

Impacto de los ácidos grasos Omega-3 en el riesgo cardiovascular

Impact of Omega-3 fatty acids on cardiovascular risk

330

 Robert Daniel Ortiz Escobar, MD^{1*},  Luisa María Carvajal Castaño, MD²,  Rosalba Elizabeth Moreira Rojas, MD³,  María Eugenia Chimbo Naranjo, MD⁴,
 Carlos Gabriel Pico Arias, MD⁵,  Sofía Belén Quisiguiña Cárdenas, MD⁶,  Lissette Carolina Pico Aldas, MD²,  José Alfonso Albán Tapia, MD⁵,
 Marcela Karina Romero Ortega, MD⁶

¹Hospital General Instituto Ecuatoriano Seguridad Social San Francisco. República del Ecuador.

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. República del Ecuador.

³Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. República del Ecuador.

⁴Centro de Salud Tipo A "Juan Montalvo". República del Ecuador.

⁵Unidad Operativa Tipo C "Centro Histórico". República del Ecuador.

⁶Hospital General Instituto de Seguridad Social Ambato. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Ortiz Escobar Robert Daniel, Hospital General Instituto Ecuatoriano Seguridad Social San Francisco. República del Ecuador.

Teléfono: 0987091259 e-mail: robdan_01@hotmail.com

Received/Recibido: 09/12/2020 Accepted/Aceptado: 10/15/2020 Published/Publicado: 11/20/2020 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4484636>

Resumen

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupan el primer puesto como causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Como resultado, la evaluación y control del riesgo cardiovascular se ha convertido en una parte invariable de la práctica médica cotidiana, representando un componente esencial de la atención integral, especialmente en adultos. El uso de ácidos grasos omega-3 (AGO3) se ha convertido en una herramienta clave en el manejo del riesgo cardiovascular en virtud de su aparente eficacia y seguridad. Estas moléculas parecen intervenir en el aparato cardiovascular mediante mecanismos moleculares que reducen la arritmogénesis, la inflamación crónica, la disfunción endotelial, las dislipidemias y la aterosclerosis. No obstante, la evidencia clínica actualmente disponible concerniente a los AGO3 y los resultados de su utilización son controversiales, con hallazgos mixtos. En este artículo se revisan los mecanismos de acción actualmente conocidos para los AGO3 en relación a la ECV, y la evidencia disponible sobre su correlato clínico.

Palabras clave: Ácidos grasos, omega-3, enfermedad cardiovascular, inflamación, disfunción endotelial, evidencia clínica.

Abstract

At present day, cardiovascular disease (CVD) occupies the first place as the cause of morbidity and mortality worldwide. As a result, assessment and control of cardiovascular risk has become an essential component of integral care, especially in adults. The use of omega-3 fatty acids (O3FA) has become a key tool for cardiovascular risk management due to its apparent efficacy and safety. These molecules appear to intervene in the cardiovascular system via molecular mechanisms which reduce arrhythmogenesis, chronic inflammation, endothelial dysfunction, dyslipidemias, and atherosclerosis. Nevertheless, currently available clinical evidence concerning O3FA and outcomes of their use remain controversial, with mixed findings. This article revises currently known mechanisms of action for O3FA in CVD, and available evidence on clinical correlates.

Keywords: Fatty acids, omega-3, cardiovascular disease, inflammation, endothelial dysfunction, clinical evidence.

En décadas recientes, las enfermedades crónicas no transmisibles se han asentado firmemente como uno de los problemas epidemiológicos de mayor envergadura, a consecuencia del auge de estilos de vida patogénicos relacionados con la cultura occidentalizada¹. En particular, la enfermedad cardiovascular (ECV) ocupa un puesto prominente. Según estimaciones de la Organización Mundial de la salud, la ECV constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad global. En este sentido, la ECV es responsable por 17,9 millones de muertes por año a nivel mundial, lo cual corresponde a casi un tercio de la mortalidad anual total; 85% de lo cual es atribuible a enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular². Las proyecciones epidemiológicas a futuro prevén la continuación de este patrón en el futuro, a consecuencia de la diseminación y el profundo arraigamiento de numerosos factores de riesgo cardiovascular (RCV) en la población general³.

Como resultado, la evaluación y control del RCV se ha convertido en una parte invariable de la práctica médica cotidiana, representando un componente esencial de la atención integral, especialmente en adultos⁴. El uso de ácidos grasos omega-3 (AGO3) se ha convertido en una herramienta clave en el manejo del RCV, en virtud de su aparente eficacia y seguridad⁵. A partir de la publicación de la investigación emblemática de Sinclair en 1956, donde especuló que la deficiencia relativa de ciertos ácidos grasos esenciales en la dieta se relacionaría con varias patologías frecuentes en la sociedad occidental, particularmente la ECV; los AGO3 han sido objeto de intensa investigación preclínica y clínica en este contexto⁶. En la actualidad, estos compuestos se usan ampliamente en el abordaje de otras patologías más allá de las ECV, incluyendo entidades gastrointestinales, endocrino-metabólicas, renales, reumatológicas, entre otras; y corresponden a gastos anuales que exceden los \$35 billones⁷. En este artículo se revisan los mecanismos de acción actualmente conocidos para los AGO3 en relación a la ECV, y la evidencia disponible sobre su correlato clínico.

Biología de los ácidos grasos omega-3

La categoría de AGO3 engloba un grupo de ácidos grasos poliinsaturados con múltiples enlaces dobles, donde el primero se encuentra en el tercer carbono desde el extremo metilo de la cadena, denominado el carbono omega. Los AGO3 más importantes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), compuestos por 20 y 22 carbonos, respectivamente⁸. Aunque clásicamente son considerados como componentes esenciales de la dieta—que pueden ser obtenidos exclusivamente a través de la ingesta dietaria—los humanos pueden sintetizar pequeñas cantidades de estos a partir del ácido alfa-linolénico (ALA), un AGO3 de 18 carbonos presente

en la semilla de linaza, las nueces y el aceite de canola⁹. Finalmente, el ácido docosapentaenoico (DPA) es otro AGO3, metabolito del DHA, que sí puede ser sintetizado y no requiere administración exógena¹⁰.

Dentro de las múltiples funciones de los AGO3, una de las más destacadas con respecto a salud cardiovascular es sin duda su papel en el mantenimiento de la electrofisiología y correcto funcionamiento mitocondrial de los cardiomiocitos¹¹. Los AGO3 influyen sobre el comportamiento electroquímico del corazón al intervenir directamente con el funcionamiento de los canales de sodio y canales de calcio tipo L. Específicamente, los efectos se deben a la estabilización de la membrana por la inactivación de los canales rápidos de sodio y los canales de calcio tipo L, los cuales son responsables por la despolarización, lo que se traduce en un periodo refractario más largo y menor automaticidad, contrarrestando este mecanismo arritmógeno¹². Sin embargo, este potencial antiarrítmico requiere aún mayor investigación a futuro.

Por otro lado, un efecto bien documentado es la disminución de los triglicéridos plasmáticos¹³, así como de la resistencia vascular periférica, y por ende, disminución de la presión arterial¹⁴. Además, se ha demostrado que el consumo de AGO3 tiene efectos benéficos en la eficiencia miocárdica, ya que disminuye el consumo de oxígeno en este tejido y a su vez mejora la fase de llenado ventricular^{15,16}. Asimismo, los AGO3 también han demostrado tener efectos positivos en otros aspectos que, si bien no recaen directamente sobre el corazón, de igual manera generan un impacto positivo sobre el riesgo cardiovascular.

Se ha demostrado que el consumo de AGO3 presenta beneficio importante a nivel endotelial, aumentando la síntesis de óxido nítrico (ON) y reduciendo los marcadores séricos de disfunción endotelial como la selectina E¹⁷. Si bien los mecanismos involucrados en este escenario no son completamente claros, el más aceptado yace sobre la inducción de la síntesis de ON por estimulación de la ON sintasa a través del DHA o EPA, y por otra parte también disminuye la producción de radicales libres de oxígeno y disminuye la expresión de moléculas de adhesión endotelial¹⁸. De igual manera, la incorporación de los AGO3 a la membrana celular interviene en la fluidez de dichas membranas, lo cual resulta beneficioso al hablar de las balsas lipídicas y las caveolas donde yacen múltiples receptores que desencadenan vías de señalización crucial para el funcionamiento de la célula¹⁹. Adicionalmente, los receptores caveolares activan señalizadores importantes como el GMPc y el ON, que inducen vasodilatación, reduciendo la resistencia vascular periférica, y por ende disminuyendo la presión arterial²⁰.

De la misma manera, se ha descrito un papel antiinflamatorio para los AGO3²¹. En los procesos inflamatorios, el ácido araquidónico (AA) juega un papel protagónico al ser el precursor de múltiples mediadores activos. Esta molécula deriva de los ácidos grasos poliinsaturados encontrados en las membranas celulares y de él provienen la mayoría de los prostanoideos de la serie 2 (Prostaglan-

dina E2, Tromboxano A2, los cuales contienen 2 dobles enlaces) o leucotrienos de la serie 4 (Leucotrieno B4), los derivados de estas series generalmente tienen efectos proinflamatorios o protrombóticos. En contraste, si el EPA es usado como sustrato se producen prostanoides de serie 3 y leucotrienos de serie 5, que por sus diferencias estructurales tienen efectos antiinflamatorios y antitrombóticos muy potentes²². Al haber buena suplementación de EPA, este compite con el AA al incorporarse a las membranas celulares y además inhibe las enzimas COX-2 y LOX-5, por tanto, generando una predominancia de la producción de eicosanoides derivados de ácidos grasos poliinsaturados omega 3²². También se habla de producción de resolvinas y protectinas, que son derivados lipídicos que disminuyen el reclutamiento de neutrófilos y por tanto reducen los procesos inflamatorios en la pared vascular propios de la aterosclerosis²³.

Finalmente, el EPA ha demostrado ser capaz de aumentar el espesor de la capa fibrosa de la placa lo que ayuda a estabilizarla y a prevenir su ruptura, lo cual explica su efecto cardioprotector. Otros efectos de igual importancia yacen sobre la capacidad del EPA para disminuir el volumen de la placa, la rigidez arterial y la reactividad plaquetaria²⁴. Estos efectos previamente mencionados suelen ser más prominentes en combinación con el tratamiento de alta intensidad con estatinas, en cuyo caso también se observa una tendencia a la disminución del grosor del arco lipídico de la placa²⁵.

Evidencia del impacto de los ácidos grasos omega-3 en el riesgo cardiovascular

Diversos estudios a nivel mundial han buscado demostrar o refutar la efectividad de los AGO3 en relación a la salud cardiovascular. Si bien algunos estudios divergen entre sus resultados, la mayoría de ellos apoyan los efectos positivos de los AGO3, dentro de los más destacables tanto por su metodología como por el tamaño poblacional se encuentran los estudios ASCEND, VITAL y REDUCE-IT.

El Estudio de Eventos Cardiovascular en Diabetes (ASCEND) fue un estudio aleatorizado controlado de 7 años de duración que se realizó en el Reino Unido para evaluar los efectos del EPA, DHA y aspirina en 15.480 pacientes con eventos cardiovasculares y diagnóstico preexistente de diabetes. Se administraron ésteres etílicos de AGO3 en dosis de 1 g/d en contraposición con el grupo placebo que recibía capsulas de aceite de oliva. Dentro de los resultados, lo más destacable es que el riesgo por muerte cardiovascular se redujo significativamente en un 19% en comparación con el grupo control²⁶. Sin embargo, se ha señalado que otras variables como la reducción de riesgo de muerte por infarto del miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras formas de muerte "vascular" no fueron significativas²⁶.

Por otro lado, el estudio de Vitamina D y Omega-3, (VITAL) es por mucho el estudio aleatorizado controlado más diverso y extenso con respecto a la administración de

AGO3 en prevención primaria. En este participaron más de 25.000 personas a las que se les administro 1 g/día de ésteres etílicos de AGO3, 2000 IU de vitamina D3, una combinación de ambas y un grupo doble placebo por un periodo de aproximadamente 5 años, con el objetivo de determinar su papel en el desarrollo de cáncer y ECV en personas previamente sanas²⁷. Los resultados indicaron que el uso de AGO3 no presentaba ningún beneficio en contraste con el placebo con respecto al cáncer, y tampoco redujo de forma significativa los grandes eventos cardiovasculares. Sin embargo, se encontró una reducción del 28% en infartos cardíacos, una reducción del 50% en infartos fatales y una reducción del 17% para todos los tipos de eventos coronarios²⁷.

Por último, el estudio de Reducción de Eventos Cardiovasculares con Etilo de Icosapento (REDUCE-IT), a diferencia de los anteriores, utilizó etilo de icosapento como objeto de estudio. La idea neta de este estudio fue explorar si la utilización de este producto en conjunto con estatinas era superior al uso aislado de estatinas para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo con dislipidemia. De forma aleatoria, los individuos recibieron 4 g/d de etilo de icosapento o placebo, con resultados bastante favorables, incluyendo una reducción de los eventos cardiovasculares en un 25%. De igual manera, hubo reducción significativa en la incidencia de infartos e ictus en los pacientes pertenecientes al grupo de prevención secundaria (28%), así como de muertes cardiovasculares (20%), angina inestable (32%), y mortalidad total por eventos cardiovasculares (23%)²⁸. El etilo de icosapento fue el adyuvante más efectivo con las estatinas para la disminución de eventos cardiovasculares en comparación con cualquier otra droga hipolipemiente probada en los últimos 12 años. Además, fue más seguro y con menos efectos adversos que cualquier otra droga²⁹, lo que obliga a pensar si los resultados no tan alentadores en otros estudios se deben a las dosis relativamente bajas utilizadas y obliga a reconsiderar el uso de los AGO3 como terapia en la esfera cardiovascular²⁸.

Conclusiones

Los AGO-3 han ganado popularidad en años recientes, en virtud de la vasta evidencia molecular y proveniente de ensayos clínicos que su uso tiene implicaciones relevantes en ámbitos de salud. Sin embargo, las discrepancias en la evidencia clínica actualmente disponible obligan a realizar investigaciones más profundas, replanteando aspectos como la dosificación, y si es más efectivo su uso como terapia adyuvante o monoterapia. Además, más allá de la esfera cardiovascular los AGO-3 ameritan mayor investigación a futuro en la diabetes, cáncer, enfermedades autoinmunes y múltiples otras entidades.

Referencias

- Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2017;6:204800401668721.
- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
- Vasan RS, Benjamin EJ. The Future of Cardiovascular Epidemiology. *Circulation.* 2016;133(25):2626-33.
- Collins DRJ, Tompson AC, Onakpoya IJ, Roberts N, Ward AM, Heneghan CJ. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013650.
- Maki K, Dicklin M. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cardiovascular Disease Risk: Glass Half Full or Time to Nail the Coffin Shut? *Nutrients.* 2018;10(7):864.
- Sperling LS, Nelson JR. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):301-11.
- Mohebi-Nejad A, Bikdeli B. Omega-3 supplements and cardiovascular diseases. *Tanaffos.* 2014;13(1):6-14.
- Daradkeh G, Essa M, Maashani A, Al-Adawi S, Koshi R, AL-Abrawi S, et al. Omega-3 Fatty Acids Insufficiency in Post Traumatic Brain Injury Patient (TBI) Attending Neurosurgery Clinics at Kholha Hospital in Muscat- Sultanate of Oman. *Int J Clin Nutr Diet.* 2018;4(2):IJCND-136.
- Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(20):2047-67.
- Yazdi PG. A review of the biologic and pharmacologic role of docosapentaenoic acid n-3. *F1000Research.* 2013;2:256.
- Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2525-45.
- Sheikh O, Vande Hei AG, Battisha A, Hammad T, Pham S, Chilton R. Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):84.
- Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(4):387-93.
- Hoshi T, Wissuwa B, Tian Y, Tajima N, Xu R, Bauer M, et al. Omega-3 fatty acids lower blood pressure by directly activating large-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(12):4816-21.
- Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* noviembre de 2016;18(11):69.
- Ghio S, Scelsi L, Latini R, Masson S, Eleuteri E, Palvarini M, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail.* diciembre de 2010;12(12):1345-53.
- Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;134:131-40.
- Wu Y, Zhang C, Dong Y, Wang S, Song P, Viollet B, et al. Activation of the AMP-Activated Protein Kinase by Eicosapentaenoic Acid (EPA), 20:5 n-3) Improves Endothelial Function In Vivo. Huang Y, editor. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35508.
- Williams JLL, Palmer TM. Cavin-1: caveolae-dependent signalling and cardiovascular disease. *Biochem Soc Trans.* 2014;42(2):284-8.
- Ramadoss J, Pastore MB, Magness RR. Endothelial caveolar subcellular domain regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(11):753-64.
- Calder PC. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients.* 2010;2(3):355-74.
- Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010;21(9):781-92.
- Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev.* 2011;111(10):5922-43.
- Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):357-66.
- Nishio R, Shinke T, Otake H, Nakagawa M, Nagoshi R, Inoue T, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):114-9.
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 18 de octubre de 2018;379(16):1540-50.
- Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23-32.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 3 de enero de 2019;380(1):11-22.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.