado en otros estudios con AG *n*-3 (por sus propiedades antiagregantes y anticoagulantes), no se explica la causa del aumento de arritmias en este estudio. Por otro lado, la dosis de 4 g se asoció con niveles séricos de EPA similares a los hallados en el JELIS, que usó 1.8 g, pero en una población japonesa con alto consumo de pescado. Los niveles de EPA plasmáticos, entonces, no parecen justificar estos efectos adversos.

Los estudios metabólicos muestran que los preparados de etiléster de EPA no elevan las LDL, a diferencia de aquellos que contienen DHA, que sí lo

hacen. En el REDUCE-IT se comunicaron similares tasas de eventos en los pacientes con menos o más de 150 mg/dl de TG, lo cual sugiere que existen efectos metabólicos beneficiosos, además de la reducción de los niveles de TG. Están en curso otros dos estudios que evalúan al etiléster de EPA, el RESPECT-EPA y el EVAPORATE, así como otras investigaciones con diferentes combinaciones y dosis de AG *n*-3.

POSIBLES CAUSAS DE LAS DISCORDANCIAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los trabajos, en general, son muy heterogéneos, tanto en el tipo y la dosis de AG *n*-3, como en las poblaciones seleccionadas, los criterios de valoración definidos y la metodología. Algunos de los ensayos tomaron en cuenta criterios de valoración relacionados con insuficiencia cardíaca, otros consideraron eventos CV con más asociación con arritmias, y otros, eventos relacionados con enfermedad coronaria. Tomando estas consideraciones, y otras, se pueden excluir aquellos estudios que no tuvieron significación estadística en los criterios de valoración y los que no eran controlados con placebo. Los ensayos usaron dosis de EPA de 226 a 4000 mg, de DHA de entre 0 y 1700 mg, y diversas combinaciones de ambos.

Los estudios que incluyeron pacientes de alto o muy alto riesgo CV fueron el GISSI-Prevenzione, el GISSI-HF, el REDUCE-IT, el SU.FOL.OM3, el JELIS, el ALPHA OMEGA y el ORIGIN. De todos estos, solo el GISSI-Prevenzione fue significativo o tuvo características de calidad adecuadas.

METANÁLISIS

El metanálisis de mayor calidad sobre suplementos de AG *n*-3, fue publicado por el Grupo de Oxford en 2018, y por lo tanto no incluyó al ensayo REDUCE-IT. Su mayor fortaleza fue contar con datos fuente de casi todos los ensayos, proporcionados por los investigadores principales. Redujo el sesgo al no incluir los estudios que recomendaban también aumentar el consumo de pescado.

Incluyó a 77 917 individuos de 10 ensayos y describió con mucho detalle las dosis y los preparados recibidos, los controles, el diseño, la duración y las características de los participantes. Mejoró también

la calidad al analizar los efectos en subgrupos prespecificados y al describir por separado los grupos según uso de estatinas, niveles de lípidos y antecedentes de enfermedad y de diabetes.

El metanálisis concluyó que los AG *n*-3 no tenían una asociación significativa con eventos coronarios fatales o no fatales ni con eventos vasculares mayores; asimismo, que no existe información suficiente para recomendar su uso actual. Una extensa revisión sistemática y metanálisis Cochrane, publicado en el mismo año, también llegó a las mismas conclusiones.¹⁸

SUBPOBLACIONES MÁS BENEFICIADAS

Como se ha visto en las secciones anteriores, los estudios sobre aporte suplementario con AG *n*-3 son sumamente heterogéneos y, en general, negativos. El REDUCE-IT ha cambiado esto, ya que fue el primer ensayo aleatorizado y a doble ciego en demostrar una ventaja clínica significativa. Las poblaciones más beneficiadas son aquellas de alto riesgo (prevención secundaria, múltiples factores de riesgo). De todas formas, y como ya se ha comentado, es necesaria más información de buena calidad para consolidar la recomendación de los AG *n*-3. Además, en el REDUCE-IT se utilizaron altas dosis de EPA purificado, muy diferente a la composición de los suplementos disponibles actualmente.

RECOMENDACIONES Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Tanto la guía de prevención como la de dislipidemias de la ESC expresan que el efecto cardioprotector de los suplementos de AG *n*-3 es discutido, y que se necesita más información para recomendar su uso. Por otro lado, las guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology* afirman que el aporte de suplementos está probablemente justificado en individuos con enfermedad coronaria previa y en aquellos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. También se recomiendan como opción en pacientes con hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl).

Los recientes metanálisis, el REDUCE-IT y los otros ensayos en curso con altas dosis de AG *n*-3 purificados deberán sumarse a las actualizaciones de las guías existentes de las diferentes sociedades científicas.

CONCLUSIONES

Los AG *n*-3 tienen probados efectos metabólicos positivos para la salud CV, tanto lipídicos (principalmente disminución de los TG) como no lipídicos (antiinflamatorios, antiagregantes, estabilizante de membranas, entre otros). Los estudios observacionales, aun con una importante discordancia, apuntan a que el consumo moderado de pescado, la principal fuente natural de AG *n*-3, se asocia con menos eventos CV. Sin embargo, la naturaleza de estas investigaciones no permite inferir causalidad ni un control total sobre otras variables que, posiblemente, puedan influir en los resultados. Por ejemplo, no queda del todo claro si el consumo de pescado es beneficioso en sí mismo o por reemplazar a otros alimentos menos saludables como las carnes rojas y procesadas.

En contraste con los estudios observacionales, los ensayos clínicos con suplementos de AG *n*-3 son, en su enorme mayoría, negativos. Dos grandes metanálisis publicados en 2018 concluyen en que no existe información suficiente para recomendar el uso sistemático de suplementos de AG *n*-3, en prevención primaria o secundaria. A principios de 2019 se publicó el REDUCE-IT, ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego, con 4 g/día de EPA, con resultados positivos en la reducción de eventos CV. Cabe aclarar que este estudio utilizó una formulación de etiléster de EPA altamente purificado, no disponible actualmente en nuestro país, y no alcanzable en forma práctica con los suplementos disponibles en el mercado ni con la ingesta de pescado.

Teniendo en cuenta los resultados del REDUCE-IT, para tener evidencia grado I-A, sería necesario un nuevo ensayo positivo y un metanálisis que incluyera a dicho ensayo y al REDUCE-IT.

Con la información disponible actualmente, podemos afirmar que el aporte suplementario de AG *n*-3 en la población general no tiene sustento, y que en pacientes seleccionados de alto riesgo CV, solo un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego ha demostrado un beneficio definido. Afortunadamente, se hallan en curso otros dos estudios (EVAPORTE y RESPECT-EPA), que arrojarán más luz sobre esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Current Atherosclerosis Reports* 6(2):148-157, 2004.
2. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 11:125, 2012.
3. Martínez-Ortiz JA, Páez L, von Saalfeld K. Tratamiento de Dislipidemias con Ácido Nicotínico. *Rev Costarric Cardiol* 4(1):23-27, 2002.
4. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, et al. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med* 130(2):173-187, 2017.
5. D'Andrea E, Hey S, Ramirez C, Kesselheim A. Assessment of the Role of Niacin in Managing Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2(4):e192224, 2019
6. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 377(13):1217-1227, 2017.
7. Armitage J, Holmes M, Preiss D. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition for Preventing Cardiovascular Events: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 73(4):477-487, 2019.
8. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 21(9):781-792, 2010.
9. Valenzuela RB, Tapia G, Gonzalez M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr* 38(3):357-367, 2011.
10. Bjerregaard P, Young TK, Hegele RA. Low incidence of cardiovascular disease among the Inuit--what is the evidence? *Atherosclerosis* 166(2):351-357, 2003.
11. Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 28(5):520-529, 1999.
12. Xun P, Qin B, Song Y, Nakamura Y, Kurth T, Yaemsiri S, et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: Accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 66:1199-1207, 2012.
13. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 15:725-737, 2012.
14. Leung Yinko SS, Stark KD, Thanassoulis G, Pilote L. Fish consumption and acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Med* 127:848-857, 2014.
15. Li YH, Zhou CH, Pei HJ, Zhou XL, Li LH, Wu YJ, et al. Fish consumption and incidence of heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Chin Med J (Engl)* 126(5):942-948, 2013.
16. Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, Sweeting M, Wood A, Johansson I, et al. Consumption of Meat, Fish, Dairy Products, and Eggs and Risk of Ischemic Heart Disease. *Circulation* 139(25):2835-2845, 2019.
17. ASCEND Study Collaborative Group, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 379(16):1540-1550, 2018.
18. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003177, 2018.
19. Harris W, et al. Omega 3 Fatty Acids. En: *Clinical Lipidology*. Ballantyne C (ed.), 2ª edición. Filadelfia: Saunders; 2015.
20. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Association of Omega 3 Fatty Acid Supplement use with Cardiovascular Disease Risk. *JAMA Cardiol* 3(3):225-234, 2018.
21. Bhatt D, Steg G, Miller M, Brinton E, Jacobson T, Ketchum S, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.