



Original breve

Efecto de los ácidos grasos omega-3 en la evolución clínica, biomarcadores inflamatorios y el péptido natriurético cerebral de pacientes con cardiopatía isquémica

Efrén Martínez-Quintana^{a,*}, Fayna Rodríguez-González^b, Estrella Torres-Fuentes^a, Laura López-Ríos^c y Vicente Nieto-Lago^a

^a Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^c Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2010

Aceptado el 17 de junio de 2010

On-line el 29 de septiembre de 2010

Palabras clave:

Ácidos grasos omega-3

Lípidos

Evento

Infarto

Función ventricular

Péptido natriurético cerebral

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El consumo de pescado se ha asociado a un menor riesgo de mortalidad cardiovascular.

Pacientes y método: Se siguió a un total de 31 pacientes con evidencia clínica y angiográfica de enfermedad coronaria sin datos de insuficiencia cardíaca. Se añadió al tratamiento habitual un gramo al día de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 al 90%. Se determinaron parámetros demográficos, clínicos y analíticos (lipidograma, velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR], fibrinógeno, lipoproteína [a] y propéptido natriurético cerebral [proBNP]) al inicio y a los 9 meses.

Resultados: Seis pacientes presentaron eventos cardiológicos en el seguimiento, aunque ninguno presentó síndrome coronario agudo. De los parámetros analíticos estudiados existieron diferencias significativas, entre el inicio y el final del seguimiento, en las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL, media [DE] de 38,5 [9,6] frente a 42,1 [11,0] mg/dL, $p = 0,000$), hemoglobina (media de 13,2 [1,7] frente a 13,9 [1,7] g/dL, $p = 0,009$) y pro-BNP (media de 745,5 [1.035,7] frente a 235,8 [194,0] pg/dL, $p = 0,008$). No existieron diferencias significativas en los parámetros inflamatorios ni en los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) ni triglicéridos.

Conclusión: Un gramo al día de ácidos grasos omega-3 contribuye a una mejoría en los valores de pro-BNP en pacientes con cardiopatía isquémica y función ventricular izquierda global conservada, sin modificar los parámetros inflamatorios.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of omega-3 acids on clinical evolution, plasma inflammatory biomarkers and B-type natriuretic peptide levels in patients with coronary heart disease

ABSTRACT

Background and objective: The consumption of fish has been associated with a minor risk of cardiovascular mortality.

Patients and methods: Thirty-one patients with clinical and angiographic evidence of coronary illness and no data of heart failure were followed up. One gram per day of omega-3-acid ethyl esters was added to their usual cardiologic treatment. Demographic, clinical and analytical data (lipid, ESR, CRP, lipoprotein[a], fibrinogen, and BNP levels) were evaluated at the beginning and at 9 months.

Results: Six patients had cardiologic events in the follow up although none presented acute coronary syndrome. Significant differences were seen in HDL cholesterol (mg/dL) (38,5[9,6] vs. 42,1 (11,0), $p = 0,000$), hemoglobin (g/dL) (13,2 [1,7] vs. 13,9 (1,7), $p = 0,009$) and pro-BNP (pg/dL) (745,5 [1,035,7] vs. 235,8 [194,0], $p = 0,008$) levels. No significant differences existed either in the inflammatory parameters or in total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides.

Keywords:

Omega-3-acids

Lipids

Event

Infarction

Ventricular function

B-type natriuretic peptide

* Auto para correspondencia.

Correo electrónico: efrénmartinezquintana@yahoo.es (E. Martínez-Quintana).

Conclusion: One gram day of omega-3-acid ethyl esters added to the usual cardiologic treatment in patients with coronary heart disease improves pro BNP levels of patients with preserved left ventricular function without modifying serum inflammatory parameters.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El consumo de pescado se ha asociado a un menor riesgo de mortalidad cardiovascular apoyando diferentes estudios el efecto cardioprotector del pescado y de la dieta mediterránea¹.

Hasta ahora las estatinas se han constituido como una herramienta segura y eficaz en la mejora de las concentraciones de lípidos y el pronóstico cardiovascular de los pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, la asociación de suplementos de ácidos omega-3, como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) frecuentemente encontrados en el aceite de pescado, han demostrado un beneficio añadido reduciendo la incidencia de insuficiencia cardíaca², el riesgo cardiovascular³ y la mortalidad⁴ en pacientes con farmacoterapia estándar.

El motivo de nuestro estudio es valorar el efecto de un gramo de ácidos omega-3 administrado a pacientes con cardiopatía isquémica sin datos de insuficiencia cardíaca sobre diferentes marcadores inflamatorios, lípidos y pro-péptido natriurético cerebral (pro-BNP), determinando la incidencia de nuevos eventos cardiológicos.

Método

Entre julio de 2008 y abril de 2009 se siguió a 31 pacientes con enfermedad coronaria a los que se les añadió un gramo al día de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 al 90%. Los pacientes fueron reclutados consecutivamente en consultas externas de Cardiología. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años, haber presentado un evento coronario que precisase ingreso hospitalario en el año previo al inicio del estudio y tener enfermedad coronaria documentada angiográficamente. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban enfermedad inflamatoria intercurrente, síndrome febril, neoplasia conocida o insuficiencia hepática. Se solicitó consentimiento informado a todos aquellos pacientes que participaron en el estudio y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del hospital.

Se establecieron 4 posibles diagnósticos de evento coronario: a) angina estable; b) angina inestable; c) infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del ST, y d) IAM con elevación del ST (SCACEST). El diagnóstico se realizó mediante historia clínica, electrocardiograma y determinaciones seriadas de troponina. Se estableció como punto de corte para el infarto de miocardio valores de troponina I por encima de 0,16 ng/dL. Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables al inicio del tratamiento, con clase funcional I-II/IV de la New York Heart Association.

Los datos clínicos y analíticos se obtuvieron al inicio y a los 9 meses de tratamiento. A ningún paciente se le realizó extracción analítica tras exploraciones que pudieran desencadenar isquemia como ergometría o cateterismo cardíaco. Los parámetros clínicos, angiográficos y analíticos estudiados se reflejan en las tablas 1 y 2.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se resumieron en porcentajes. Las variables numéricas se expresaron en medias y desviaciones típicas cuando se cumplieron los supuestos de normalidad y en mediana y percentiles 5 y 95 cuando tales supuestos no se cumplieron. Las variables continuas al inicio y a los 9 meses de seguimiento se compararon con la t de Student para muestras relacionadas. Un

contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente valor de p fue inferior a 0,05. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS 14.0.1.

Resultados

Se siguió a un total de 31 pacientes con cardiopatía isquémica documentada durante 9 meses tras añadir a su tratamiento cardiológico de base una cápsula de un gramo de ácido omega-3. La edad media (DE) de los pacientes fue de 66,5 (12,7) años y 21 (67,7%) eran varones. El tiempo medio entre el evento y el inicio del estudio fue de 8,0 (1,7) meses.

Seis pacientes (19,3%) presentaron eventos cardiológicos en el seguimiento: 4 pacientes angina estable, un paciente fibrilación auricular y un paciente insuficiencia cardíaca, aunque ninguno presentó síndrome coronario agudo. No existieron diferencias en el grado funcional al inicio y el final del seguimiento. Ningún paciente presentó efectos secundarios a los ácidos grasos omega-3. La troponina máxima, en pacientes con IAM, fue de 2,1 (0,1-222) ng/dL con una creatina cinasa (CPK) máxima de 653 (30-6.600) U/L. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 53,2 (8,8)%. La insulinemia basal en el conjunto de pacientes fue de 13,6 (8,4) mU/ml.

En la tabla 1 se exponen los datos clínicos y angiográficos de los pacientes al inicio del estudio y en la tabla 2 los datos clínicos y analíticos al inicio y a los 9 meses de tratamiento.

Tabla 1
Datos clínicos y angiográficos basales de los pacientes del estudio

	Pacientes (total n=31) N (%)
HTA	23 (74,2)
Dislipemia	30 (96,8)
Diabetes mellitus	12 (38,7)
Diabetes mellitus con ADO	9 (29,0)
Diabetes mellitus con insulina	3 (9,7)
Tabaquismo	17 (54,8)
Fumador	11 (35,5)
Ex fumador	6 (19,4)
AF de cardiopatía isquémica precoz	14 (45,2)
AP de cardiopatía isquémica	15 (48,4)
EAC angiográfica	31 (100)
EAC de 1 vaso	14 (45,1)
EAC de 2 vasos	8 (25,8)
EAC de 3 vasos	9 (29,0)
Revascularización coronaria percutánea	20 (64,5) ^a
Tratamiento	
Antiagregantes	30 (96,8) ^b
Estatinas	31 (100) ^c
Beta bloqueantes	26 (83,9)
IECA	20 (64,5)
ARA II	3 (9,7)
Antagonistas del calcio	3 (9,7)

ADO: antidiabéticos orales; AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; EAC: enfermedad arterial coronaria; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

^a 8 pacientes (25,8%) con stents convencionales y 12 (38,7%) con stents farmacoactivos. Ninguno fue revascularizado quirúrgicamente.

^b 27 pacientes (87,1%) con doble antiagregación y 3 pacientes (9,7%) con ácido acetilsalicílico.

^c 26 pacientes (83,9%) con atorvastatina y 5 pacientes (16,1%) con simvastatina.

Tabla 2

Datos clínicos y analíticos al inicio y tras 9 meses de tratamiento con un gramo diario de ácidos omega-3^a

	Basal	A los 9 meses	P
Peso (kg)	80,3 (14,0)	81,4 (14,1)	0,066
Perímetro abdominal (cms)	99,5 (11,9)	100,4 (10,3)	0,277
PA sistólica (mmHg)	132,1 (11,8)	129,5 (11,1)	0,521
PA diastólica (mmHg)	77,4 (5,7)	75,6 (7,7)	0,157
Glucosa (mg/dL)	140,8 (58,6)	142,9 (55,1)	0,232
Urea (mg/dL)	36,2 (13,7)	36,2 (12,9)	1
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,21)	1,0 (0,3)	0,579
Acido úrico (mg/dL)	5,3 (1,3)	7,3 (12,1)	0,309
Albumina (g/dL)	4,3 (0,3)	4,4 (0,23)	0,001
Proteínas totales (g/dL)	7,3 (0,4)	7,5 (0,42)	0,001
Colesterol (mg/dL)	161,9 (35,7)	163,6 (46,5)	0,751
Colesterol HDL (mg/dL)	38,5 (9,6)	42,1 (11,0)	0,000
Colesterol no HDL (mg/dL)	123,4 (34,5)	126,0 (45,0)	0,657
Colesterol LDL (mg/dL)	89,1 (27,9)	90,3 (33,7)	0,400
Triglicéridos (mg/dL)	169,2 (72,4)	171,9 (128,9)	0,851
Sodio (mM/L)	140,6 (2,3)	136,5 (22,9)	0,331
Potasio (mM/L)	4,6 (0,3)	4,6 (0,4)	0,796
Cloro (mM/L)	104,9 (2,9)	104,7 (2,4)	0,660
Calcio (mM/L)	9,9 (0,5)	9,8 (0,45)	1,000
Hierro (µg/dL)	66,8 (27,4)	70,5 (28,9)	0,519
GPT (U/L)	26,2 (15,5)	26,8 (15,3)	0,893
GOT (U/L)	23,4 (10,2)	25,7 (11,8)	0,183
GGT (U/L)	45,2 (38,4)	44,6 (52,8)	0,995
CPK (U/L)	97,7 (52,0)	139,9 (112,5)	0,006
PCR (mg/dL)	0,2 (0,0;2,24)	0,2 (0,0;1,47)	0,351
Lpa (mg/dL)	44,5 (34,9)	40,8 (32,0)	0,515
TSH (mUI/L)	1,7 (0,98)	1,62 (0,9)	0,306
NT Pro BNP (pg/dL)	746,5 (1035,7)	235,8 (194,0)	0,008
Hemoglobina (g/dL)	13,2 (1,7)	13,9 (1,7)	0,009
Hematócrito (%)	38,2 (4,6)	40,1 (4,6)	0,011
VCM (fl)	86,9 (5,2)	87,5 (6,0)	0,450
Leucocitos (10 ³ /µL)	7,8 (1,8)	9,5 (9,9)	0,321
Plaquetas (10 ³ /µL)	289,2 (114,1)	251,1 (61,9)	0,020
VSG (mm)	23,0 (16,8)	16,0 (13,7)	0,052
Fibrinógeno (g/l)	3,4 (0,79)	3,7 (0,65)	0,170

Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CPK: creatinfosfoquinasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; Lp(a): lipoproteína a; NT proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PA: presión arterial; PCR: proteína C reactiva; TSH: hormona estimulante del tiroides; VCM: volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Las variables se expresaron en medias (desviaciones típicas) y en mediana (percentiles 5; 95).

Discusión

Tras la evidencia inicial de una mayor incidencia de cardiopatía isquémica en esquimales, población habituada a la ingesta abundante de pescado, múltiples estudios epidemiológicos han estudiado la relación entre el consumo de pescado en la dieta y la menor incidencia de eventos cardiovasculares. Este efecto cardioprotector parece estar en los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, abundantes en el pescado graso, que reducen la incidencia de eventos coronarios al disminuir los valores de triglicéridos⁵, mejorar la función endotelial, reducir la inflamación, disminuir la incidencia de trombosis y presentar un efecto antiarrítmico⁶.

Aunque las estatinas han sido los fármacos habitualmente empleados en los pacientes con cardiopatía isquémica por su efecto hipolipemiente y su actividad pleiotrópica, en ocasiones es necesaria la combinación de otros fármacos, como los ácidos omega-3, que mejoren el perfil cardiovascular. La Sociedad Americana de Cardiología recomienda que los pacientes con cardiopatía isquémica consuman aproximadamente 1 g/día de EPA + DHA y, en ausencia de esta enfermedad, se debería consumir aceite de pescado al menos 2 veces a la semana. En los casos de hipertrigliceridemia las dosis recomendadas son de 2 a 4 gramos

diarios. En las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento del IAM con elevación del segmento ST, la suplementación con un gramo de ácidos grasos omega-3 se clasificó como una recomendación de clase tipo I con nivel de evidencia B⁷.

En nuestro estudio no se consiguieron reducciones significativas de los valores de triglicéridos al ser la dosis de omega-3 inferior a la recomendada. Sin embargo, las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) aumentaron tras 9 meses de seguimiento, probablemente debido a una mayor motivación del paciente para modificar sus hábitos de vida, a pesar de que el 42% de ellos referían llevar una vida sedentaria tras el evento coronario.

Los ácidos grasos omega-3 han demostrado también un beneficio en términos de mortalidad e ingresos hospitalarios de causa cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca. Zhao et al⁸ observaron, tras la toma durante 3 meses de 2 gramos diarios de ácidos omega-3, una reducción en las cifras de NT pro-BNP, atribuyendo esta mejoría a su acción antiinflamatoria. Macchia et al⁹, por su parte, determinaron que los pacientes con disfunción sistólica tenían un mayor beneficio que aquellos con función ventricular global conservada. Aunque en nuestra serie no se observó una reducción de los parámetros inflamatorios estudiados, al partir de rangos basalmente normales, el efecto antiinflamatorio de los ácidos omega-3 sobre otros marcadores podría explicar esta reducción en los valores de pro-BNP. La anemia también se ha relacionado con valores mayores de BNP en pacientes aparentemente sanos¹⁰ por lo que valores superiores de hemoglobina tendrían un efecto beneficioso en las cifras de pro-BNP.

Aunque el número reducido de pacientes en nuestra serie y la ausencia de un grupo control limita la potencia de nuestro estudio, el beneficio de los ácidos omega-3 parece estar relacionado con una mayor estabilidad de la placa aterosclerótica y con una menor incidencia de insuficiencia cardiaca independiente de la modificación en los valores de los lípidos plasmáticos.

Conflicto de intereses

El trabajo realizado ha sido financiado por el laboratorio Ferrer España.

Bibliografía

- Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:177-82.
- Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223-30.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al., Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369:1090-8.
- GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999; 354:447-55.
- Marqués M, Parra D, Kiely M, Bandarra N, Thorsdottir I, Martínez JA. Omega-3 fatty acids inclusion as part of an energy restricted diet to improve the effect on blood lipids. *Med Clin (Barc).* 2008;130:10-2.
- Martínez-González J, Lina Badimon L. Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular dependiente e independiente de la reducción de la colesterolemia. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6 Suppl D: 20-30.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.

8. Zhao YT, Shao L, Teng LL, Hu B, Luo Y, Yu X, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *J Int Med Res*. 2009;37:1831–41.
9. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R, et al., GISSI-Prevenzione Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:904–9.
10. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ezumi A, Yamamoto K, et al. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J*. 2008;49:577–86.