

ENERO 2009
VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 1

revista colombiana de
cardiología

**GUÍAS COLOMBIANAS DE CARDIOLOGÍA
¿QUÉ DEBE SABER UN MÉDICO SOBRE LOS ÁCIDOS
GRASOS OMEGA-3?**

*Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Asociación Colombiana de Medicina Interna
Federación Diabetológica Colombiana*



órgano oficial de la sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular
www.scc.org.co

(ISSN 0120-5633)

Guías colombianas de cardiología

¿Qué debe saber un médico sobre los ácidos grasos omega-3?



ENERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 1

Nota del presidente

Jaime Calderón Herrera, MD. 1

Introducción

Alonso Merchán Villamizar, MD. 3

¿Qué son los ácidos grasos omega-3?

Gregorio Sánchez Vallejo, MD. 5

Evidencia clínica de los ácidos grasos omega-3 de origen vegetal en la prevención primaria y secundaria

Gregorio Sánchez Vallejo 7

Evidencia clínica de los ácidos grasos Omega-3 procedentes de los peces en prevención primaria y secundaria

Dora I. Molina de Salazar, MD. 9

Características de las presentaciones farmacéuticas de los ácidos grasos omega-3, su proceso de fabricación y la política de aprobación por una entidad gubernamental

Beatriz Jara Jaramillo, MD 12

Evidencia clínica de las formas farmacéuticas de ácidos grasos omega-3 en la prevención primaria

Gregorio Sánchez Vallejo, MD. 13

Evidencia clínica de las formas farmacéuticas de ácidos grasos omega-3 en prevención secundaria

Alonso Merchán Villamizar, MD. 14

Evidencia clínica de las formas farmacéuticas de ácidos grasos omega-3 como hipolipemiantes

Sebastián Vélez Peláez, MD. 18

Evidencia clínica de las formas farmacéuticas de ácidos grasos omega-3 como antiarrítmicos

Sebastián Vélez Peláez, MD. 20

Efectos colaterales y precauciones a tener en cuenta con las formas farmacéuticas de ácidos grasos omega-3

Dora I. Molina de Salazar, MD. 22

Omega-3 en enfermedad no cardiovascular

Roberto D'Achiardi Rey, MD, FACP.; Jorge Echeverri Sarmiento, MD. 23

Omega-3 en enfermedad renal

Roberto D'Achiardi Rey, MD, FACP.; Jorge Echeverri Sarmiento, MD. 24

Resumen y conclusiones

Alonso Merchán Villamizar, MD. 26

¿Qué son los ácidos grasos omega-3?

Gregorio Sánchez Vallejo, MD.

Los ácidos grasos omega-3 son unidades básicas esenciales de las grasas de tipo poli-insaturado y esencial. Son poli-insaturados porque poseen en su molécula dobles enlaces de hidrógeno entre sus átomos de carbono y son esenciales debido a que los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para insertar dobles enlaces en los átomos de carbono más allá del carbono 9. El ácido graso omega-3 presente en los vegetales, se denomina ácido alfa linoléico (ALA); este se encuentra en cantidades importantes en las semillas de lino, canola, soya, entre otros. A partir del ácido alfa linoleico, el organismo humano y el de otros animales, elabora derivados de mayor número de átomos de carbono.

Los ácidos grasos omega-3 presentes en los peces (salmón, trucha, sardina y atún, entre otros) son el ácido eicosapentaenoico (EPA) de 20 carbonos y el docosahexaenoico (DHA) de 22 carbonos.

Los ácidos grasos de origen vegetal contienen menos de 18 carbonos y se conocen como de cadena corta, entre ellos el ALA. Los ácidos grasos derivados de los peces tienen más de 20 carbonos en su estructura y se conocen como de cadena larga, entre ellos los EPA y DHA.

Importancia clínica de los ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 se incorporan en la membrana celular donde ejercen influencia sobre la fluidez, función receptora, actividad enzimática y producción de eicosanoides. Se sabe que los EPA son precursores de la prostaglandina 3, el tromboxano 3 y el leucotrieno 5; por este motivo tienen propiedades anti-inflamatorias, antiarrítmicas y antitrombóticas. Además, se describen efectos anti-ateroscleróticos, mejoramiento de la función endotelial, disminución de los triglicéridos y cierto efecto hipotensor.

Acciones

Sobre el sistema cardiovascular, proporcionan mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, disminución de la sensibilidad de los baro-receptores con menor respuesta hipertensora y estabilización de la actividad eléctrica del corazón la cual se manifiesta como una propiedad antiarrítmica y de reducción del riesgo de muerte súbita. También se encontraron efectos antitrombóticos por inhibición de la producción del tromboxano A₂ (TXA₂), la preservación de prostaglandina I₂ (PGI₂) y la acción reductora del fibrinógeno junto al aumento del plasminógeno. Se describe una acción anti-aterosclerótica al mejorar la disponibilidad del óxido nítrico de origen endotelial y la disminución de la síntesis de la adhesión celular así como la de la actividad inflamatoria de la placa aterosclerótica.

También se describe ampliamente su efecto sobre la diabetes mellitus a través de diferentes mecanismos; entre ellos, actuar como ligandos activadores de los PPAR γ , los cuales estimulan la diferenciación de los preadipocitos a los adipocitos, lo que genera en esta célula un aumento en los receptores de insulina, y de esta manera reduce

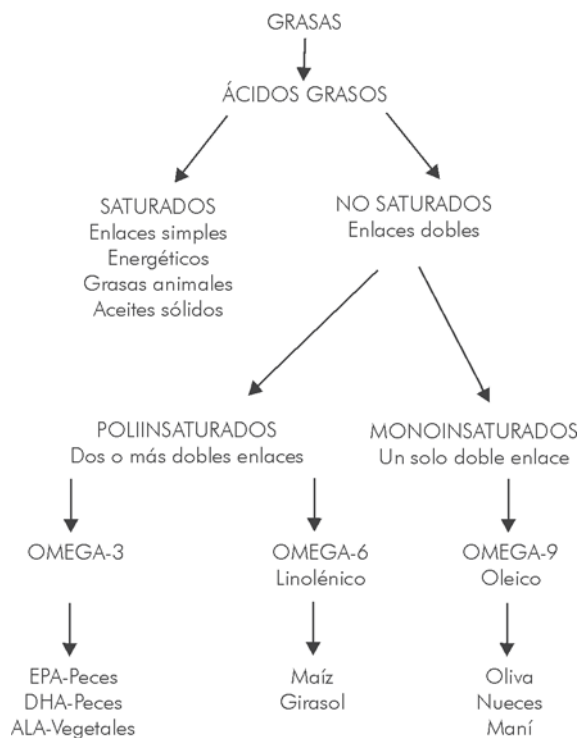


Figura 1. Importancia clínica de los ácidos grasos Omega-3.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA 6

Ácidos grasos poli-insaturados	Nombre	Abreviatura en Inglés	Estructura	Fuente de alimentos
Omega-3	Ácido alfa-linolénico (Cadena corta)	ALA	18:3n-3	Nueces, aceite de linaza y aceite de canola
	Ácido eicosapentaenoico (Cadena larga)	EPA	20:5n-3	Pescado graso y aceites de pescado
	Ácido docosahexaenoico (Cadena larga)	DHA	22:6n-3	Pescado graso y aceites de pescado
Omega-6	Ácido linoleico	LA	18:2n-6	Aceite de maíz, cártamo, soya, semilla de algodón y girasol
	Ácido gamalinolénico	GLA	18:3n-6	Aceite de onagra, borraja y semilla de grosella
	Ácido araquidónico	ARA	20:4n-6	negra, carne, aves y huevos

la resistencia a la insulina. De igual forma, se observa que los omega-3 protegen las células beta pancreáticas del daño causado por el aumento de radicales libres producidos durante la diabetes.

Los efectos sobre la disminución de los triglicéridos se relacionan con diferentes mecanismos complementarios como: disminución de la lipogénesis, de la acción de la diacilglicerol-aciltransferasa, del ácido fosfatídico y de la lipasa hormonosensible, y aumento de la betaoxidación peroximal en el hígado y la degradación de la APO B. Por su parte, los efectos antiarrítmicos de los omega-3 se interrelacionan con la estabilización de la actividad eléctrica del corazón, conduciendo a una disminución en el riesgo de muerte súbita.

Alimentos que contienen ácidos grasos omega-3 y omega-6

Las fuentes dietéticas de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 son:

- Aceite de pescado (EPA-DHA).
- Aceites vegetales como canola, soya, linaza y oliva (ALA).
- Aceites vegetales como maíz y girasol (omega-6).

Lecturas recomendadas

1. Blankenhorn DH, Johnson RL, Nessim SA, Azen SP, Sanmarco ME, Selzer RH. The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS): design, methods, and baseline results. *Control Clin Trials* 1987; 8 (4): 356-87.
2. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*; 2: 757-761.
3. Dietary supplementation with n-3 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 (9177): 447-55.
4. Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 1991; 14: 935-41.
5. Harding AH, Sargeant LA, Welch A, Oakes S, Luben RN. Fat consumption and HbA1c levels. *Diabetes Care* 2005; 24: 1911-6.
6. Harris WS, Poston, Hadcock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007; 193 (1): 1-10.
7. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111 (1): e39-44.
8. Hu FB, Stanson 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.
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (2): 151-2.
10. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2006; 73: 1019-26.
11. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1529-39.
12. Suresh Y, Das UN. Long-Chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus: Effect of omega-6 fatty acids. *Nutrition* 2003; 19: 93-114.
13. Symposium Highlights - Omega-3 fatty acids: recommendations for therapeutics and prevention - eMedicine. *The Medscape Journal*.
14. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic. *Atherosclerosis* 2003; 166 (1): 85-93.
15. 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 (9567): 1090-8.

Evidencia clínica de los ácidos grasos omega-3 de origen vegetal en la prevención primaria y secundaria

Gregorio Sánchez Vallejo, MD.

No existe evidencia contundente que indique que los ácidos grasos de origen vegetal en prevención primaria y secundaria, tengan algún efecto sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Algunos estudios sobre dietas ricas en ácidos grasos de origen vegetal, demuestran beneficios, pero no son una recomendación de tipo terapéutico (DART-LYON-SCIMO).

El consumo de una dieta que contenga aceites vegetales ricos en ácido alfa linoleico, se asocia con una reducción significativa del riesgo de infarto del miocardio no fatal, de acuerdo con lo que se evidencia en un estudio reciente llevado a cabo por Campos y colaboradores (1). Es interesante anotar que los beneficios potenciales se presentan con un consumo bajo, lo cual es importante en especial en países donde la población no tiene acceso al consumo de pescado y cocinan con aceite de origen vegetal como el de maíz o girasol. Adicionalmente, Harris (2) considera que si la población puede consumir ALA y se logran efectos similares a los del EPA y el DHA, sería muy favorable para ellos, dadas algunas limitaciones para obtener los ácidos grasos omega-3 de fuentes marinas.

Beneficio alto con niveles bajos de ALA

El ALA es un ácido graso omega-3 de cadena intermedia. Durante las últimas décadas se ha incrementado su demanda principalmente a través del consumo de aceites vegetales tales como soja o soya, canola y linaza. En la recopilación inicial de la información, Campos y colaboradores (1) encontraron que algunos estudios en los que se administró ALA en bajas cantidades, éste se asociaba con riesgo de enfermedad coronaria, muerte súbita de origen cardíaco y algunas otras patologías, lo cual evidenciaba una asociación inversa entre el consumo de ALA y el riesgo de infarto del miocardio (Tabla 1).

El estudio fue realizado en 1.819 pacientes que habían sobrevivido a un infarto del miocardio en quienes se tomaron muestras de tejido adiposo con el objetivo de analizar los ácidos grasos almacenados. Adicionalmente, diligenciaron un cuestionario de hábitos de alimentación y los datos que se obtuvieron se confrontaron con 1.817 controles a quienes se les hicieron los mismos

análisis. El rango de ALA en el tejido adiposo fue de 0,36%, en el decil más bajo, y de 1,04% en el más elevado. La mediana de los niveles de administración de ácido alfa linoleico fue de 1,11 g/día hasta 2,35 g/día, respectivamente (Tabla 2).

Los investigadores realizaron un modelo multivariado en el que se incluyeron variables como: hábito de fumar, actividad física del paciente, antecedentes de diabetes e hipertensión o ambas, consumo de grasa y relación cintura-cadera, entre otros. Observaron una relación inversa entre el ALA del tejido adiposo y el consumo de este ácido en la dieta, con respecto al riesgo de infarto del miocardio no fatal.

Tabla 1
ALIMENTOS QUE CONTIENEN ÁCIDO ALFA-LINOLÉNICO (ALA) (c18: 3n-3)
RECOMENDACIÓN DHA 0,8-1,1 g/día

Alimento	Contenido (g/cucharada)
Aceite de oliva	0,1
Aceite de canola	1,3
Aceite de soya	0,9
Aceite de nuez	1,4
Aceite de linaza	8,5
Semilla de linaza (lino)	2,2
Nuez	0,7

Tabla 2
DECILES DE TEJIDO ADIPOSO, CONSUMO DE ALA Y RIESGO DE INFARTO DEL MIOCARDIO

Decil	Consumo de ALA g/día	Mediana del porcentaje de ALA en el tejido adiposo	Riesgo relativo de infarto del miocardio
1	1,11	0,36	-
2	1,25	0,45	0,94 (0,66-1,34)
3	1,38	0,5	0,85 (0,59-1,24)
4	1,38	0,55	0,59 (0,40-0,87)
5	1,52	0,6	0,52 (0,34-0,78)
6	1,62	0,64	0,51 (0,34-0,79)
7	1,79	0,7	0,43 (0,30-0,67)
8	1,83	0,77	0,45 (0,28-0,71)
9	2,08	0,88	0,37 (0,23-0,59)
10	2,35	1,04	0,41 (0,25-0,67)

Los resultados mostraron que la relación entre ALA e infarto del miocardio fue no lineal. Ciertamente, se observó una relación dosis-efecto, pero sólo hasta valores cercanos a 0,7% de tejido adiposo, lo que corresponde a cerca de 1,8 g/día. Adicionalmente, el incremento en el consumo mayor a este rango no muestra ningún efecto anexo. Al parecer, el consumo modesto de ALA es benéfico, de tal manera que una pequeña cantidad de aceite de linaza, incluso de sólo 5 mL aproximadamente o 5 a 10 mL de aceite de soja o soya, es suficiente para incrementar el consumo de ALA a 1 g/día.

Mecanismos de acción

En cuanto al mecanismo subyacente, algunos sugieren que el mecanismo protector es mediado por la conversión de ALA a EPA, pero los autores comentan que los datos del estudio no dan soporte a tal hipótesis porque los niveles del primero se correlacionan pobremente con los de EPA del tejido adiposo y de los eritrocitos. Hay datos que sustentan que ALA disminuye los niveles de colesterol LDL y los niveles de triglicéridos, pero se cree también que reduce la expresión de marcadores inflamatorios, aunque los datos en este punto aún no son concluyentes.

En un estudio no relacionado, publicado en línea en julio 7 de 2008, en la revista *Hypertension*, investigadores japoneses liderados por el Dr. Katsuyuki Miura de la Universidad de Ciencias Médicas Shiga en Otsu, Japón,

observaron de forma independiente una correlación inversa entre el ácido linoleico de la dieta y los niveles de presión sistólica y diastólica (3). Individuos con un alto consumo de ácido linoleico, definido en esta investigación como una ingestión mayor de 9 g/día, presentaron una disminución en los niveles de presión arterial sistólica y diastólica de 1,4 mm Hg y 0,9 mm Hg, respectivamente.

En su editorial, Harris (2) destaca que los hallazgos de Campos y colaboradores (3), deben analizarse junto con otros estudios, en particular un meta-análisis de seis estudios en el que se mostró que no había diferencias significativas en el ALA del tejido adiposo entre pacientes con enfermedad coronaria y los controles. El mejor soporte para definir del verdadero efecto del ALA sobre el riesgo de enfermedad cardíaca, será a través del Estudio Alfa-Omega, una investigación en la cual se asignaron de manera aleatoria 4.800 sujetos a 400 mg de EPA más DHA, 2 g de ALA, ambos o ninguno. El punto principal de la investigación es la mortalidad cardíaca y se espera que los resultados estén listos para este año.

Bibliografía

1. Campos H, Baylin A, Willett WC. Linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: 339-345.
2. Harris WS. Cardiovascular risk and alpha-linolenic acid: can Costa Rica clarify? *Circulation* 2008; 118 (4): 323-4.
3. Miura K, Stamler J, Nakagawa H, Elliott P, Ueshima H, Chan Q, et al. International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Research Group. Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure: the International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study. *Hypertension* 2008; 52 (2): 408-14.