

# Importancia de los ácidos grasos omega-3 en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio

Martina Ceseri, Giuseppe Lonardo y Aldo P. Maggioni

ANMCO Research Center. Florence. Italia.

Desde la década de los sesenta, las simples observaciones de los hábitos alimentarios indicaban que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 podían ser beneficiosos para la prevención cardiovascular, tanto en los modelos animales como humanos. El efecto más evidente y directo parecía ser el antiarrítmico, al estabilizar la electrofisiología cardíaca. Sin embargo, con posterioridad se han investigado otros muchos efectos que han revelado otros posibles, y múltiples mecanismos de acción sobre diferentes objetivos celulares. De hecho, se ha demostrado la capacidad de estas moléculas para modular muchos de los procesos celulares y tisulares, como la inflamación, la proliferación celular, la migración, la apoptosis, etc. Por consiguiente, se plantearon diversas hipótesis para explicar los resultados observados y se diseñaron más estudios preclínicos y clínicos al respecto. En la actualidad disponemos de una gran cantidad de datos (epidemiológicos, experimentales y de ensayos clínicos) que han ido proporcionando gradualmente la base racional para el uso de estos compuestos en las enfermedades cardiovasculares, sobre todo en la prevención secundaria.

Esta revisión pretende resumir las bases principales del conocimiento sobre los efectos de los AGPI omega-3, desde las observaciones epidemiológicas a los resultados de los ensayos clínicos, a través de los datos experimentales. Aunque ya hay una recomendación en las guías internacionales para el uso de los AGPI omega-3, aún se necesitan más investigaciones sobre su perfil de riesgo/beneficio y sus mecanismos de acción en diversos trastornos clínicos, como lo demuestra la existencia de muchos estudios clínicos en curso que aportarán nuevos datos en los próximos años.

**Palabras clave:** Ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Arritmias. Prevención secundaria. Coronariopatía.

## Importance of Omega-3 Fatty Acids in the Secondary Prevention of Acute Myocardial Infarction

Since the 1970s, general observations of dietary habits in both animal models and humans have suggested that omega-3 polyunsaturated fatty acids might be beneficial in preventing cardiovascular disease. Their most apparent and direct action appears to be their antiarrhythmic effect, which involves the stabilization of cardiac electrophysiological activity. However, subsequent investigations into other actions have revealed that there may be numerous mechanisms of action affecting multiple cellular targets. In fact, it has been shown that these molecules are able to modulate many cellular and tissular processes, such as inflammation, and cell proliferation, migration and apoptosis. Consequently, several hypothesis have been proposed to explain these observations, with the result that better targeted preclinical and clinical studies have been designed. Today, a large body of evidence, from epidemiological, laboratory and clinical studies, is gradually expanding the rational basis for using these compounds in the treatment of cardiovascular disease, particularly for secondary prevention.

The aim of this review was to summarize the range of findings that underlies our understanding of the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids, from epidemiological observations to the results of clinical trials, and including laboratory findings. Although recommendations on the use of these fatty acids are already included in international guidelines, it is important that their risk-benefit profile and mechanisms of action in various clinical conditions continue to be investigated, as is being done in many ongoing clinical studies, which should provide new data in coming years.

**Key words:** Omega-3 polyunsaturated fatty acid. Arrhythmias. Secondary prevention. Coronary heart disease.

## EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Durante muchos años se ha cuestionado el perfil de riesgo/beneficio de los aceites de pescado en la prevención de la coronariopatía (CP) por la falta de evi-

dencia procedente de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Las primeras observaciones epidemiológicas mostraron que las personas que se mudaron de Groenlandia a Dinamarca tenían un riesgo cardiovascular (CV) mayor que el de las personas que vivían en Groenlandia, incluso si no habían modificado su dieta<sup>1</sup>, rica en ácidos grasos poliinsaturados (ácidos grasos omega-3).

En diversos estudios de cohortes apareció la relación inversa existente entre la ingesta de los ácidos

Correspondencia: Dr. M. Ceseri.  
ANMCO Research Center.  
Via La Marmora, 34. 50121 Florence. Italia.  
Correo electrónico: centro\_studi@anmco.it

**ABREVIATURAS**

- AGP: ácidos grasos poliinsaturados.
- CP: coronariopatía.
- ECA: ensayos clínicos aleatorizados.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- AAL: ácido alfa linolénico
- EIC: enfermedad isquémica cardiaca.
- EVCML: endotelio vascular y células del músculo liso.
- ON: óxido nítrico.
- FEF: fenilefrina.
- FNA: factor natriurético auricular.
- PAS: presión arterial sistólica.
- IC: insuficiencia cardiaca.
- FC: frecuencia cardiaca.
- FE: fracción de inyección.
- PE: prueba de esfuerzo.
- ALAT: alanina aminotransferasa.
- ASAT: aspartato aminotransferasa.
- FCP: factor crecimiento plaquetario.
- FTC: factor transformador del crecimiento.
- ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

grasos omega-3 y la mortalidad CV. El estudio Zutphen comparó a dos poblaciones con características epidemiológicas similares pero con diferente dieta: en el primer grupo apenas se consumía pescado, mientras que en el segundo grupo se tomaba pescado una o más veces a la semana<sup>2</sup>.

Se han hecho otras muchas observaciones en el mismo sentido y, en al menos 5 de ellas, el período de seguimiento tuvo la amplitud suficiente para proporcionar resultados significativos: ensayo sobre los factores de riesgo múltiples (MRFIT, de Multiple Risk Factor Interventional Trial)<sup>3</sup>, Estudio de la Western Electric (Western Electric Study)<sup>4</sup>, Programa cardíaco de Honolulu (Honolulu Heart Program)<sup>5</sup>, Estudio médico de los Estados Unidos (US Physician Study)<sup>6</sup> y Estudio prospectivo de París (Paris Prospective Study)<sup>7</sup>.

En el US Physician Study, la tasa de mortalidad coronaria se asoció con los valores plasmáticos y plaquetarios de ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexanoico (DHA), y por primera vez la tasa de eventos cardiovasculares (CV), en particular la muerte súbita, se correlacionó con los valores de los ácidos grasos omega-3. En total, 22.071 varones sin enfermedad CV de 40-84 años de edad se incorporaron al US Physician Study en 1982; los valores de los ácidos grasos omega-3, tomados al inicio, permitieron la clasificación de esta población en cuatro subgrupos y la evaluación de la tasa de muerte súbita en cada uno de ellos. Los resultados se muestran en la tabla 1. Este estudio confirmó que en los varones sanos las altas concentraciones sanguíneas de los ácidos grasos omega-3 se correlacionan inversamente con el riesgo de muerte súbita<sup>6</sup>.

En el Paris Prospective Study se observaron resultados similares: 5.250 varones sanos, con edades comprendidas entre los 42 y los 53 años, se incorporaron a este estudio observacional entre 1967 y 1972. Tras un período de seguimiento medio de 22 años se registraron 1.601 muertes, 463 de ellas por motivos CV (145 (IAM), 91 muertes repentinas). Se cuantificaron los valores sanguíneos de ácidos grasos monoinsaturados en esta población: los valores elevados de ácidos grasos se asociaron estrechamente con un mayor riesgo de muerte súbita. Como se sabe, los valores elevados de ácidos grasos monoinsaturados en las membranas celulares tienen un paralelismo con los valores disminuidos de ácidos grasos omega-3.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis<sup>8</sup> de 11 estudios observacionales: en 13 cohortes de pacientes de Estados Unidos, Europa y China (222.364 pacientes) con un período de seguimiento medio de 11,8 años se evidenció una correlación inversa entre el consumo del pescado y la mortalidad por causa CV. La relación es aún más evidente en los estudios con períodos mayores de seguimiento (> 12 años). Curiosamente, el papel beneficioso de los ácidos grasos omega-3 aumenta con la cantidad de pescado consumido: por cada 20 g de pescado añadidos a la dieta semanal, se reduce el riesgo de mortalidad por causa CV un 7%.

**TABLA 1. Tasa de muerte súbita según los valores basales de omega-3 en 4 subgrupos de la población del US Physician Study**

	Cuartil I	Cuartil II	Cuartil III	Cuartil IV
Valores de los AGP omega-3 (%)	3,58	4,76	5,63	6,87
RR (ajustado para la edad y el tabaquismo)	1	0,47	0,37	0,31
RR <sup>a</sup>	1	0,50	0,28	0,19
RR <sup>b</sup>	1	0,52	0,19	0,10

<sup>a</sup>Ajustado para la aspirina, los betacarotenoides, el índice de masa corporal, la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el alcohol, el haber presentado un infarto agudo de miocardio antes de los 60 años.

<sup>b</sup>Correlación entre los ácidos grasos omega-3 trans y monoinsaturados. Tomado de Albert et al<sup>6</sup>.

A partir de estudios epidemiológicos disponemos también de la evidencia de que el ácido alfa-linolénico (AAL), un ácido graso omega-3 obtenido de las plantas, reduce el riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad isquémica cardíaca (EIC) fatal en las mujeres<sup>9,10</sup>. En total, 76.283 mujeres sin diagnóstico previo de cáncer o de enfermedad CV rellenaron un cuestionario de periodicidad alimentaria. Al final de este estudio de cohortes prospectivo y tras 10 años de seguimiento, se notificaron 232 casos de EIC mortal y 597 casos de infarto de miocardio no mortal. Tras los ajustes para la edad, los factores de riesgo coronarios, la ingesta alimenticia de ácido linoléico y de otros nutrientes, la mayor ingesta de ácido linoléico se asoció con un menor riesgo relativo (RR) de EIC fatal. En los infartos de miocardio no fatales, sólo se apreció una tendencia ligera y no significativa hacia una reducción del riesgo cuando se comparaban los quintiles extremos.

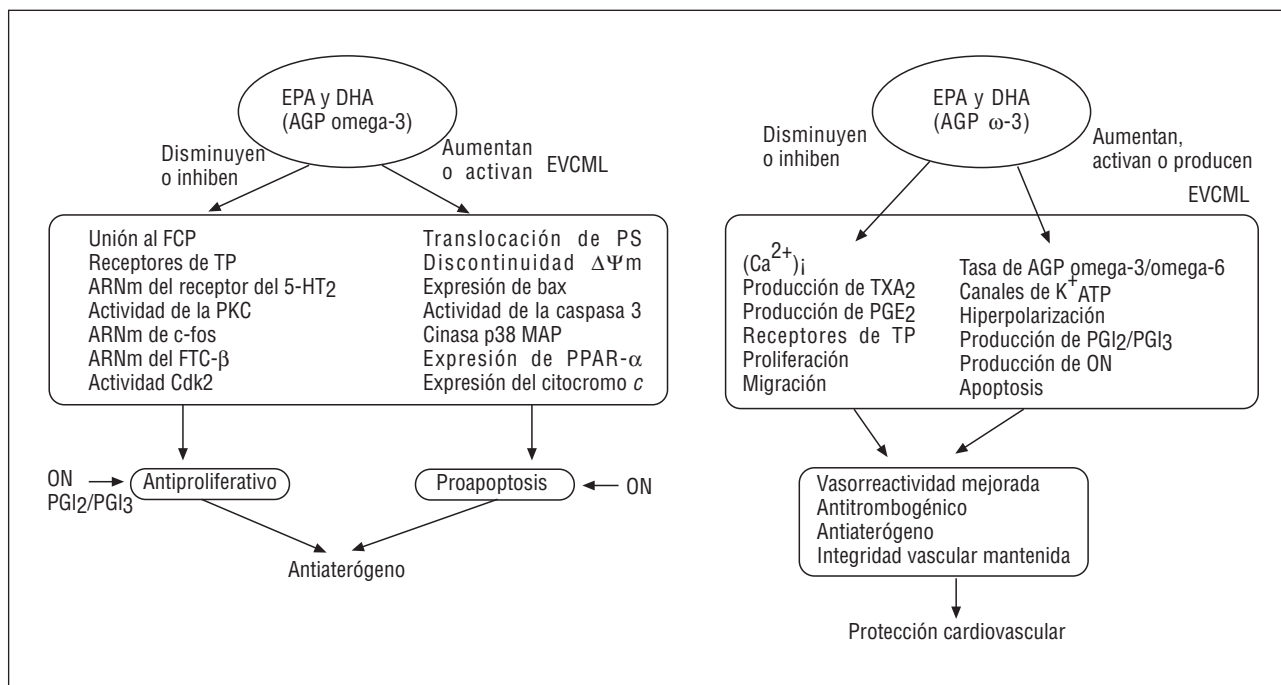
## EVIDENCIA EXPERIMENTAL

Desde los años setenta disponemos de una gran cantidad de evidencia sobre los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 sobre el sistema CV, tanto en los modelos humanos como en los animales. La primera idea sobre el posible efecto antiarrítmico de la administración de AGPI n-3 en la dieta procedió de observaciones sencillas sobre la dieta de ratas<sup>11</sup>. Cinco años más tarde, los experimentos realizados en el corazón aislado de conejo perfundido con solución Ringer indicaron que los ácidos grasos omega-3 podían elevar el umbral de arritmia ventricular<sup>12</sup>. La mayor parte de los datos encontrados señalaban que estos compuestos eran capaces de estabilizar el perfil eléctrico de las células cardíacas, reduciendo su susceptibilidad a las arritmias fatales en los experimentos con órganos aislados, los modelos animales y los cardiomiocitos cultivados. Se han hecho muchos esfuerzos para comprender mejor el mecanismo celular y molecular que produce este efecto y se han elaborado diferentes teorías al respecto<sup>13</sup>. A finales de la década de los noventa, los datos experimentales en un modelo canino de muerte súbita demostraron de forma elegante el efecto directo antiarrítmico de los ácidos grasos omega-3<sup>14</sup>. Brevemente, se indujo por vía quirúrgica un infarto de miocardio izquierdo anterior y se colocó un manguito hidráulico alrededor de la arteria coronaria circunfleja para comprimirla a voluntad. La arritmia ventricular se provocó utilizando una combinación de prueba de esfuerzo (cinta sinfín) y de ataque isquémico (por oclusión coronaria). Sin embargo, el rasgo diferenciador de este experimento es que se inyectó a los animales ácidos grasos omega-3 por vía intravenosa, justo antes de la prueba de esfuerzo-isquemia, sin que los hubieran consumido anteriormente en su dieta. De hecho, todos los experimentos previos se habían realizado con lar-

gos períodos de alimentación y fueron objeto de críticas por la gran probabilidad de que hubiera factores de confusión. La infusión por vía intravenosa de ácidos grasos omega-3 evitó la arritmia ventricular fatal en 10 de los 13 perros ( $p < 0,005$ ), confirmando finalmente el efecto antiarrítmico producido por los ácidos grasos omega-3<sup>14</sup>. En consecuencia, se han realizado muchos estudios centrados en la comprensión de los posibles mecanismos celulares y moleculares que forman la base de esta acción beneficiosa. El principal mecanismo de acción por el que estos compuestos son capaces de estabilizar el perfil eléctrico del corazón de forma que se necesite un estímulo más alto para desencadenar la arritmia parece ser el bloqueo reversible y dependiente de la dosis de los canales de los iones sodio y calcio, según los múltiples datos obtenidos de los cardiomiocitos de las ratas neonatas y adultas<sup>15,16</sup>. Sorprendentemente, mientras que el tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase I induce una sobreexpresión típica del ARNm, que codifica el canal del sodio, como efecto secundario al bloqueo de dicho canal, en los cardiomiocitos cultivados de ratas neonatas tratadas con ácidos grasos omega-3 de forma regular no se observó este fenómeno<sup>17</sup>. Cabe destacar que la potencia del bloqueo parece discurrir en paralelo con la capacidad de los ácidos grasos omega-3 para aumentar la fluidez de la membrana celular, lo que indica que hay un mecanismo de bloqueo inespecífico<sup>18</sup>. Además, en concentraciones elevadas (25-50  $\mu\text{mol/l}$ ), los ácidos grasos omega-3 parecen tener también un efecto inespecífico en diversos canales del  $\text{K}^+$ . Sin embargo, en bajas concentraciones (5-10  $\mu\text{mol/l}$ ), los ácidos grasos omega-3 inhiben la corriente externa transitoria y prolongan el potencial de acción<sup>19</sup>.

En cualquier caso, el efecto antiarrítmico no es el único que los ácidos grasos omega-3 pueden producir en el sistema CV. Se han demostrado otras muchas acciones diferentes originadas por estas moléculas. En concreto, hay una amplia documentación sobre los muchos efectos biológicos que los ácidos grasos omega-3 producen en el endotelio vascular y en las células del músculo liso (EVCML) y, aunque no se conocen completamente los mecanismos moleculares, son capaces de influir en muchas funciones celulares, tales como la reactividad vascular, la migración, la proliferación y la apoptosis.

Para evaluar los efectos de los ácidos grasos omega-3 en la dieta se realizaron, a principios de los años noventa, diversos experimentos en babuinos que medían diversos parámetros, como la composición lipídica de la sangre y de los vasos, la función hemostática, las respuestas trombóticas de la sangre, la formación de trombos vasculares y de lesiones vasculares. El principal hallazgo fue que los ácidos grasos omega-3 de la dieta podían eliminar la formación tanto de trombos como de lesiones vasculares tras una lesión mecánica vascular, probablemente por cambios selectivos en la



**Fig. 1.** Resumen de los mecanismos por el que los ácidos grasos omega-3 ejercerían sus efectos antitrombóticos (A) y cardioprotectores (B) Modificado de Hirafuji et al<sup>23</sup>.

composición de la membrana celular dependientes de los ácidos grasos omega-3<sup>20</sup>.

A mediados de la década de los noventa, un trabajo en monos ateroscleróticos demostró que el efecto beneficioso del tratamiento con aceite de pescado sobre el tamaño del infarto del miocardio y la vasomoción de la arteria coronaria se debía, en parte, a la capacidad de los ácidos grasos omega-3 para reducir la producción de aniones superóxido. De forma breve, a los monos se les alimentó con una dieta aterogénica durante 2 meses para después separarlos en 2 grupos durante los 6 meses siguientes: uno de los grupos se mantuvo con la dieta aterogénica mientras que al otro se le alimentó parcialmente con aceite de pescado. Siguiendo el protocolo del experimento, se realizó la ligadura de una arteria durante una hora seguida de reperfusión. Se midieron diversos parámetros y los principales hallazgos fueron: *a)* el aporte suplementario de aceite de pescado en la dieta produjo unas concentraciones plasmáticas aumentadas de ácidos grasos omega-3 junto con una reducción en la producción de aniones superóxido en el miocardio tras la isquemia y la reperfusión; *b)* a pesar de no tener efecto sobre el tamaño de la placa, el aceite de pescado redujo los valores de aniones superóxido en las arterias coronarias ateroscleróticas, y *c)* el aceite de pescado impidió el aumento de la producción de aniones superóxido en las arterias coronarias ateroscleróticas tras la isquemia y la reperfusión<sup>21</sup>.

Por otra parte, muchos estudios han demostrado una reducción significativa de la presión arterial consecuti-

va a la administración de los ácidos grasos omega-3 en la dieta, probablemente a través del efecto vasorrelajante, como se ha observado de manera reciente; para explicar estos efectos vasorrelajantes de los ácidos grasos omega-3 se han propuesto diversos mecanismos, tanto dependientes como independientes del endotelio. La capacidad de los ácidos grasos omega-3 para modular la dinámica del Ca<sup>2+</sup><sup>22</sup> podría explicar, parcialmente, el efecto vasorrelajante.

Los beneficios de los ácidos grasos omega-3 han sido en parte explicados por sus efectos biológicos en la proliferación y migración del EVCML, que son fundamentales en la patogenia de muchas alteraciones CV, como la aterosclerosis, la hipertensión y la reestenosis postangioplastia. Aunque no es el objetivo de este texto examinar en detalle los mecanismos moleculares y celulares de estos efectos, sí resulta útil revisarlos en el resumen que aparece en la figura 1 A y B<sup>23</sup>.

Con posterioridad se realizó un estudio en un modelo de conejo para evaluar si el EPA podía reducir la gravedad de la lesión isquemia-reperfusión y los mecanismos que podrían estar implicados<sup>24</sup>. Durante 2 semanas se trató a los conejos con 600 mg/kg/día de EPA, después se realizó una oclusión de 30 min de la arteria coronaria descendente anterior seguida de una reperfusión de 3 h. Se midieron el tamaño del infarto y la presentación de arritmias ventriculares y se observó que ambas estaban reducidas en el grupo EPA en comparación con el grupo control (p < 0,01). Los autores indicaron que el principal mecanismo de acción estaba mediado por la apertura

ra del canal K ( $\text{Ca}^{2+}$ ), pero que también había una acción parcial mediada por el óxido nítrico.

Por último, una hipótesis reciente señala la posibilidad de que los pacientes con antecedentes de coronariopatía e infarto pueden beneficiarse de su capacidad para modular la respuesta hipertrófica del corazón. Se aislaron cardiomiocitos de neonatos, se dispusieron en placas y se expusieron a la acción de la fenilefrina (FEF), utilizada como un estímulo para la hipertrofia. Dicha exposición produjo un aumento significativo del área de superficie celular y de la síntesis de proteína en los cardiomiocitos, además del aumento de expresión del FNA y la reorganización de las proteínas del sarcómero. Todos estos signos de hipertrofia cardíaca se evitaron mediante el tratamiento con  $5 \mu\text{mol/l}$  de DHA, que inhibió la activación de las cinasas Ras y Raf 1 y, por tanto, de los otros productos que se producen distales a estos compuestos<sup>25</sup>. Sin embargo, hasta el presente no disponemos de datos similares *in vivo*.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han realizado muchos estudios<sup>26-29</sup> para comprender mejor qué parte de las moléculas de los ácidos grasos es la causante de los efectos beneficiosos observados y cuál es el posible mecanismo de acción subyacente.

Los primeros ensayos dietéticos realizados en los años cincuenta y sesenta no pudieron demostrar un beneficio consistente de la terapia dietética en el riesgo CV, lo cual fue debido, en parte, a la presencia de factores de confusión resultantes de fallos metodológicos en el diseño del ensayo.

El estudio Sydney Diet Heart mostró una tasa de mortalidad mayor en el grupo con modificación de la dieta: en 458 pacientes seleccionados, la mortalidad total a los 5 años de seguimiento fue del 16,9% en el grupo tratado frente al 11,3% en el grupo de control<sup>30</sup>.

El estudio que proporcionó algún resultado significativo fue el Oslo Diet Heart Trial, donde en 412 pacientes con una dieta hipolipidemiante se observó una reducción de los eventos relacionados con la CP tras un año de seguimiento (11 eventos en el grupo «activo» frente a 21 eventos en el grupo de «control»); en el segundo año de seguimiento el número de eventos fue 28 en el grupo «activo» frente a 43 eventos en el grupo de «control» ( $p = 0,011$ ). La tasa de mortalidad total a los 5 años de seguimiento fue del 31,1 frente al 43,7%. Este ensayo no tuvo la potencia suficiente para detectar los beneficios iniciales de los suplementos dietéticos, pero los resultados indicaron que la terapia dietética podía tener efectos beneficiosos incluso en el primer año.

No fue hasta la década de los ochenta que las mejoras en el diseño de los ensayos, tales como el mayor número de sujetos seleccionados, los ajustes para los factores de confusión del riesgo, la limitación para que

las variables del ensayo fueran sólo las directamente atribuibles a la coronariopatía y la introducción del esquema de aleatorización, permitieron demostrar que los cambios dietéticos en el estilo de vida, incluidos los ácidos grasos omega-3 como un componente de la terapia dietética, podían recomendarse para la prevención secundaria en los pacientes con CP<sup>16-20</sup>.

El ensayo dieta y reinfarcto (DART, de Diet and Reinfarction Trial) descubrió los beneficios de la dietética en la reducción de la mortalidad por CP. A los pacientes se les recomendó seguir 3 instrucciones dietéticas sencillas relativas a la grasa, la fibra y el pescado. Únicamente el consejo sobre la adición de pescado a la dieta pareció tener un efecto positivo (200-400 g en 2 porciones semanales o 3 cápsulas de aceite de pescado diarias) (el 7% de tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en 2 años en el grupo tratado, el 11,4% en el grupo de control;  $p < 0,01$ )<sup>32</sup>.

El estudio Lyon Diet Heart Study<sup>33</sup> evaluó los efectos de añadir pescado, fruta, vegetales y pan a la dieta y minimizar el consumo de carne y mantequilla en 605 pacientes con las siguientes objetivos compuestos:

1. Muerte cardíaca o infarto no fatal.
2. Muerte cardíaca, infarto no fatal, angina inestable, ictus, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar o periférica.
3. Muerte cardíaca, infarto no fatal, angina inestable, ictus, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar o periférica o cualquier evento CV que requiriese la hospitalización.

El estudio se interrumpió a los 27 meses de seguimiento dados los claros efectos beneficiosos de la dieta «tipo mediterránea». De hecho, no se observaron reducciones en los valores de colesterol ni pérdida de peso, pero el número de eventos coronarios fue menor en el grupo tratado (33 frente a 48;  $p < 0,001$ ). Los resultados del ensayo final se publicaron en 1999, tras 42 meses de seguimiento: los efectos positivos observados previamente se confirmaron al final del estudio. En estos últimos análisis se investigó también la correlación entre otros factores de riesgo y los eventos predefinidos. La presión arterial sistólica (PAS) elevada y el recuento de leucocitos se asociaron directamente con una tasa más elevada de reinfarctos, mientras que el sexo femenino y el tratamiento crónico con aspirina aparecieron como factores protectores. Curiosamente, la PAS y el recuento de leucocitos fueron también factores independientes predictores del riesgo en los pacientes tratados con una dieta adecuada, lo que apoya el hecho de que la dieta sólo puede modular cualitativamente la correlación entre los eventos y los factores de riesgo CV. La prevención secundaria ha de basarse en una estrategia compuesta que incluya el control dietético, cambios rotundos en el estilo de vida y una terapia farmacológica adecuada.

**TABLA 2. Ensayo GISSI-P. Características clínicas basales de la población**

Características	Número de pacientes	%
Hipertensión	4.026	35,6
Diabetes	1.683	14,9
Fumador	4.808	42,8
Ex fumador	3.935	35,0
Obeso (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	1.644	14,7
IAM	1.357	12,1
Claudicación	501	4,4
Arritmia ventricular	1.876	23,5
Prueba de esfuerzo positiva	2.137	28,9
FE > 40%	8.319	86,3

FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal. Adaptada de GISSI-Prevenzione Trial<sup>34</sup>.

El estudio GISSI-Prevention<sup>34</sup> fue el primer gran ensayo aleatorizado que probó los efectos del tratamiento farmacológico de los ácidos grasos omega-3, frente al placebo, para la prevención secundaria del IAM. Cerca de 11.500 pacientes, que habían tenido un IAM en los 3 meses anteriores, se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes 4 grupos: a) control; b) 850 mg de EPA/DHA en una proporción 1:2; c) 300 mg de vitamina E, y d) vitamina E más EPA/DHA. A todos ellos se les recomendó consumir pescado una vez a la semana y frutas y vegetales frescos diariamente. Cada 6 meses se acudía a consulta para registrar la lipidemia en ayunas, los eventos clínicos, el historial dietético y las valoraciones del cumplimiento. El período total de seguimiento fue de 42 meses. La tabla 2 muestra las características clínicas basales de los pacientes incluidos.

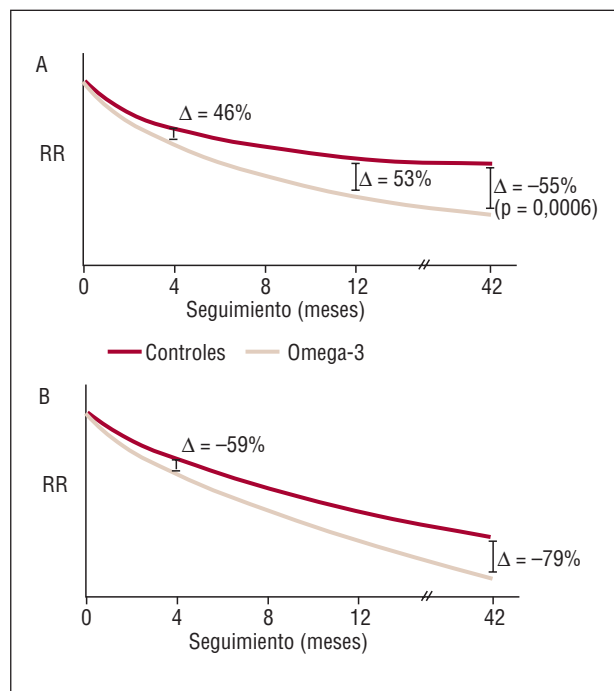
Las principales variables del estudio fueron:

- Mortalidad total, infarto no fatal o ictus no fatal.
- Mortalidad CV, infarto no fatal o ictus no fatal.

**TABLA 3. Tasas de mortalidad total y de muerte súbita según la función sistólica ventricular izquierda**

Fracción de eyección	AGP omega-3 (n.º muertes /n.º pacientes)	Placebo (n.º muertes/ n.º pacientes)	RR (IC del 95%)
<b>Mortalidad total</b>			
≤ 40%	116/677	143/643	0,70 (0,49-1,00)
41-45%	45/563	69/568	0,63 (0,38-1,02)
46-50%	78/954	80/919	0,86(0,56-1,32)
> 50%	152/2.627	167/2.679	0,81 (0,59-1,10)
Total	391/4.821	459/4.809	0,76 (0,63-0,92)
<b>Muerte súbita</b>			
≤ 40%	28/677	46/643	0,55 (0,29-1,04)
41-45%	6/563	24/568	0,19 (0,06-0,56)
46-50%	16/594	25/919	0,39 (0,15-1,02)
> 50%	38/2.627	37/2.679	0,89 (0,46-1,69)
Total	88/4.821	133/4.809	0,53 (0,36-0,76)

Adaptada de Macchia et al<sup>35</sup>.



**Fig. 2.** Tasa de mortalidad en el GISSI-P: riesgo relativo (RR) de la mortalidad total (A) y de la muerte súbita (B).

Desde el tercer mes de seguimiento, la tasa de mortalidad total se redujo en los pacientes que consumían ácidos grasos omega-3 (el 1,1 frente al 1,6%; p = 0,006); la diferencia se confirmó al final del estudio (el 8,4 frente al 9,8%; p = 0,006). Los resultados relativos a la muerte súbita fueron similares (el 2,0 frente al 2,7%; p = 0,0006). La muerte súbita se redujo en más de la mitad de la tasa de mortalidad total a los 3 meses (57%) y a los 42 meses (59%) (fig. 2). Ambas variables se alcanzaron a los 9 meses, pero se continuó el estudio porque la significación estadística no era lo suficientemente fuerte.

La incidencia total de eventos coronarios se redujo significativamente a los 5 meses de seguimiento (el 2,2 frente al 2,8%; p = 0,04995) y este efecto se mantuvo hasta el final del ensayo (el 7,4 frente al 7,8%; p = 0,009). Sin embargo, no se observó una modificación importante de la tasa de infartos fatales.

La insuficiencia cardiaca (IC) es otra enfermedad CV de gran importancia en los países industrializados por su elevada prevalencia e incidencia, su gravedad y el importante impacto económico en los diferentes sistemas sanitarios. La calidad de vida de los pacientes con IC es bastante mala, el agravamiento de su estado clínico y la necesidad de hospitalización pueden ser eventos frecuentes y el pronóstico es desfavorable, incluso a corto plazo. En esta población, la muerte súbita representa el 50% de la incidencia de la mortalidad total.

Se necesitan nuevas evidencias en el tratamiento de la IC porque el pronóstico de estos pacientes sigue siendo malo a pesar de los grandes avances en los

tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, realizados en los últimos 20 años. Se requieren nuevos tratamientos adicionales a la terapia estándar.

Como se ha mencionado con anterioridad, los ECA demuestran que los suplementos de ácidos grasos omega-3 pueden reducir los eventos cardíacos (p. ej., la mortalidad total, la muerte súbita cardíaca, el infarto de miocardio no fatal, el ictus no fatal) y el avance de la aterosclerosis en los pacientes coronarios. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales que confirmen y definan los beneficios de los suplementos de ácidos grasos omega-3 en la salud, tanto para la prevención primaria como para la secundaria. Por ejemplo, se necesitan ECA a doble ciego y controlados con placebo para documentar la seguridad y la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3, tanto en pacientes con alto riesgo (p. ej., pacientes con DMNID, dislipidemia, hipertensión y fumadores) como en pacientes coronarios con terapia farmacológica. También se necesitan estudios mecanísticos sobre sus efectos apreciables en la muerte súbita.

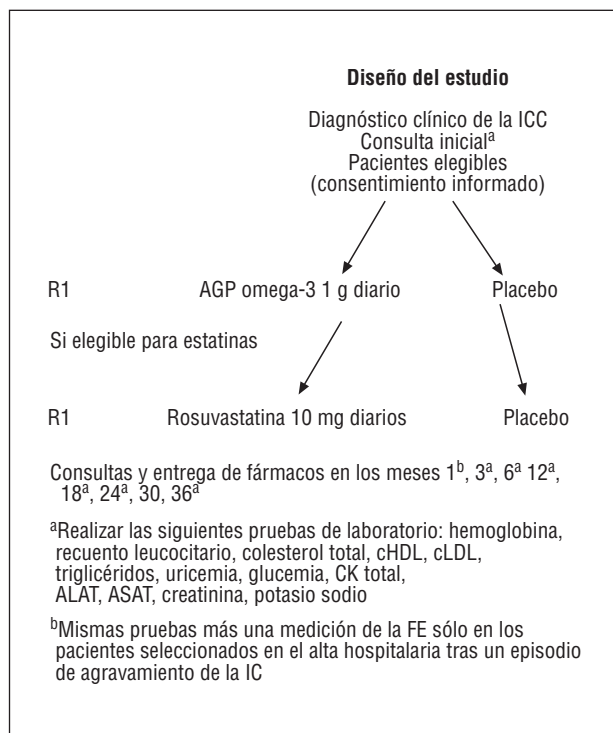
Los resultados de un análisis *a posteriori* del GISSI-Prevention señalaron el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 en un subgrupo de pacientes (2000 pacientes) con disfunción sistólica ventricular izquierda o IC<sup>35</sup> (tabla 3).

Con todos estos datos y asunciones, y el posible papel relevante de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la muerte súbita, se diseñó un ECA, el ensayo GISSI-Heart Failure (GISSI-HF)<sup>36</sup>, para verificar si el suplemento con omega-3, aportado junto al mejor tratamiento, en pacientes con IC de cualquier etiología y de cualquier gravedad podría mejorar el pronóstico de esta población de pacientes con alto riesgo de muerte y en particular de muerte súbita (fig. 3).

La fase de selección del estudio comenzó en agosto del 2002 y se terminó en febrero de 2005. Se incluyó a más de 7.000 pacientes y el período de seguimiento está aún en marcha. La importancia de este ensayo se debe principalmente a los criterios no restrictivos de elegibilidad y a la participación de casi la mitad de los departamentos de cardiología de los hospitales italianos. Los datos deberían estar disponibles a finales de 2007.

### OMEGA-3 Y FRECUENCIA CARDIACA

En un metaanálisis reciente de ECA<sup>37</sup> se ha estudiado el efecto del aceite de pescado sobre la frecuencia cardíaca (FC). La FC es uno de los principales factores independientes de riesgo de muerte CV, sobre todo de muerte súbita. Como hemos visto, las evidencias experimentales en los miocitos aislados de ratas, en los perros con el entrenamiento y en los primates no humanos indican que el aceite de pescado tiene efectos directos sobre la electrofisiología cardíaca, incluida la



**Fig. 3.** Diseño del estudio GISSI-HF. AGP: ácidos grasos poliinsaturados; ALAT: alaninoaminotransferasa; AcAT: aspartato aminotransferasa; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca.

reducción de la FC. El efecto de estas moléculas en la FC de los humanos confirmaría la influencia de los ácidos grasos omega-3 en la electrofisiología cardíaca e indicaría otro mecanismo potencial explicatorio de la correlación observada entre la ingesta de pescado y los eventos arrítmicos. En la población general, se calcula que el aceite de pescado puede reducir la FC en 1,6 lat/min (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,6-2,5; p = 0,002) en comparación con el placebo. Se evaluaron las siguientes características preespecificadas en el estudio: la reducción de la FC con el consumo de aceite de pescado fue mayor en sujetos con una FC media basal  $\geq 69$  lat/min (p para la interacción = 0,03) en los cuales el aceite de pescado redujo la FC en 2,5 lat/min (IC del 95%, 1,4-3,5; p < 0,001) y en los que recibieron tratamiento con aceite de pescado  $\geq 12$  semanas (p = 0,07) en los cuales la reducción de la FC fue 2,5 lat/min (IC del 95%, 1,1-4,0; p = 0,001). Esto podría deberse al tiempo que necesitan los EPA/DHA para incorporarse a las membranas celulares, donde ejercen sus efectos, y señala que el consumo regular de pescado puede tener mayores efectos a largo plazo que a corto plazo.

No se observó ningún efecto dosis-respuesta. Con una dosis mediana de 3,5 mg/día no hubo diferencias significativas en la reducción de la FC entre las dosis

**TABLA 4. Guía de indicaciones para la toma de aceite de pescado**

Población diana	Indicación
Sin enfermedad cardiovascular isquémica documentada	Pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados, al menos 2 veces a la semana
Enfermedad cardiovascular isquémica documentada	1 g/día de EPA-DHA, mejor si viene del pescado de la comida; si no, suplemento farmacológico con la misma dosis recomendada de ácidos grasos poliinsaturados
Hipertrigliceridemia	2-4 g/día de EPA-DHA con suplemento farmacológico

Tomada de Kris-Etherton, et al<sup>40</sup>.

altas y las dosis bajas, comparándose cada una de ellas con placebo (p para la interacción = 0,72). Además, la dosis de aceite de pescado no fue predictora del efecto. Curiosamente, con el EPA/DHA < 1 g/día, la FC se redujo en 5 lat/min (IC del 95%, 2,3-7,7; p < 0,001), mientras que la reducción de la FC en los estudios con dosis de EPA/DHA > 1 g/día fue sólo 1,4 lat/min (IC del 95%, 0,4-2,3; p < 0,001).

Según una observación de Jouven et al<sup>38</sup>, la reducción de la FC en 1,6 lat/min correspondería a un riesgo de aproximadamente un 5% menor de muerte súbita.

## GUÍAS Y CONCLUSIONES

La evidencia de los estudios epidemiológicos y de los ECA apoya el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 del pescado y de las plantas en la enfermedad CV, sobre todo para la prevención secundaria. La dosis óptima de ácidos grasos omega-3 no está aún determinada, pero los estudios prospectivos de prevención secundaria indican que la adición de 0,5-1,8 g/día de EPA y DHA de origen marino o de AAL de origen vegetal en dosis de 1,5-3 g/día reduciría significativamente los eventos cardíacos posteriores y la mortalidad. Estos datos han llevado al comité de guías dietéticas de la American Heart Association (AHA) a recomendar a la población general el consumo de al

menos dos porciones de pescado graso por semana, además de aceites vegetales ricos en AAL<sup>39</sup>. La cantidad de ácidos grasos omega-3 diarios recomendada para pacientes con CP es 1 g/día según los resultados del GISSI Prevenzione. En pacientes que no pueden consumir esta dosis de ácidos grasos omega-3 mediante la dieta sola, hay que considerar la adición de suplementos omega-3. Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia se pueden utilizar suplementos de ácidos grasos omega-3 sin contaminantes en dosis mayores, 2-4 g/día (tabla 4). Los riesgos de los efectos adversos y la toxicidad de los contaminantes a estas dosis son bajos. En el año 2002, el Comité de nutrición revisó el papel del consumo de ácidos grasos omega-3 en la enfermedad CV<sup>40</sup>. Todos los datos eran coherentes con los notificados por las Guías de la AHA y se subrayó la importancia de la disponibilidad de suplementos de ácidos grasos omega-3 de alta calidad, sin contaminantes, como un prerrequisito para su uso masivo. Recientemente, se ha observado que el contenido en mercurio del pescado puede tener un papel antagonista de la prevención de los eventos CV. Los EPA y DHA tienen una alta afinidad por el metil mercurio, que es el estado molecular del mercurio producido y liberado en el agua por los microorganismos. Se sabe que la exposición a altas concentraciones de esta molécula es tóxica, sobre todo durante la fase embrionaria y debido a los radicales libres de oxígeno que produce. Las concentraciones de mercurio total y de metil mercurio se midieron en el músculo de diferentes especies de pescado del mar Adriático para confirmar si las concentraciones excedían el valor máximo fijado por la Comisión europea. Se observó una gran variabilidad dependiendo de la especie. Sin embargo, la exposición alta se relacionó con el consumo exclusivo de rayas, pez cinto y rape, aunque el consumo de otras especies, como el lenguado, el salmonete de roca y la brótola, dio como resultado una ingesta semanal ligeramente por debajo de la tolerable establecida provisionalmente<sup>41</sup>.

En conclusión, se recomienda el consumo de una variedad de pescados para minimizar cualquier efecto adverso potencial debido a los contaminantes ambientales y, al mismo tiempo, conseguir los deseados resultados saludables sobre la enfermedad CV.

**TABLA 5. Estudios clínicos farmacológicos evaluados y autorizados por las autoridades italianas entre 2000 y 2005 que estudian el papel de los ácidos grasos poliinsaturados en las principales enfermedades cardiovasculares**

Principio activo	Arritmia (número de estudios en marcha)	Aterosclerosis (número de estudios en marcha)	Insuficiencia cardíaca (número de estudios en marcha)	Hipertensión (número de estudios en marcha)	Metabolismo lipídico (número de estudios en marcha)
AGP omega-3	5	3	1	1	1

AGP: ácidos grasos poliinsaturados.



Muchos otros estudios actualmente en curso han recogido datos importantes relativos al efecto beneficioso de estos ácidos grasos omega-3 en diversos trastornos clínicos. Como se muestra en los informes de la Italian Ministerial Database on Pharmacological Studies<sup>42</sup> (tabla 5), en Italia hay muchos ensayos clínicos en marcha que prueban los omega-3: los resultados de estos estudios nos permitirán saber más acerca del perfil de riesgo/beneficio en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2657-61.
- Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet.* 2001;357:732-3.
- Dolecek TA. Epidemiological Evidence of relationship between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Interventional Trial. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:177-82.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1046-53.
- Rodríguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, Masaki K, Chyou PH, et al. Fish intake may limit the increase in coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1996;94:952-56.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002;346:1113-8.
- Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation.* 2001;104:756-61.
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109:2705-11.
- Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1111-8.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:890-7.
- Gudbjarnason S, Oskarsdottir G, Hallgrímsson J, Doell B. Role of myocardial lipids in development of cardiac necrosis. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab.* 1976;11:571-82.
- Murnaghan MF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol.* 1981;73:909-15.
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation.* 2003;107:2646-52.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation.* 1999;99:2452-7.
- Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, Leaf A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na<sup>+</sup> channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:11000-4.
- Xiao YF, Gómez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca<sup>2+</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:4182-7.
- Kang JX, Li Y, Leaf A. Regulation of sodium channel gene expression by class I antiarrhythmic drugs and n-3 polyunsaturated fatty acids in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:2724-8.
- Leifert WR, McMurchie EJ, Saint DA. Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol.* 1999;520 Pt 3:671-9.
- Bogdanov KY, Spurgeon HA, Vinogradova TM, Lakatta EG. Modulation of the transient outward current in adult rat ventricular myocytes by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol.* 1998;274:H571-9.
- Harker LA, Kelly AB, Hanson SR, Krupski W, Bass A, Osterud B, et al. Interruption of vascular thrombus formation and vascular lesion formation by dietary n-3 fatty acids in fish oil in nonhuman primates. *Circulation.* 1993;87:1017-29.
- Supari F, Ungerer T, Harrison DG, Williams JK. Fish oil treatment decreases superoxide anions in the myocardium and coronary arteries of atherosclerotic monkeys. *Circulation.* 1995;91:1123-8.
- Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res.* 2001;52:361-71.
- Hirafuji M, Machida T, Hamaue N, Minami M. Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid. *J Pharmacol Sci.* 2003;92:308-16.
- Ogita H, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Minamino T, et al. Eicosapentaenoic acid reduces myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:964-9.
- Siddiqui RA, Shaikh SR, Kovacs R, Stillwell W, Zaloga G. Inhibition of phenylephrine-induced cardiac hypertrophy by docosahexaenoic acid. *J Cell Biochem.* 2004;92:1141-59.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnel CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998;279:23-8.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids.* 1997;32:1161-8.
- Christensen JH, Dyerberg J, Schmidt EB. n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death assessed by 24-hour heart rate variability. *Lipids.* 1999;34 Suppl:S197.
- De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2002;23:277-85.
- Woodhill JM, Palmer AJ, Leelarthapin B, McGilchrist C, Blacket RB. Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol.* 1978;109:317-330.
- Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand Suppl.* 1966;466:1-92.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989;2:757-61.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mameille N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-85.
- Dietary supplementation with n-3 PUFA polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet.* 1999;354:447-55.
- Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R, et al. on behalf of the 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.
- Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. on behalf of GISSI-HF Investigators. Rationa-

- le and design of the GISSI Heart Failure Trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:635-41.
37. Mozzafarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effects of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Circulation.* 2005;112:1945-52.
38. Juoven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Resting HR as a predictive risk factor for sudden death in middle aged men. *Cardiovas Res.* 2001;50:373-8.
39. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for Health Care professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;102:2284-99.
40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, o-3 fatty acids and cardiovascular Disease. *Circulation.* 2002;106:2747-57.
41. Storelli MM, Giacomini-Stuffler R, Storelli A, D'Addabbo R, Palermo C, Marcotrigian GO. Survey of total mercury and methylmercury levels in edible fish from the Adriatic Sea. *Food Addit Contam.* 2003;20:1114-9.
42. Bollettino sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione del Farmaco. Agenzia Italiana del Farmaco, 2005;7:33.