

Ácidos grasos omega-3 y función endotelial en pacientes con síndrome coronario agudo

Omega-3 fatty acids and endothelial function in patients with acute coronary syndrome

Ramírez Salazar, Maricela; Brito, Sara; Lares, Mary; Maiorana, Carlos; Castro, Jorge




 **Maricela Ramírez Salazar**
dramarisela14@hotmail.com
Hospital Central de las Fuerzas Armadas, República Dominicana

 **Sara Brito**
sarafindel@hotmail.com
Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”, Venezuela

 **Mary Lares**
marylares@hotmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 **Carlos Maiorana**
carmaiorana@gmail.com
Universidad Católica de Murcia, España

 **Jorge Castro**
jcastroq@gmail.com
Hospital Universitario Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Venezuela

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Semestral
vol. 11, núm. 2, e340, 2022
revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 04 Julio 2022
Aprobación: 08 Agosto 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013370008/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2022.11.2.e340>

©Los autores, 2022



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo citar: Ramírez M, Brito S, Lares M, Maiorana M, Castro J. Ácidos grasos omega-3 y función endotelial en pacientes

Resumen: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, manifestándose principalmente como enfermedad isquémica coronaria. El pronóstico y desenlace del Síndrome Coronario Agudo (SCA) depende en gran proporción de la disfunción endotelial asociado a este cuadro. **Objetivo:** Evaluar el efecto de los ácidos grasos omega-3, sobre la función endotelial en el Síndrome Coronario Agudo (SCA). **Métodos:** Se realizó estudio con 16 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados con Omega-3 a dosis de 3 gramos/día+Terapia Convencional (O3+Tc) durante 30 días. Se les realizó a las 12 horas del ingreso y los a 30 días, perfil lipídico, proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), Endotelina 1 (ET-1), y Péptido Natriurético cerebral (NTproBNP). **Resultados:** Durante 4 semanas de seguimiento, el uso de 3 gramos/día de ácidos grasos omega-3, añadido a la terapia convencional en el Síndrome Coronario Agudo, mostró una reducción significativa de la concentración plasmática de NTproBNP ($p = 0,000$), PCRus ($p = 0,000$) y triglicéridos ($p = 0,004$). **Conclusión:** Tres gramos al día de ácidos grasos omega-3 contribuye a la reducción de la concentración plasmática de Triglicéridos y NTproBNP en pacientes con síndrome coronario agudo.

Palabras clave: Ácidos Grasos Omega -3, Síndrome Coronario Agudo, Función endotelial, Terapia convencional.

Abstract: mainly as coronary ischemic disease. The prognosis and outcome of Acute Coronary Syndrome (ACS) depend largely on the endothelial dysfunction associated with this condition. **Objective:** To evaluate the effect of omega-3 fatty acids on endothelial function in Acute Coronary Syndrome (ACS). **Method:** A study was conducted with 16 patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with Omega-3 at a dose of 3 grams/day+Conventional Therapy (O3+Tc) for 30 days. Lipid profile, ultrasensitive C-reactive protein (usCRP), Endothelin 1 (ET-1), and Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP) were performed 12 hours after admission and 30 days later. **Results:** During 4 weeks of follow-up, the use of 3 grams/day of omega-3 fatty acids, added to conventional therapy in Acute Coronary Syndrome, showed a significant reduction in the plasma concentration of NTproBNP ($p = 0.000$), hsCRP ($p = 0.000$) and Triglycerides ($p = 0.004$). **Conclusion:** Three

con síndrome coronario agudo. Rev Digit Postgrado. 2022; 11(2):e340.doi:10.37910/RDP.2022.11.2.e340

grams a day of omega-3 fatty acids contributes to the reduction of the plasmatic concentration of Triglycerides and NTproBNP in patients with acute coronary syndrome.

Keywords: Omega-3 Fatty Acids, Acute coronary syndrome, Endothelial function, Conventional therapy.

INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial desempeña un papel crítico en el inicio y la progresión de la aterosclerosis, denominador común en la muerte súbita por causas isquémicas.^(1,2)

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial y a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos el Síndrome Coronario Agudo (SCA), continua siendo un problema de salud pública y de alta mortalidad.^(3,4)

En los Estados Unidos, por ejemplo, estas patologías, ocasionan la muerte cada año a más gente que a todos los norteamericanos que murieron en las cuatro grandes guerras del siglo pasado.⁽⁵⁾ En Europa, representan el 49 % de todas las muertes y el 30 % de las muertes antes de los 65 años⁽⁶⁾. En Venezuela, según el anuario de Mortalidad de 2009; las enfermedades del corazón constituyeron la primera causa de Mortalidad diagnosticada en el país con el 20,30 %, comprendida principalmente por el Infarto Agudo de Miocardio con 13,07 %, seguidas de la Enfermedad Cardíaca Hipertensiva 2,18 % y Enfermedad Isquémica Crónica del corazón con 2,01 %.⁽⁷⁾ Actualmente, a pesar de la mejoría en el tratamiento, la prevalencia de enfermedad cardiovascular lejos de ir disminuyendo, continúa creciendo y ha sido vinculada al aumento progresivo de los factores de riesgo en la población mundial.⁽⁸⁾ Uno de los factores determinantes en el pronóstico de estos eventos es la disfunción endotelial (entre ellos la disminución en la síntesis y liberación de óxido nítrico y al aumento en la concentración plasmática de Endotelina 1)^(9,10); así como procesos inflamatorios que tienen un papel importante en la inestabilidad de la placa y que pueden manifestarse como proteína C reactiva ultra sensible PCRus en la patogenia de los síndromes coronarios agudos^(11,12,13); por otro lado en vista del aumento de la concentración plasmática de ET1, se ha planteado un aumento en la síntesis y liberación de marcadores neurohormonales como el Péptido Natriurético Cerebral (NTproBNP) en el tejido cardíaco^(14,15), así como la hipótesis del mecanismo de feedback en el que ambos contribuyen a la regulación del tono vascular^(16,17). Este marcador inflamatorio, neurohormonal y endotelial, permite estratificar riesgo, pronosticar gravedad y evaluar evolución del síndrome coronario agudo.

El manejo temprano y la implementación de medidas adecuadas que actúen directamente sobre la disfunción endotelial con estabilización de la placa, permitirían disminuir la mortalidad por esta causa, así como la progresión a insuficiencia cardíaca y las rehospitalizaciones por esta misma patología.

Ácidos Grasos Omegas-3

Desde la década de los setenta se ha observado que una baja incidencia de cardiopatía isquémica se correlacionaba con concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), procedentes del elevado consumo de pescado.

Los ácidos grasos omega-3 constituyen un nutriente esencial en la dieta y se ha demostrado, en múltiples estudios epidemiológicos, experimentales y estudios clínicos, su pluripotencialidad ejerciendo una amplia gama de efectos biológicos beneficiosos. Estas características, junto con ser el componente de la dieta que más se ha perdido durante la evolución de los hábitos de vida del ser humano⁽¹⁸⁾, hacen suponer que

la ausencia de ácidos grasos omega-3 en la dieta diaria tenga un papel relevante en la epidemia actual de enfermedades cardiovasculares⁽¹⁹⁾. Ya que estos cuentan con diversos efectos pleiotrópicos como es el efecto cardioprotector, a través de su actividad sobre el metabolismo lipídico, protección del endotelio y efecto antiinflamatorio⁽²⁰⁾.

Mecanismos del efecto cardioprotector de los ácidos grasos omega-3

Los hallazgos de diversos estudios, realizados hasta la actualidad, han estimado que los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3, están relacionados con: la reducción de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, mejoría en la hemostasia y reducción en la trombosis; la reducción de la presión arterial, efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios, además de tener propiedades antiarrítmicas⁽²¹⁻²⁴⁾

El efecto de los ácidos grasos omega -3 sobre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se aprecia dependiente a la dosis utilizada. Harris et al⁽²²⁾, comunicaron que la ingesta de 4 g/día de ácidos grasos omega-3, contenidos en el aceite de pescado, reduce los triglicéridos en un 25-30 % en hipertrigliceridemia grave. Esta reducción se asocia normalmente con un descenso de las concentraciones de VLDL⁽²²⁾.

Efectos en la hemostasia/trombosis/fibrinólisis

Los ácidos grasos omega-3 reducen la agregabilidad plaquetaria y modulan la trombosis a través de mecanismos independientes de su actividad sobre los triglicéridos. Los ácidos grasos omega-3 no son buenos sustratos para las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) que regulan la síntesis de prostanoïdes/tromboxanos y leucotrienos/hidroxicicosatetranoïdes; además aumenta las concentraciones de antitrombina III y produce hipocoagulabilidad al reducir las concentraciones de fibrinógeno y factor V⁽²⁵⁾; incrementar la actividad fibrinolítica a través de una reducción de las concentraciones de PAI-⁽²⁶⁾.

El mecanismo por el que los ácidos grasos omega-3 mejoran la función endotelial parece estar relacionada con la capacidad de estos compuestos para modificar la composición de las membranas celulares y favorecer la síntesis/liberación de óxido nítrico (NO) por el endotelio^(27,28). Se ha observado, además una reducción de las concentraciones de moléculas de adhesión (ICAM-I, VCAM-I y E-selectina) y de la proteína C reactiva (PCR)^(29,30).

Los ácidos grasos omega-3 reducen la síntesis de los eicosanoïdes, que son más activos como mediadores de la inflamación, lo que contribuye a reducir la respuesta inflamatoria, y disminuyen la expresión de moléculas de adhesión que intervienen en la interacción de los monocitos con el endotelio vascular, lo que podría disminuir la PCR de alta sensibilidad en pacientes con IM reciente y aumentar la estabilidad de las placas ateroscleróticas^(21,22).

Efectos sobre el metabolismo lipídico y otros factores de riesgo

Los efectos sobre el metabolismo lipídico, se produce a través de la actividad de dos factores de transcripción que interactúan con los ácidos grasos de cadena larga: 1) el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, que participa en la activación de los procesos de oxidación de los ácidos grasos, y 2) la proteína fijadora del elemento regulador del CT, que participa en la inhibición de la síntesis de TG. La interacción entre estos factores de transcripción permite inhibir la síntesis de ácidos grasos reduciendo la disponibilidad del sustrato para la producción de triglicéridos.⁽³³⁾ Existen numerosas evidencias del interesante papel que desempeñan los ácidos grasos omega-3 sobre el metabolismo lipídico. Está plenamente definido que producen

una reducción en los niveles plasmáticos de triglicéridos y en, ocasiones de colesterol total ⁽³⁴⁾. Este efecto se produce a través de una disminución de la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), incremento de su lipólisis periférica, inhibición de la síntesis y la secreción de quilomicrones y una aceleración en el aclaramiento postprandial de los triglicéridos. Pero, además, su consumo reduce el acúmulo de colesterol libre y esterificado en la pared arterial, disminuyendo la infiltración por macrófagos y la inestabilidad de la placa ⁽³⁵⁾.

En un estudio realizado por Freixa X, et al ⁽³⁶⁾, publicado en la revista Española de Cardiología en 2011, observaron que un patrón creciente de expresión de ET-1 plasmática, desde el inicio de Síndrome Coronario Agudo, se asocia a un aumento en las tasas de insuficiencia cardíaca, isquemia persistente y mortalidad a los 30 días. En diversos estudios, se ha apreciado una estrecha relación entre la ET-1 y los péptidos natriuréticos en el sistema cardiovascular. Varios estudios han demostrado que la ET-1 es un potente estimulador de la síntesis y liberación de estos péptidos en los tejidos cardíacos ^(14,15).

También se ha asociado el consumo de ácidos grasos omega-3, con una disminución de la inflamación ⁽³⁷⁾, una mayor estabilidad de la placa aterosclerótica ⁽³⁸⁾ y una disminución de la concentración plasmática de péptido natriurético (NTproBNP) ⁽³⁹⁾.

Se ha observado una relación estrecha en la síntesis y liberación del NTproBNP, en respuesta a la liberación de ET1 plasmática ⁽⁴⁰⁾.

En un estudio clínico realizado por Martínez E, et al ⁽³⁹⁾, utilizando un gramo de ácidos grasos omega 3, en 31 pacientes portadores de cardiopatía isquémica, durante un seguimiento de nueve meses, apreciaron un descenso significativo del NTproBNP (p: 0,008). Los BNP se elevan proporcionalmente a la gravedad de la IC valorada por la clase funcional, siendo los valores más altos en aquellos con clase funcional III-IV ^(41,42). Al relacionarlo con la fracción de eyección (FE) se observa de manera general valores más elevados de BNP en aquellos con FE más deprimida ^(41, 40). En el estudio realizado por Maiorana C et al ⁽⁴³⁾, publicado en 2012, observaron que los niveles plasmáticos NTproBNP y PCRus aumentan de forma proporcional al tamaño de las cavidades del ventrículo izquierdo, el grado de disfunción ventricular izquierda y la gravedad de la insuficiencia cardíaca.

Para el año 2009 en la Revista Española de cardiología se publica: la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), para el Manejo de pacientes con Infarto Agudo de Miocardio (IAM), con elevación persistente del segmento ST; donde recomiendan como indicación: Clase IIa, Nivel de Evidencia: B, el consumo de ácidos grasos omega-3, aproximadamente de 1000 mg/día (460 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) + 380 mg de ácido docosahexanoico (DHA) ⁽⁴⁴⁾.

Se pretende con este estudio, evaluar si el tratamiento con ácidos grasos Omega 3, ofrece mayor beneficio en la función endotelial en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo, al ser añadidos a la terapia convencional.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, longitudinal en pacientes con Síndrome Coronario Agudo, durante el periodo de un mes.

El grupo de estudio, estuvo constituido por todos los pacientes que se hospitalizaron en la Unidad de Cuidados Coronarios del Servicio de Cardiología del Hospital Militar Universitario Dr. "Carlos Arvelo" con el diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo.

La muestra la conformaron 16 pacientes de ambos sexos, de 20-70 años, que cumplieron con los criterios de inclusión, tratados con Omega-3 a dosis de 3 gramos diarios + terapia convencional. Este estudio se realizó en el Servicio de Endocrinología y de Cardiología del Hospital Militar Universitario Dr. "Carlos Arvelo", previa

aprobación del comité de ética de la institución y firma de un consentimiento informado según declaración de Helsinki.

Se consideraron como criterios de inclusión a todo paciente entre 20 a 70 años, de ambos sexos con troponinas I cuantitativas positivas a las 6 horas del dolor torácico.

Así mismo se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que usaron ácidos grasos Omega-3, 6 meses previo al estudio, pacientes con trasplante cardíaco previo, revascularización quirúrgica o percutánea (menos de 6 meses), con diagnóstico de cardiopatía idiopática, chagásica, y valvular significativa, que estuviesen usando marcapasos, desfibrilador automático implantable (DAI), con antecedentes de enfermedades reumatológicas, enfermedades inmunológicas, colagenopatías, enfermedades infecciosas previo a 6 meses, shock cardiogénico, que estuviesen empleando inotrópicos positivos o vasodilatadores intravenosos 2 semanas previas al estudio, usando drogas ilícitas, embarazo o con diagnóstico de neoplasias o enfermedad terminal.

Procedimientos

Todos los pacientes, recibieron y se les mantuvo, la terapia convencional para un Síndrome Coronario Agudo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II. Bloqueantes Beta, diuréticos, de asa y/o espirolactona en pacientes con FEVI < 40%). Anti agregación plaquetaria dual (aspirina infantil + Clopidogrel). Estatinas (Atorvastatina 80 mg diario).

A todos se les realizó:

- a) Evaluación clínica de los parámetros hemodinámicos y condición general al inicio del estudio y luego fueron reevaluados en la Consulta Cardiometabólica del Servicio Endocrinología, para control, reajuste y entrega de tratamiento a los 7, 15 y 30 días posterior al Síndrome Coronario Agudo.
- b) A cada paciente se les tomó 15 cc de sangre venosa, en 3 tubos con anticoagulante EDTA y 1 tubo sin anticoagulante, durante dos sesiones programadas: al inicio del estudio (12 horas de ayuno, cuando las condiciones lo permitían, posterior al diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo en la Unidad de Cuidados Coronarios del Servicio de Cardiología); y al finalizar el estudio.

Estas muestras fueron centrifugadas y almacenadas el plasma a -80° en el Servicio de Endocrinología hasta finalizar el estudio para su posterior procesamiento.

Se les realizó a las 12 horas del ingreso y los a 30 días, perfil lipídico, glucemia, creatinina, ácido úrico por método enzimático colorimétrico por Randox, en el equipo HITACHI 912, proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), Endotelina 1 (ET-1), y Péptido Natriurético cerebral (NTproBNP) a través de la técnica de inmunoanálisis de PATHFAST.

Tratamiento estadístico

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calculó su frecuencia y porcentaje. Se comprobó la normalidad de las variables continuas con el uso de la prueba Shapiro-Wilks, no comprobándose distribución normal en todas las variables analizadas, de allí decidió aplicarse pruebas de tipo no paramétrica. Para evaluar las diferencias antes y después, en cada grupo se aplicó la prueba W de Wilcoxon. Los contrastes de las variables nominales se ejecutaron con la prueba chi-cuadrado de Pearson. Los datos fueron analizados con la aplicación JMP-SAS versión 11.

RESULTADOS

En la evaluación de las características clínicas y demográficas de los pacientes, se encontró lo siguiente: en cuanto al sexo el 56,35 % era del sexo masculino y 43,8 % femenino. La edad promedio del grupo fue de 61 ± 9 años. Dentro de los parámetros clínicos basales medidos se contempló lo siguiente: presión arterial sistólica 138 ± 23 , presión arterial diastólica 84 ± 12 . Índice de masa corporal $26,8 \pm 4,1$ y plaquetas 223 ± 75 . (ver tabla 1).

TABLA 1.
Características basales de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Variables	Estadístico
N	16
Edad (años)*	61 ± 9
Masculino (%)	56,35
Femenino (%)	43,8
Hemoglobina (mg/dl)*	$13,1 \pm 1,9$
Hematocrito (%)*	$39,4 \pm 6,8$
Plaquetas (mm ³)*	223 ± 75
Presión arterial sistólica (mmHg)*	138 ± 23
Presión arterial diastólica (mmHg)*	84 ± 12
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)*	40 ± 14
Índice de masa corporal (K/m ²)*	$26,8 \pm 4,1$
Diabetes Mellitus (%)	37,5
Hipertensión Arterial (%)	75
Dislipidemia (%)	43,8
Tabaquismo (%)	50
Antecedentes de IM (%)	6,3
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. SCASEST (%)	31,3
Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (%)	68,8

* Valores expresados como media \pm desviación estándar y porcentaje.

Al relacionar los parámetros bioquímicos basales y posterior al tratamiento en ambos grupos se observó los siguientes valores en perfil lipídico: Colesterol total (basal: 179 ± 56 mg/dl y final: 131 ± 55 mg/dl) $p = 0,005$ estadísticamente significativa, el colesterol- LDL (basal: 122 ± 46 mg/dl y final: 80 ± 41 mg/dl) $p = 0,007$ estadísticamente significativa. En lo correspondiente al comportamiento de los triglicéridos (basal: 135 ± 55 mg/dl y final: 91 ± 47 mg/dl) con una reducción del 32,7 % ($p = 0,004$) (ver tabla 2).

TABLA 2.

Perfil lipídico, metabólico y de marcador endotelial (ET-1), marcador proinflamatorio (PCRus) y marcador neurohormonal (NTproBNP), en los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con terapia convencional más ácidos grasos omega 3.

Variables	Pre*	Post*	p
Colesterol total (mg/dl)	179 ± 56	131 ± 55	0,005
Colesterol HDL (mg/dl)	40 ± 12	34 ± 11	0,033
Colesterol LDL (mg/dl)	122 ± 46	80 ± 41	0,007
Triglicéridos (mg/dl)	135 ± 55	91 ± 47	0,004
Glucemia (mg/dl)	143 ± 59	141 ± 60	0,717
Ácido úrico (mg/dl)	5,9 ± 1,7	5,3 ± 1,1	0,277
Creatinina (mg/dl)	0,86 ± 0,22	0,94 ± 0,29	0,229
ET-1 (pg/ml)	6,10 ± 0,58	5,62 ± 0,60	0,020
PCRus (mg/dl)	13,8 ± 11,4	3,9 ± 2,3	0,000
NT pro BNP (pg/ml)	2789 ± 2184	1305 ± 1282	0,000

* Valores expresados como media ± desviación estándar. ET-1 = Endotelina - 1. PCRus = Proteína c reactiva ultrasensible. NT pro BNP = Péptido Natriurético Cerebral N terminal.

Otro parámetro evaluado fue los niveles plasmáticos de glucemia, que se mantuvo prácticamente en valores constante en el periodo de seguimiento (basal: 143 ± 59 mg/dl y final: 141 ± 60 mg/dl) sin diferencia estadística ($p = 0,717$).

En cuanto a la concentración plasmática de ET-1 en el estudio, se contempló una tendencia a la disminución de la basal de 6,10 ± 0,58 pg/ml y final: 5,62 ± 0,60 pg/ml con una $p = 0,020$. En la evaluación de los niveles plasmáticos de PCRus se observó una disminución significativa de la basal: 13,8 ± 11,4 mg/dl y final: 3,9 ± 2,3 mg/dl con una $p = 0,000$. Con el comportamiento del NTproBNP, se evidenció una reducción del 53,2 % en el grupo (basal: 2789 ± 2184 pg/ml y final: 1305 ± 1282 pg/ml) con una diferencia estadísticamente significativa ($p 0,000$) (ver tabla 2).

DISCUSIÓN

En los últimos años el tratamiento para el síndrome coronario agudo ha venido mejorando la expectativa de vida de estos pacientes. La incorporación de nuevas terapias a la práctica clínica habitual en esta patología se ha acompañado de reducciones en la mortalidad por causa cardíaca y muerte súbita. En la década de los setenta el grupo de Bang et al (45), observaron que a pesar de que los esquimales de Groenlandia consumían una dieta muy rica en grasas, la tasa de incidencia de enfermedades coronarias era muy baja, descubrieron que esa baja incidencia de cardiopatía isquémica se correlacionaba con concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo del ácido graso omega-3 eicosapentanoico (EPA), procedentes del elevado consumo de pescado(45-47) a raíz de este y otros estudios realizados hasta la actualidad, han permitido estimar la relación entre los ácidos grasos omega-3 con: mejoría en la hemostasia y reducción en la trombosis, reducción de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos (20); reducción de efectos antiaterogénicos, antiinflamatorios y de presión arterial además de tener propiedades antiarrítmicas (21-24).

En el presente estudio, cuando se evalúa el comportamiento del perfil lipídico, se apreció una reducción de los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ambos grupos de tratamiento

durante cuatro semanas de seguimiento; resultados que se diferencian al estudio presentado por Harris WS(48), en la revista Am J Clin Nutr en 1997, donde mostraron que una ingesta alrededor de 4 gramos de suplemento de omega 3, se asociaba a un incremento del colesterol LDL entre 5 al 10 % y del colesterol HDL entre el 1 % al 3 % (48)

En relación con el comportamiento de los niveles plasmáticos de triglicéridos también se observa una reducción. Estos resultados son comparables con el estudio de Harris WS, donde se observó una reducción de los triglicéridos dependiente de la dosis entre el 25 a 30 % (48), y con el estudio de Mc Kenney et al (49), publicado en la revista Am J Health-Syst Pharm en 2007 donde pacientes tratados con 4 gramos de omega 3 y triglicéridos plasmáticos por debajo de 500 mg/dl presentaron una reducción de este parámetro por el orden de 23 al 29%.

En cuanto a los valores de glucemia, creatinina y creatinina plasmática no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; resultados que concuerdan con el estudio de Stirban A et al (50), publicado, en la revista Am J Clin Nutr en 2010, donde se comparó ácidos grasos omega 3 versus placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y no se determinó diferencia en favor de ningún grupo en relación con los parámetros de glucemia, insulinemia, marcadores inflamatorios y renal.

En cuanto a los niveles plasmáticos de ET1, en un estudio publicado por Freixa et al (36), en la revista española de cardiología en el año 2011, observaron un aumento creciente en la expresión de ET-1 plasmático desde el inicio del síndrome coronario agudo al compararlo con el presente estudio se aprecia una reducción significativa de este parámetro luego de suministrar tratamiento con omega 3 y terapia convencional.

Al contemplar el comportamiento de la concentración plasmática de PCRus esta tuvo una disminución significativa con el tratamiento ($p = 0,000$), datos no comparables con el estudio de Martínez E et al (39), publicado en la revista medicina clínica, en 2013, que siguió por un periodo de 9 meses a un total de 31 pacientes con evidencia clínica y angiográfica de enfermedad coronaria, añadiendo al tratamiento convencional 1 gramo/día de ácidos grasos omega-3 y no se apreció diferencia significativa de la PCRus antes y después de iniciado el tratamiento.

Al evaluar el comportamiento plasmático del Péptido Natriurético Cerebral (NTpro BNP) en el estudio, se observó una reducción significativa de $p = 0,000$. Resultado comparable con los estudios de Martínez E et al (39), donde hubo una reducción significativa de los niveles plasmáticos de NTproBNP, en 31 pacientes con enfermedad arterial coronaria antes y después de un seguimiento de 9 meses (basal $745,5 \pm 1.035,7$ y final $235,8 \pm 194,0$ pg/dl $p=0,008$); el estudio de YT Zhao et al (51), donde aleatorizaron dos grupos de pacientes, 38 tratados con omega 3 (2 gramos/día) versus 37 pacientes con placebo; donde se contempló una reducción significativa del NTproBNP a los 3 meses de seguimiento, a favor del grupo omega 3 con una $p < 0.001$ y el estudio de Serhiyenko V et al (52), publicado en 2014 donde aleatorizaron 36 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus un grupo tratado con hipoglicemiantes (15 pacientes) y otro grupo que se le añadió al tratamiento, 1 gramo/día de omega 3 (21 pacientes) durante 3 meses; se apreció una reducción estadísticamente significativa del NTproBNP ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES

- Tres gramos al día de ácidos grasos omega-3 contribuye a la reducción de la concentración plasmática de triglicéridos e Interleucina-6 aportando un beneficio adicional al tratamiento convencional a través de la reducción del efecto lipotóxico de los triglicéridos, así como reduciendo la respuesta inflamatoria en el síndrome coronario agudo.
- Además mostró una reducción significativa de la concentración plasmática de NTproBNP, lo que infiere su comportamiento como un factor protector ante el desarrollo de insuficiencia cardíaca y rehospitalizaciones posteriormente.
- Durante el seguimiento del estudio, el tratamiento con ambas drogas fue bien tolerado.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio LETI de Venezuela, al Proyecto de Misión Ciencia N° 2 titulado: Desarrollo de una metodología rápida por RMN para determinar factores bioquímicos de riesgo cardiovascular y al Proyecto 09-81-42-2011 del CDCH.

REFERENCIAS

1. Badimon L, Martínez-González J. Endothelium and vascular protection: an update. *Rev Esp. Cardiol.* 2002;55 Supl 1:17-26
2. Badimon L, Martínez-González. Endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:21A-30A
3. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Dec;36(7):2056-63.
4. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Evolution of all-causes and cardiovascular mortality in the age-group 75-84 years in Europe during the period 1970-1996; a comparison with worldwide changes. *Eur Heart J.* 2002 Mar;23(5):384-98.
5. Breslow JL. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat Med* 1997; 3: 600-601.
6. Lloyd-Williams F, O'Flaherty M, Mwatsama M, Birt C, Ireland R, Capewell S. Estimating the cardiovascular mortality burden attributable to the European Common Agricultural Policy on dietary saturate fats. *Bull World Health Organ.* 2008 Jul;86(7):535-541A
7. Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario Estadístico 2009/Anuario2009.pdf
8. Rayner M, Petersen S. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation: London. February 2008
9. Hernández N, Flores S, Ilazarra J, Martínez H, Mondragón C, López L, et al. Impacto del uso de rosuvastatina en los primeros días de un síndrome coronario agudo en la función endotelial y el poder oxidativo. *Archivos de Cardiología de México.* 2008; 78(4):379-383
10. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:38-43
11. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
12. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood.* 2005;105:526-32.
13. Rader D. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
14. Winquist RJ, Scott AL, Vlasuk GP. Enhanced release of atrial natriuretic factor by endothelin in atria from hypertensive rats. *Hypertension.* 1989;14:111-4.
15. Thibault G, Doubell AF, García R, Lariviere R, Schiffrin EL. Endothelin- stimulated secretion of natriuretic peptides by rat atrial myocytes is mediated by endothelin A receptors. *Circ Res.* N1994;74:460-70.
16. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Kurihara N, et al. Atrial and brain natriuretic peptides: secretion during exercise in patients with essential hypertension and modulation by acute angiotensin-converting enzyme inhibition. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1992;19:193-200.
17. Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Murakawa K, Horio T, Takeda T. Inhibition by atrial and brain natriuretic peptides of endothelin- 1 secretion after stimulation with angiotensin II and thrombin of cultured human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1991; 87:1999-2004.
18. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009 Feb 11
19. O'Keefe JH Jr, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:101-108.

20. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J.* 2009 Feb;85(1000):84-90.
21. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1:559-63.
22. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65 Suppl: S1645-54.
23. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation.* 1996; 94:1774-80.
24. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3 Suppl D: D98-105.
25. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Klufft C, et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1734-40.
26. Mehta J, Lawson D, Saldeen TJ. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J.* 1988; 116:1201-6.
27. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:265-70.
28. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, Tsurumaru K, Asano M, Suzuki S, et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 232:487-91
29. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004; 134:1806-11.
30. Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermmann I, Sandvik L, et al. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:583-9.
31. Hong H, Xu ZM, Pang BS, Cui L, Wei Y, Guo WJ, et al. Effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on highly sensitive C-reactive protein, lipidemia, and fibrinolysis in patients with mixed dyslipidemia. *Chin Med Sci J.* 2004; 19:145-9
32. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:477-85
33. Bourre JM. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother* 2007;61(2-3):105-12
34. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
35. Seo T, Blazer WS, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16:11-18
36. Freixa X, Heras M, Ortiz J, Argiro S, Guasch E, Doltra A, et al. Utilidad de la determinación de endotelina-1 en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):105-110
37. Calper PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids.* 2001; 36:10007-24
38. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:477-485
39. Martínez E, Rodríguez F, Torres E, López L, Nieto V. Efecto de los ácidos grasos omega-3 en la evolución clínica, biomarcadores inflamatorios y el péptido natriurético cerebral de pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc).* 2011; 136:574-7.
40. Rivera M, Cortés R, Portolésa M, Valerob R, Sancho-Telloc MJ, et al. Relación de los valores plasmáticos de big endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(3):278-84

41. Davis M, Espiner E, Richards G, Bilings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assesment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
42. Rader D. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1178-1182.
43. Maiorana C, Duque J, Pellino M, Albiarez I, Lares M. Niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (NTproBNP), Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCRus) y su relación con diámetros de cavidades del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. Vol. 7 - Nº 1, 2012.
44. Van de Werf F, Jeroen Bax J, Amadeo Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(3): e1-e47.
45. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976; 200:69-73.
46. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr*. 1980;33: 2657-61
47. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. The GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105:1897-903.
48. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1995;65 (5 suppl): 1645S-1654S.
49. Mc Kenney JM, Sica D. Prescription Omega-3 Fatty Acids for de Treatment of Hypertriglyceridemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 595-605.
50. Stirban A, Nandrea S, Gotting C, Tamler R, Pop A, Negrea M et al. Effects of n-3 fatty acids on macro and microvascular function in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2010;91: 808-813.
51. YT Zhao, L Shao, LL Teng, B Hu, Y Luo, X Yu, at al. Effects of n-3polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and n-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *The Journal of International Medical Research*. 2009; 37: 1831 – 1841
52. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on n-terminal pro-brain natriuretic peptide and lipids concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. *Rom J Diabetes Nutr Metab dis*.2014; 21(2):97-101