

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 3 - Número 3 | AÑO 2019

Prescripción de estatinas de alta intensidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

Dr. Walter Masson, Dr. Daniel Siniawski, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Juan Ignacio Damonte, Dra. Ana Halsband

Papel de ANGPTL4, GPIHBP1 y PPAR-gamma como moduladores del comportamiento de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria

Bioq. Magalí Barchuk, Bioq. Vanessa Touceda, Bioq. Florencia Bermejo, Bioq. Graciela López, Dr. Miguel Rubio, Dra. Verónica Miksztoiwicz, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg

Utilización clínica de los ácidos omega-3

Dr. Ariel Kraselnik, Dr. Alfredo Lozada

3

Volumen 3
Año 2019

Revista de la Sociedad Argentina de LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

Aimone, Daniel
Berg, Laura
Brites, Fernando
Esteban, Eduardo
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Rey, Ricardo
Rivas, Juan Carlos
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Spitz, Bernardo
Vilariño[†], Jorge

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

Santos, Raúl (Brasil)
Alonso, Rodrigo (Chile)
Cuevas, Ada (Chile)
Badimon, Juan José (EE.UU.)
Valero, René (Francia)

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 3 N° 3, año 2019

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)
Ciudad de Córdoba, Argentina
Tel.: 351-400-0000
E-mail: info@lipidos.org.ar

ISSN

2545-837X

Edición: Septiembre 2019
Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva de los autores y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. Los datos presentados son meramente informativos, por lo que no deberán ser utilizados para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

Índice

- COMENTARIO DEL EDITOR 57 **Dr. Juan Patricio Nogueira**
- ARTÍCULO ORIGINAL 59 **Prescripción de estatinas de alta intensidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular**
Dr. Walter Masson, Dr. Daniel Siniawski, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Juan Ignacio Damonte, Dra. Ana Halsband
- ARTÍCULO ORIGINAL 66 **Papel de ANGPTL4, GPIHBP1 y PPAR-gamma como moduladores del comportamiento de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria**
Bioq. Magalí Barchuk, Bioq. Vanessa Touceda, Bioq. Florencia Bermejo, Bioq. Graciela López, Dr. Miguel Rubio, Dra. Verónica Miksztowicz, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg
- REVISIÓN 75 **Utilización clínica de los ácidos omega-3**
Dr. Ariel Kraselnik, Dr. Alfredo Lozada

Estimados Lectores

En esta tercera edición de la Revista Argentina de Lípidos tenemos la oportunidad de presentar dos artículos originales y una revisión.

El primer trabajo sobre la prescripción de estatinas de alta intensidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular trata de un estudio de vida real, en una población de prevención secundaria con síndrome coronario agudo o revascularización coronaria. Solo el 46.4% de los pacientes recibió estatinas de máxima intensidad; en general, el 44.9% y el 52.4% de estos alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl, respectivamente. De estos, el 39.2% logró cumplir con ambos objetivos terapéuticos. Los estudios de vida real muestran una diferencia del 20% al 30% en relación con los ensayos clínicos de prevención secundaria, como el FOURIER o el ODDISEY.

El segundo artículo original destaca el papel de ANGPTL4, GPIHBP1 y PPAR-gamma como moduladores del comportamiento de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria, y presenta el papel de este tejido como fuente de ácidos grasos libres con potencial inflamatorio y aterogénico. En este estudio comparativo se analizaron pacientes con enfermedad coronaria, en comparación con aquellos con enfermedad valvular. De acuerdo con los resultados, la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido epicárdico es mayor que en el tejido subcutáneo, lo que demuestra que su acción depende de factores de regulación postraduccionales, ligados al mayor riesgo cardiovascular.

Por último, contamos con una revisión sobre la utilización clínica de los ácidos grasos omega-3. Se realizó un repaso por los efectos fisiológicos notorios sobre los niveles de los triglicéridos, pero la falta de información sobre la reducción de eventos cardiovasculares quedó demostrada en dos metanálisis (con aporte de suplementos de 1 g de omega-3). El reciente estudio REDUCE-IT, un ensayo clínico en prevención secundaria, demostró que con dosis de 3 a 4 g de omega-3 se obtuvo una reducción del 22% de los eventos cardiovasculares.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

Prescripción de estatinas de alta intensidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

High intensity statins prescription in patients with very high cardiovascular risk

Dr. Walter Masson,¹ Dr. Daniel Siniawski,¹ Dr. Emiliano Rossi,¹ Dr. Juan Ignacio Damonte,¹
Dra. Ana Halsband¹

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: Las guías actuales recomiendan que los pacientes con enfermedad coronaria y riesgo cardiovascular muy elevado deben recibir estatinas de alta intensidad.

Métodos: Se seleccionaron pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo o revascularización coronaria clasificados como de "muy alto riesgo" cardiovascular por las guías del American College of Cardiology/American Heart Association de 2018. Se obtuvo el perfil lipídico a los 12 ± 3 meses del evento. Se evaluó qué proporción de pacientes recibió estatinas de alta intensidad y cuántos de ellos alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl.

Resultados: Se incluyeron 331 pacientes (72.3% hombres, media de edad: 69.2 años). El 46.4% de los casos (n = 149) recibió estatinas de alta intensidad. Los sujetos que recibieron estatinas de alta intensidad eran más jóvenes (67.6 años frente a 70.6 años; p = 0.02) en comparación con los sujetos que no recibieron dicho esquema terapéutico. En general, el 44.9% y 52.4% alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl, respectivamente. Solo el 39.2% logró cumplir con ambos objetivos terapéuticos. Los sujetos que utilizaron estatinas de alta intensidad alcanzaron más frecuentemente los objetivos terapéuticos recomendados.

Conclusión: En esta población de muy alto riesgo cardiovascular, menos de la mitad de los pacientes recibió estatinas de alta intensidad, indicación que fue más frecuente en los jóvenes. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar las metas lipídicas recomendadas.

PALABRAS CLAVE: estatinas de alta intensidad, enfermedad coronaria, metas lipídicas, alto riesgo cardiovascular

Abstract

Introduction: Current guidelines recommend that patients with coronary artery disease and very high cardiovascular risk should receive high intensity statins.

Methods: Patients with a history of acute coronary syndrome or coronary revascularization classified as "very high risk" by the guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association (2018) were selected. The lipid profile was obtained at 12 ± 3 months after event. We evaluated what proportion of patients received high intensity statins and how many of them achieved LDLc < 70 mg/dl and no-HDLc < 100 mg/dl goals.

Results: A total of 331 patients were included (72.3% men, mean age 69.2 years). Overall, 46.4% of the cases (n = 149) received high intensity statins. Subjects who received high intensity statins were younger (67.6 years vs. 70.6 years, p = 0.02) compared with subjects who were not treated with this therapeutic scheme. Overall, 44.9% and 52.4% reached the goals of LDLc < 70 mg/dl and no-HDLc < 100 mg/dl, respectively. Only 39.2% fulfilled with both therapeutic objectives. Subjects who used high intensity statins achieved the recommended therapeutic goals more frequently.

Conclusion: In this population with very high cardiovascular risk, less than half of the patients received high intensity statins, being this indication more frequent in young people. The treatment of high intensity statins was associated with a higher probability of achieving the recommended lipid targets.

KEYWORDS: high intensity statins, coronary heart disease, lipid goals, high cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN

El uso de estatinas para reducir los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) constituye uno de los avances en prevención cardiovascular más relevantes de las últimas décadas. La magnitud de los cambios en el perfil de lípidos dependerá del tipo de estatina y de la dosis utilizada. Las estatinas capaces de disminuir un 50% o más el nivel de LDLc se denominan “de alta intensidad”; en este grupo se halla la atorvastatina (40/80 mg/día) y la rosuvastatina (20/40 mg/día).

Múltiples estudios han demostrado que las estatinas de alta intensidad impactan en la progresión de la placa aterosclerótica favoreciendo la regresión de la enfermedad.¹⁻³

En pacientes en prevención secundaria, la eficacia y la seguridad de las estatinas quedaron ampliamente demostradas en los primeros ensayos clínicos que compararon estatinas de intensidad moderada frente a placebo.⁴⁻⁸ Posteriormente, se planteó la hipótesis de que utilizar estatinas de mayor potencia mostraría una mayor reducción de los eventos cardiovasculares en comparación con los esquemas menos intensivos. En dicho contexto, varios ensayos clínicos demostraron que, en pacientes en prevención secundaria, el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en comparación con la administración de estatinas en dosis moderadas, se asoció con un beneficio cardiovascular adicional.⁹⁻¹²

Una actualización reciente de las guías del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), publicadas a fines de 2018, recomienda que los pacientes de muy alto riesgo en prevención secundaria deberían recibir estatinas de alta intensidad y buscar una reducción del 50% o más en el nivel de LDLc.¹³ Asimismo, otras recomendaciones refuerzan la necesidad de alcanzar como objetivo principal un nivel de LDLc < 70 mg/dl y, como meta secundaria, un nivel de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) < 100 mg/dl.¹⁴⁻¹⁵

Sin embargo, a pesar de las recomendaciones, varios registros realizados en los últimos años sugieren que el tratamiento hipolipemiente y,

consecuentemente, el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas, es deficiente.¹⁶⁻¹⁷

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, los objetivos de nuestro trabajo fueron: en primer lugar, identificar qué proporción de pacientes de muy alto riesgo recibió estatinas de alta intensidad luego de 12 ± 3 meses de haber presentado un evento coronario; en segundo lugar, analizar qué variables se asociaron con una mayor probabilidad de recibir estatinas de mayor potencia; en tercer lugar, objetivar el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas para estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de los datos reunidos en una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) de un hospital universitario con una red de centros ambulatorios de atención.

Los criterios de inclusión abarcaron, en primer lugar, pacientes mayores de 21 años, internados desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de enero de 2017 por haber presentado un síndrome coronario agudo documentado por cinecoronariografía o por haber requerido una revascularización coronaria mediante angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica; en segundo lugar, presentar un perfil lipídico a los 12 ± 3 meses del alta hospitalaria; en tercer lugar, cumplir con la definición de “paciente de muy alto riesgo” según las guías AHA/ACC de 2018.

Para considerar al paciente de muy alto riesgo, se analizaron los eventos graves (síndrome coronario agudo dentro de los último 12 meses, antecedente de infarto agudo de miocardio fuera del evento agudo anterior o de accidente cerebrovascular, presencia de enfermedad arterial periférica) y las condiciones de “alto riesgo” (edad ≥ 65 años, hipercolesterolemia familiar, diabetes, tabaquismo activo, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, antecedente de revascularización coronaria fuera del evento agudo, niveles de LDLc > 160 mg/dl en forma persistente o antecedentes de insuficiencia cardíaca). Ante la presencia de 2 eventos graves o un evento grave y 2 condiciones de “alto riesgo”, los pacientes se clasificaron como de “muy alto riesgo”.

Se obtuvo el perfil lipídico a los 12 ± 3 meses del evento y se analizaron las variables clínicas basales.

El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar), mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Se expresó la fuerza de asociación como *odds ratio* (OR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$, trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas legales vigentes. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 331 pacientes clasificados como de muy alto riesgo cardiovascular (72.3% hombres; media de edad de 69.2 [11.7] años; el 87.5% fue internado por un síndrome coronario agudo). El 96.0% recibía estatinas al año; en el 46.4% de los casos ($n = 149$), estatinas de alta intensidad (atorvastatina en dosis de 40 a 80 mg/día o rosuvastatina en dosis de 20 a 40 mg/día). Muy pocos pacientes utilizaron ezetimibe como terapia hipolipemiente adicional. No se encontraron diferencias entre los sujetos que recibieron o no estatinas de mayor potencia (11.4% frente a 11.1%; $p = 0.91$).

Las características basales de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Al año de la internación, los niveles promedio de colesterol total, LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), no-HDLc y triglicéridos fueron 146.8 (35.1) mg/dl, 75.9 (28.9) mg/dl, 44.7 (11.4) mg/dl, 112.4 (33.3) mg/dl y 139.6 (82.7) mg/dl, respectivamente.

Se observó una asociación significativa entre la edad y la probabilidad de recibir estatinas de alta intensidad al año del evento coronario (OR: 0.98; IC 95%: 0.96 a 0.99; $p = 0.02$). Los sujetos que recibieron

Tabla 1. Características basales de la población analizada en el estudio.

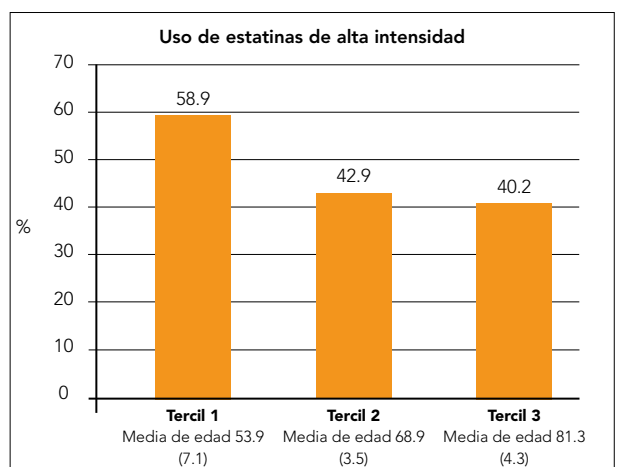
VARIABLES CONTINUAS, MEDIA (DE)	n = 321
Edad, años	69.2 (11.7)
Colesterol total, mg/dl*	167.8 (49.6)
Creatinina, mg/dl	1.1 (0.7)
Glucemia, mg/dl	121.8 (53.7)
VARIABLES CATEGÓRICAS, n (%)	
Sexo masculino	72.3
Hipertensión arterial	82.5
Diabetes mellitus	22.1
Tabaquismo	24.3
Obesidad	36.4
Síndrome coronario agudo	87.5
Antecedentes de IAM	26.2
Antecedentes de ACV	4.4
Antecedentes de EAP	6.2
Antecedentes de CRM	6.3
Antecedentes de ATC	24.0
Insuficiencia renal crónica	9.0

IAM, infarto agudo de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; EAP, enfermedad arterial periférica; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; ATC, angioplastia coronaria.

* Se analizó el valor del colesterol al ingreso hospitalario.

estatinas de alta intensidad fueron más jóvenes (67.6 años frente a 70.6 años; $p = 0.02$) en comparación con los pacientes no tratados con dicho esquema terapéutico. La proporción de sujetos que utilizó estatinas de alta intensidad según los terciles de edad pueden observarse en la Figura 1.

Figura 1. Utilización de estatinas de alta intensidad según los terciles de edad (años).



No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables clínicas evaluadas al comparar los sujetos en tratamiento con estatinas de alta intensidad o sin él (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de la población según el régimen de estatinas recibido.

	Sin estatinas de alta intensidad n = 172	Con estatinas de alta intensidad n = 149	P
Variables continuas, media (DE)			
Edad, años	70.6 (10.5)	67.6 (12.8)	0.02
Colesterol total, mg/dl*	163.4 (47.3)	172.8 (51.9)	0.09
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.5)	1.1 (0.9)	0.19
Glucemia, mg/dl	118.9 (43.9)	125.0 (63.1)	0.32
Variables categóricas, %			
Sexo masculino	72.1	72.5	0.93
Hipertensión arterial	85.5	79.2	0.14
Diabetes mellitus	23.8	20.1	0.42
Tabaquismo	21.5	27.5	0.21
Obesidad	37.1	35.4	0.79
Síndrome coronario agudo	84.3	90.6	0.09
Antecedentes de IAM	26.7	25.5	0.80
Antecedentes de ACV	4.1	4.7	0.78
Antecedentes de EAP	5.8	6.7	0.74
Antecedentes de CRM	5.2	7.4	0.43
Antecedentes de ATC	27.3	20.1	0.13
Insuficiencia renal crónica	7.6	10.7	0.32

IAM, infarto agudo de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; EAP, enfermedad arterial periférica; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; ATC, angioplastia coronaria.

* Se analizó el valor del colesterol al ingreso hospitalario.

En el análisis de toda la población, el 44.9% y 52.4% alcanzaron las metas de LDLc < 70 mg/dl y no-HDLc < 100 mg/dl, respectivamente. Solo el 39.2% logró cumplir ambos objetivos terapéuticos.

Cuando analizamos el cumplimiento de las metas lipídicas según el régimen de estatinas que recibieron los pacientes, los sujetos que utilizaron estatinas

de alta intensidad alcanzaron más frecuentemente y en forma significativa los objetivos terapéuticos recomendados. A pesar de ello, el 44% de los pacientes no logró la meta de LDLc < 70 mg/dl (Tabla 3).

Tabla 3. Metas lipídicas según el régimen de estatinas recibido.

Metas lipídicas, %	Sin estatinas de alta intensidad n = 172	Con estatinas de alta intensidad n = 149	P
LDLc < 70 mg/dl	34.9	56.4	< 0.001
no-HDLc < 100 mg/dl	46.5	59.1	0.02
Ambas metas	30.6	49.0	0.001

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de nuestro estudio fue que la utilización de estatinas de alta intensidad en pacientes clasificados como de “muy alto riesgo” cardiovascular no alcanzó la mitad de los casos.

La información en cuanto a la seguridad y la eficacia de las estatinas de alta intensidad ha sido ampliamente demostrada. A manera de síntesis, 2 metanálisis mostraron que el tratamiento “intensivo” con estatinas en comparación con el tratamiento “menos intensivo” se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares graves.¹⁸⁻¹⁹

Más allá de la enfermedad coronaria, el beneficio cardiovascular de las estatinas de alta intensidad también fue informado en sujetos con antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio²⁰ y, si bien no contamos con ensayos clínicos aleatorizados, específicamente diseñados en pacientes con enfermedad vascular periférica, un estudio pequeño, no aleatorizado, mostró que, en pacientes con dicha afección vascular, el uso de estatinas de alta intensidad en comparación con las estatinas de baja/moderada intensidad se asoció con menor mortalidad y menor incidencia de eventos vasculares graves.²¹

Una actualización reciente de las guías ACC/AHA (2018) recomienda que los pacientes menores de 75 años en prevención secundaria, con alto riesgo cardiovascular, deberían recibir estatinas de

alta intensidad y buscar una reducción del LDLc $\geq 50\%$.¹³ Sin embargo, para los pacientes de “muy alto riesgo”, la indicación de estatinas de alta intensidad es una recomendación “I” con un nivel de evidencia “A” para todos los casos, independientemente de la edad. A pesar de dicha recomendación, en nuestro trabajo observamos que la edad influyó en la probabilidad de recibir estatinas de mayor potencia. De esta forma, los sujetos más jóvenes recibieron más frecuentemente el tratamiento hipolipemiente más intensivo.

Algunos estudios previamente publicados, a pesar de que ninguna recomendación plantea usar diferentes estrategias hipolipemiantes entre hombres y mujeres, informaron una menor indicación de estatinas de alta intensidad en el sexo femenino.²² A diferencia de dichos hallazgos, nuestro trabajo no encontró diferencias entre ambos sexos. El pequeño número de pacientes evaluados en nuestro estudio, las diferencias socioculturales locales o, simplemente, el azar podrían explicar estas diferencias.

La utilización de estatinas en la prevención cardiovascular ha aumentado considerablemente en los últimos años, entre otras cosas, por la abrumadora evidencia proveniente de los ensayos clínicos y por las claras indicaciones de las guías de práctica clínica confeccionadas por diferentes sociedades científicas.²³ Probablemente, el preconceito de potenciales efectos adversos con dosis más altas de estatinas por parte de los médicos y los pacientes sea una barrera para la correcta indicación de estos fármacos. Asimismo, el control de los factores de riesgo, incluida la dislipidemia, y la utilización de fármacos útiles en prevención cardiovascular, es peor en los países de menores recursos o de escasos ingresos, como los de nuestra región.²⁴

Sin embargo, la proporción de sujetos evaluados que recibían estatinas de alta intensidad en nuestro trabajo fue similar a la encuesta EUROASPIRE V, recientemente publicada. En este trabajo europeo, que analizó a 8261 pacientes a los 6 meses de haber presentado un evento cardiovascular, demostró que, si bien el 84% estaba tratado con estatinas, solo el 50% de ellos recibía tratamiento hipolipemiente de alta intensidad.²⁵ Sin embargo, en nuestro estudio, una mayor proporción de sujetos alcanzó la meta de LDLc < 70 mg/dl (44.9%) en comparación con el estudio europeo (32%).

Si bien el LDLc se considera el objetivo terapéutico principal, las guías recientes reconocen al no-HDLc como una meta lipídica relevante.^{14-15,26-27} Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas.²⁸ Por consenso, la meta de no-HDLc se ubica 30 mg/dl por encima de la meta de LDLc.

En la práctica habitual, muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular persisten con un patrón de dislipidemia aterogénica a pesar de haber alcanzado la meta recomendada de LDLc.²⁹ Esto último es clínicamente relevante, ya que no detectar a estos pacientes implica no actuar sobre el riesgo cardiovascular residual. Los resultados de nuestro trabajo apoyan dichos conceptos, ya que el 47.6% no alcanzó la meta de no-HDLc < 100 mg/dl y solo el 39.2% logró cumplir con ambos objetivos terapéuticos (LDLc y no-HDLc).

En síntesis, si bien nuestros resultados están en sintonía con lo que sucede en otras partes del mundo (o, incluso, algo mejor), queda un gran margen para mejorar y, consecuentemente, reducir el riesgo de nuestros pacientes con elevado riesgo cardiovascular. Es claro que utilizar estatinas de alta intensidad mejora el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas. Sin embargo, a pesar de dicho tratamiento, el 44% de nuestros pacientes no obtuvo la meta de LDLc < 70 mg dl. La asociación de terapias no estatinicas (ezetimibe, inhibidores de PCSK9 o ambos) permitiría mejorar la eficacia hipolipemiente con el fin de lograrlas.³⁰

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, dado el diseño del trabajo, no pudo excluirse la posibilidad de sesgos. En segundo lugar, en nuestro trabajo utilizamos la fórmula de Friedewald para calcular el LDLc. Dicho cálculo presenta limitaciones ante valores muy bajos de LDLc y ante la presencia de triglicéridos elevados. En tercer lugar, en nuestro estudio no se contemplaron otros factores que podrían estar asociados con la indicación de estatinas de alta intensidad, como la especialidad del médico tratante o la presencia de intolerancia a las estatinas. Finalmente, nuestro trabajo incluyó un número reducido de pacientes de un único centro privado de salud. La validez externa de los resultados, en otros ámbitos de salud, debería investigarse.

CONCLUSIÓN

En esta población de muy alto riesgo cardiovascular, menos de la mitad de los pacientes recibió estatinas de alta intensidad a los 12 ± 3 meses de haber presentado un evento coronario, indicación que fue más frecuente en los pacientes jóvenes. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar las metas lipídicas de LDLc y no-HDLc recomendadas para esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1071-1080, 2004.
2. Ballantyne C, Raichlen J, Nicholls S, Erbel R, Tardif JC, Brener S, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 117:2458-2466, 2008.
3. Nicholls S, Ballantyne C, Barter P, Chapman J, Erbel R, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 365:2078-2087, 2011.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002.
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339:1349-1357, 1998.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360:1623-1630, 2002.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495-1504, 2004.
10. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292:1307-1316, 2004.
11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352:1425-1435, 2005.
12. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:2437-2445, 2005.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* pii: S0735-1097(18)39034-X, Nov 8 2018.
14. Sociedad Argentina de Cardiología, Área de Consensos y Normas. Uso apropiado de estatinas en Argentina. Documento de posición. *Rev Arg Cardiol* 86(Supl 1):1-13, 2018.
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of

- dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999-3058, 2016.
16. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liau CS, et al. REACH Registry Investigators. Modifiable risk factors control and its relationship with 1-year outcomes after coronary artery bypass surgery: Insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 29:3052-3060, 2008.
17. Vedin O, Hagstrom E, Stewart R, Brown R, Krug-Gourley S, Davies R, et al. Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study. *Eur J Prev Cardiol* 20:678-685, 2013.
18. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 82:438-445, 2006.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559, 2006.
21. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham T, Amsterdam EA, et al. High-intensity statin therapy is associated with improved survival in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 6(7):e005699, Jul 15 2017.
22. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME, et al. Sex differences in high-intensity statin use following myocardial infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol* 71:1729-1737, 2018.
23. Rosenson RS, Farkouh ME, Mefford M, Bittner V, Brown TM, Taylor B, et al. Trends in use of high-intensity statin therapy after myocardial infarction, 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol* 69:2696-2706, 2017.
24. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 378:1231-1243, 2011.
25. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 26(8):824-835, May 2019.
26. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. American Diabetes Association. American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 31:811-822, 2008.
27. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol* 8:473-488, 2014.
28. Verbeek R, Hovingh GK, Boekholdt SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker. *Curr Opin Lipidol* 26:502-510, 2015.
29. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardio-vascular risk perception. *Clin Investig Arterioscler* 26:274-284, 2014.
30. Siniawski D, Masson W, Rossi E, Damonte J, Halsband A, Pizarro R. Eligibility for the indication of PCSK9 inhibitors according to the recommendations of different scientific societies. *Medicina (B Aires)* 79:104-110, 2019.

Papel de ANGPTL4, GPIHBP1 y PPAR-gamma como moduladores del comportamiento de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria

Role of ANGPTL4, GPIHBP1 and PPAR-gamma as modulators of lipoprotein lipase behavior in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease

Bioq. Magalí Barchuk,¹ Bioq. Vanessa Touceda,¹ Bioq. Florencia Bermejo,¹ Bioq. Graciela López,² Dr. Miguel Rubio,³ Dra. Verónica Miksztowicz,⁴ Dra. Laura Schreier,⁴ Dra. Gabriela Berg⁴

¹Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ²Bioquímica Especialista, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ³Médico, División de Cirugía Cardíaca, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ⁴Doctora, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica; CONICET, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: El tejido adiposo epicárdico (TAE) es un tipo de TA visceral, ubicado sobre el miocardio y alrededor de las arterias coronarias. El aumento de su volumen ha sido propuesto como nuevo factor de riesgo cardiovascular. La lipoproteína lipasa (LPL) hidroliza los triglicéridos (TG) de las lipoproteínas circulantes, suministrando ácidos grasos al TA y contribuyendo a su expansión. Nuestro objetivo fue evaluar la expresión y la actividad de LPL en el TAE de pacientes con enfermedad coronaria (EC) o sin ella, y sus reguladores tisulares: proteína similar a la angiopoyetina 4 (ANGPTL4), proteína de unión a lipoproteína de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1) y receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR-gamma).

Materiales y métodos: En el TAE y el TA subcutáneo (TAS) de pacientes con EC (n = 50) y sin EC (No EC, n = 30), se evaluó la actividad y la expresión de la LPL, y la expresión de ANGPTL4, GPIHBP1 y PPAR-gamma. En suero se evaluó el perfil lipídico-lipoproteico y los marcadores de insulinorresistencia.

Resultados: La actividad de la LPL fue significativamente mayor en el TAE de pacientes con EC respecto de aquellos con No EC ($p < 0.001$), sin diferencias en la expresión de la enzima. En el TAE de sujetos con EC se observó aumento significativo de los niveles de GPIHBP1, acompañado de una disminución en los niveles de ANGPTL4, en comparación con pacientes No EC ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas en el PPAR-gamma en el TAE entre los grupos. En el TAE, la actividad de la LPL se asoció de manera directa con GPIHBP1 y PPAR-gamma, y de manera inversa con ANGPTL4 ($p < 0.001$).

Abstract

Introduction: Epicardial adipose tissue (EAT) is a visceral AT, located above the myocardium and around the coronary arteries. The increase in its volume has been proposed as a novel cardiovascular risk factor. Lipoprotein lipase (LPL) hydrolyzes the triglycerides (TG) of circulating lipoproteins, supplying fatty acids to the AT contributing to its expansion. Our objective was to evaluate LPL expression and activity in EAT of patients with and without coronary artery disease (CAD), and their tissue regulators ANGPTL4, GPIHBP1 and PPAR-gamma.

Materials and methods: In EAT and subcutaneous AT (SAT) of patients with CAD (n = 50) and without CAD (Non-CAD, n = 30), LPL activity and expression and ANGPTL4, GPIHBP1 and PPAR-gamma levels were evaluated. In serum, lipid-lipoprotein profile and insulin resistance markers were evaluated.

Results: The activity of LPL was significantly higher in EAT of CAD compared to Non-CAD ($p < 0.001$) without differences in the expression of the enzyme. A significant increase in the levels of GPIHBP1 was observed in EAT of CAD accompanied by a decrease in ANGPTL4 levels compared to Non-CAD ($p < 0.001$). There were no significant differences in PPAR-gamma in EAT between groups. In EAT, LPL activity was directly associated with GPIHBP1 and PPAR-gamma and inversely with ANGPTL4 ($p < 0.001$).

Conclusion: The increase in LPL activity in EAT of patients with CAD, without changes in their protein expression, would suggest that their regulation would be mostly post-translational, mainly through the

Conclusión: El aumento en la actividad de la LPL en el TAE de pacientes con EC, sin cambios en su expresión proteica, sugeriría que su regulación sería mayoritariamente postraduccional, principalmente mediante el comportamiento antagónico de GPIHBP1 y ANGPTL4.

PALABRAS CLAVE: lipoproteína lipasa, proteína de unión a lipoproteína de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol 1, proteínas similares a angiopoyetinas, tejido adiposo epicárdico, enfermedad coronaria

antagonistic behavior of GPIHBP1 and ANGPTL4.

KEYWORDS: lipoprotein lipase, glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, similar angiopoietin proteins, epicardial adipose tissue, coronary artery disease

Recibido en septiembre de 2019 – Aceptado en septiembre de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Prof. Dra. Gabriela Berg.
e-mail: gaberg@ffyba.uba.ar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), primera causa de muerte en el mundo occidental, constituye una de las afecciones crónicas no transmisibles más representativa, cuya prevalencia aumenta en forma continua debido a factores de riesgo cardiometabólicos ligados al estilo de vida actual. En los últimos años se ha propuesto al tejido adiposo epicárdico (TAE) como nuevo factor de riesgo independiente de ECV.¹ El TAE es un tipo de TA visceral, ubicado sobre el miocardio y alrededor de las arterias coronarias, metabólicamente activo, que produce distintas adipocitoquinas.² Dado que no existe fascia o tejidos similares que separen al TAE del miocardio y de los vasos coronarios, existiría una interacción directa entre estas estructuras, cuyas consecuencias sobre la salud cardiovascular aún son motivo de estudio. En trabajos previos hemos informado que el TAE de pacientes con enfermedad coronaria (EC) presenta mayor número de adipocitos más pequeños que el TA subcutáneo (TAS). Asimismo, hemos observado mayor actividad de metaloproteasas, enzimas responsables de degradar la matriz extracelular, en el TAE de pacientes con EC, en comparación con pacientes sin EC, asociado con mayor densidad vascular.³

Ha sido ampliamente demostrado que el aumento de volumen del TAE se correlaciona directamente con la aparición de placas ateroscleróticas^{4,5} y con la presencia de complicaciones metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2^{6,7} consecuentemente, la expansión de este tejido determinaría mayor riesgo de EC. La expansión del TAE dependería, en parte,

del mayor flujo de ácidos grasos (AG) provenientes del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (RLT) o de los AG libres circulantes. El catabolismo de las RLT en el TA es críticamente determinado por la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), sin embargo, el mecanismo por el cual se regula la expresión y actividad de la LPL en los diferentes tejidos es aún controvertido, y en muchos aspectos, desconocido.^{8,9} Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que la actividad de la LPL se encuentra aumentada en el TAE de pacientes con EC, en comparación con el TAS, aun en situaciones de insulinorresistencia (IR).^{10,11}

Dada la importancia fisiológica de la LPL, esta se encuentra finamente regulada, tanto en su nivel transcripcional como postraduccional. Entre los principales reguladores positivos de la transcripción de la enzima podemos mencionar a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), expresados en la gran mayoría de los tejidos, de los cuales el PPAR-gamma es el de mayor importancia a nivel del TA. Por otro lado, como reguladores positivos de la actividad de la enzima cabe mencionar a la proteína de unión a lipoproteína de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1), mientras que como reguladores negativos postraduccionales se encuentran las proteínas similares a angiopoyetina (ANGPTL), de las cuales la de tipo 4 (ANGPTL-4) es la predominante en el TA. La GPIHBP1 es responsable, en parte, del anclaje no covalente al endotelio vascular de la LPL, necesario para su actividad enzimática.¹² Si bien aún no se encuentra completamente dilucidado, se conoce que la expresión de la GPIHBP1 se halla

bajo el control transcripcional de PPAR-gamma.¹³ Cabe destacar que la GPIHBP1 también funcionaría como una “plataforma” para la unión simultánea e interacción entre la LPL y las lipoproteínas circulantes,¹² así como la prevención de la LPL ante un plegamiento erróneo.¹⁴ La información actual respalda que es la GPIHBP1 la mayor responsable de la “captura” de las lipoproteínas ricas en TG de la circulación para acercarlas a la LPL para ser hidrolizadas, por lo que, entonces, es un activador clave de la enzima. Por su parte, la ANGPTL4 es una proteína de 50 kDa cuya expresión se encuentra bajo regulación transcripcional por los receptores PPAR, la cual, en el TA, se encuentra regulada por el PPAR-gamma;¹⁵ en consecuencia, sus niveles dependen de los niveles de los AG libres circulantes. Dado que el TA es uno de los principales productores de LPL y de ANGPTL4, se propone a este último como el principal y, casi específico, regulador negativo de la actividad de la enzima en este tejido.¹⁶ Hasta el momento se desconoce el comportamiento de dichos reguladores y su asociación con la expresión y actividad de la LPL en el TAE. Por tal motivo, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el comportamiento de la LPL y de sus principales reguladores tisulares (PPAR-gamma, GPIHBP1 y ANGPTL4) en el TAE de pacientes con EC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se estudiaron pacientes adultos de ambos sexos, provenientes de la División de Cirugía Cardíaca del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, bajo la dirección del Dr. Miguel Rubio. Se conformaron dos grupos de pacientes, uno con diagnóstico de EC derivado a cirugía de *bypass* (n = 50) y un grupo control (No EC, n = 30), constituido por pacientes con indicación de cirugía cardiovascular no coronaria (reemplazo valvular-plástica mitral) con arterias coronarias angiográficamente normales. Se recolectaron retrospectivamente los datos demográficos de factores de riesgo cardiovascular, medicación previa, datos clínicos, presión arterial, peso y altura, y se calculó el índice de masa corporal (IMC) como peso (kg)/altura² (m²) para evaluar el grado de obesidad, clasificándolos según correspondiera en: normopeso, IMC = 18.50 kg/m² y < 25 kg/m²; sobrepeso, IMC = 25 kg/m² y < 30 kg/m²,

y obeso, IMC ≥ 30 kg/m². Se registraron datos de tabaquismo y otras afecciones. Se consideraron criterios de exclusión para el estudio el consumo de más de 20 g/día de alcohol; la presencia de alteraciones tiroideas, renales o hepáticas; la cirugía cardiovascular previa; las infecciones concomitantes, y cualquier otra afección que pudiera interferir en los resultados. El protocolo fue oportunamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas “José de San Martín”. Los pacientes firmaron el consentimiento informado correspondiente y se respetó la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión.

Obtención de muestras

Se obtuvieron muestras de suero después de 12 horas de ayuno, antes de la cirugía. Durante la cirugía, antes de realizar el procedimiento quirúrgico correspondiente, se obtuvieron muestras de TAE (0.1-1.0 g) proveniente de la región superior del ventrículo derecho; paralelamente se obtuvieron muestras de TAS (≤ 2.0 g) de la región torácica. Las fracciones se conservaron en N₂ para las distintas determinaciones.

Procedimientos analíticos

En el suero de los pacientes se determinaron los niveles de glucemia, colesterol total, triglicéridos (TG), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de baja densidad (LDLc) por métodos enzimático-colorimétricos de punto final (Roche Diagnostics GmbH, Alemania), y de apolipoproteína A-I (apoA-I) y apoB por inmunoturbidimetría (Tina Quant, Roche) en un autoanalizador Cobas C-501. Se calcularon los niveles de remanentes lipoproteicos (RLP) como CT - HDLc - LDLc. Se determinaron los niveles de AGL circulantes mediante un método enzimático manual (Randox, UK). Además, se determinó la insulina por quimioluminiscencia (Immuliteautoanalyzer 2000, Siemens, LA, USA). Se calcularon los índices HOMA-IR ([glucosa mM] x [insulina mUI/l]/22.5)¹⁷ y TG/HDLc¹⁸ como indicadores secundarios de resistencia a la insulina.

La medida de la actividad TG-hidrolasa de la LPL se determinó por el método de Nilsson-Ehle,¹⁹ realizando previamente la extracción de la enzima del endotelio capilar del TA con *buffer* Krebs

Ringer con 2.5 UI de heparina. La actividad de la LPL se expresó como los moles de AG liberados por miligramo de tejido por hora.

La medida de la expresión de la LPL y de los reguladores enzimáticos tisulares se realizó por *Western blot* con anticuerpos específicos. Los niveles de expresión de cada proteína se expresaron como unidades relativas (UR) a la actina.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana (rango), según su distribución. Las diferencias entre los grupos se evaluaron utilizando la prueba de la *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney, según la distribución de los datos. Los análisis de Pearson o Spearman, para variables paramétricas o no paramétricas, se utilizaron para evaluar las correlaciones entre los distintos parámetros. Se realizó análisis de covarianza (ANCOVA), ajustando por distintas variables de confusión. Para los diferentes análisis estadísticos se utilizaron el paquete estadístico SPSS 19.0 y el *software* GraphPadPrism 5.01. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características generales de la población en estudio

Las características clínicas de la población estudiada se presentan en la Tabla 1. El grupo de pacientes con EC estuvo conformado por mayor cantidad de hombres que el grupo No EC. Asimismo, este grupo presentó mayor porcentaje de diabéticos, y el porcentaje de pacientes bajo tratamiento con metformina, estatinas o aspirina fue mayor que en el grupo No EC. En referencia al perfil bioquímico, los pacientes con EC tuvieron aumento significativo de los niveles de TG y glucosa y del índice TG/HDLc respecto del grupo No EC, y menores niveles de HDLc (Tabla 2).

Expresión y actividad de la LPL en el TAE y el TAS

No se observaron diferencias significativas en la expresión proteica de la LPL entre los grupos ni entre tejidos (TAE EC: 1.94 ± 1.17 UR, TAE No EC: 2.06 ± 1.19 UR, TAS EC: 2.58 ± 2.31 UR, TAS No

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes estudiados.

	No EC n = 30	EC n = 50
Edad (años)	69 \pm 9	67 \pm 10
M/H	26/27	14/75 ¹
PAS (mm Hg)	126 \pm 21	133 \pm 19
PAD (mm Hg)	71 \pm 13	74 \pm 11
IMC (kg/m ²)		
Antecedentes (%)	28.1 \pm 5.3	27.4 \pm 3.7
HTA	74	69
Ex tabaquista	49	60
Diabetes	9	38 ²
Medicación (%)		
Metformina	3	28 ³
Insulina	5	10
Estatinas	50	74 ⁴
IECA	51	46
Betabloqueantes	51	68
Aspirina	27	79 ⁵

Resultados expresados como media \pm DE.
¹p = 0.001; ²p = 0.001; ³p = 0.010; ⁴p = 0.040; ⁵p < 0.001. Prueba de *chi* al cuadrado.
 M/H, mujeres/hombres; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

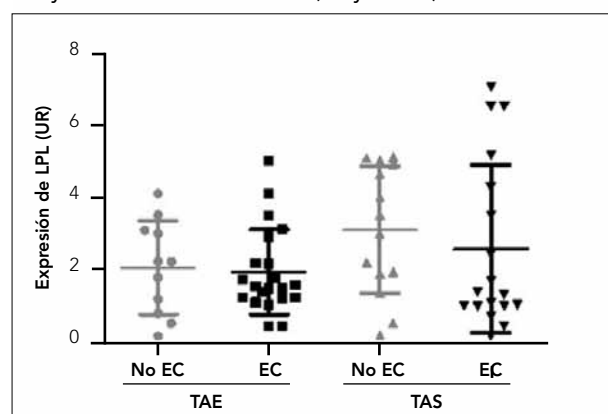
EC: 3.10 ± 1.75 UR, $p = ns$) (Figura 1). Sin embargo, la actividad de la LPL fue de 35.2 ± 13.4 μ mol AG/mg.h vs. 20.2 ± 10.7 μ mol AG/mg.h respectivamente ($p < 0.001$) (Figura 2), diferencia que se mantuvo significativa luego de ajustar por sexo ($F = 13.77$, $p < 0.001$), consumo de aspirina ($F = 9.68$, $p < 0.001$) y tratamiento con estatinas ($F = 10.11$, $p = 0.001$) o metformina ($F = 12.77$, $p < 0.001$). La actividad de la LPL en el TAE se asoció en forma inversa y significativa con los niveles de TG (No EC: $r = -0.302$, $p = 0.040$; EC: $r = -0.400$, $p = 0.040$) y con los RLP (No EC: $r = -0.245$, $p = 0.048$; EC: $r = -0.541$, $p = 0.020$). Por su parte, la actividad de la LPL en el TAE fue superior a la del TAS en ambos grupos estudiados (TAS EC: 7.5 ± 3.7 μ mol AG/mg.h, TAS No EC: 5.7 ± 2.9 μ mol AG/mg.h, $p < 0.001$ en ambos casos).

Tabla 2. Perfil bioquímico de la población estudiada.

	No EC n = 30	EC n = 50
Triglicéridos (mg/dl)	102 (34-252)	126 (57-284) ¹
Colesterol total (mg/dl)	157 (64-221)	153 (66-220)
LDLc (mg/dl)	103 (23-166)	115 (21-180)
HDLc (mg/dl)	37 ± 9	32 ± 8 ²
Colesterol No HDL (mg/dl)	120 (36-180)	131 (40-199)
RLPc (mg/dl)	12 (1-37)	17 (1-43)
ApoA-I (mg/dl)	105 ± 41	100 ± 26
ApoB (mg/dl)	75 ± 25	74 ± 22
AGL (mg/dl)	1.00 ± 0.50	1.20 ± 0.51
Glucemia (mg/dl)	96 (72-134)	106 (72-178) ³
Insulinemia (µUI/ml)	5.51 ± 3.43	6.15 ± 3.30
TG/HDLc	2.9 ± 1.3	4.1 ± 1.9 ⁴
HOMA-IR	1.27 (0.17-2.77)	1.67 (0.42-3.95)

Resultados expresados como media ± DE o mediana (rango), según distribución paramétrica o no paramétrica de los datos. ¹p = 0.041; ²p = 0.006; ³p = 0.040; ⁴p = 0.001 vs. No EC. Test de Student si la distribución es normal o test de Mann-Whitney si la distribución es no paramétrica. RLP, remanentes lipoproteicos; AGL, ácidos grasos libres; TG, triglicéridos; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

Figura 1. Expresión de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo epicárdico (TAE) y el TA subcutáneo (TAS) en pacientes con y sin enfermedad coronaria (EC y No EC).

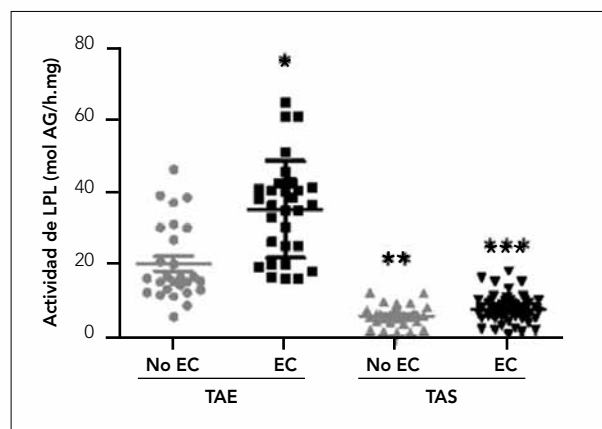


Los resultados se expresan como media ± DE. Test de la t de Student. UR, unidades relativas.

Expresión de reguladores enzimáticos tisulares

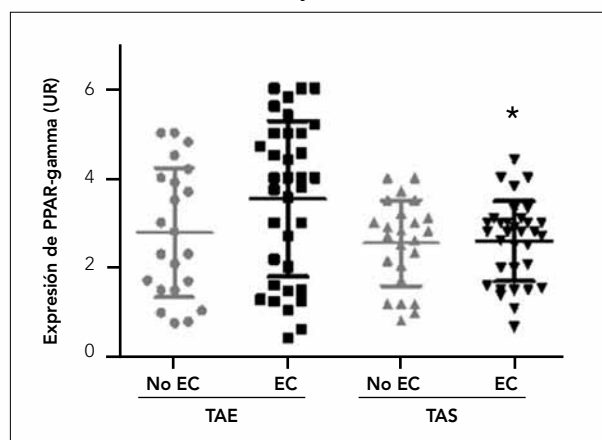
PPAR-gamma. Los niveles de PPAR-gamma no mostraron diferencias significativas entre los grupos en el TAE ni en el TAS (TAE EC: 3.54 ± 1.73

Figura 2. Actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo epicárdico (TAE) y el TA subcutáneo (TAS) en pacientes con y sin enfermedad coronaria (EC y No EC).



Los resultados se expresan como media ± DE. *p < 0.001 vs. TAE No EC, **,**p < 0.001 vs. TAS, Test de la t de Student.

Figura 3. Expresión de PPAR-gamma en el tejido adiposo epicárdico (TAE) y el TA subcutáneo (TAS) en pacientes con y sin enfermedad coronaria (EC y No EC).

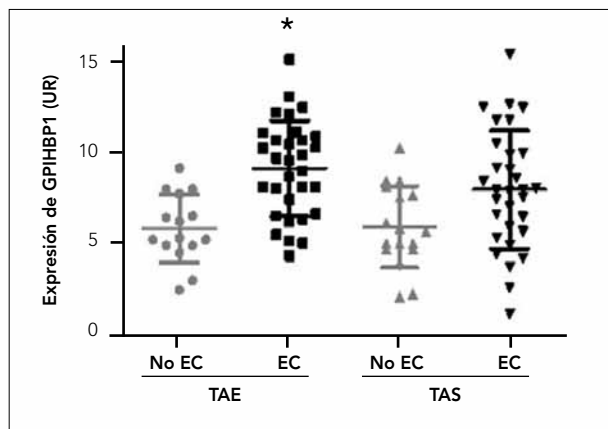


Los resultados se expresan como media ± DE. *p = 0.04 vs. TAE de EC. Test de la t de Student. UR, unidades relativas.

UR vs. TAE No EC: 2.78 ± 1.44 UR; TAS EC: 2.59 ± 0.89 UR vs. TAS No EC: 2.54 ± 0.95, UR). Por su parte, en el grupo EC, los niveles del regulador fueron superiores en el TAE comparado con el TAS (p = 0.040) (Figura 3). En el TAE, los niveles de PPAR-gamma se asociaron en forma directa y significativa con la actividad de la LPL (r = 0.539, p < 0.001), y esta asociación se mantuvo en ambos grupos (EC: r = 0.837, p = 0.005; No EC: r = 0.757, p < 0.001).

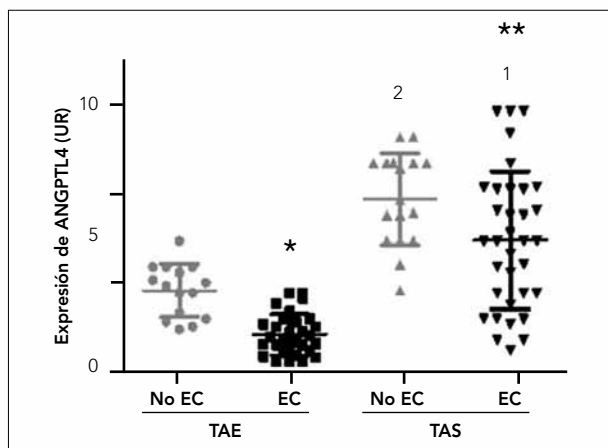
GPIHBP1. El TAE del grupo EC presentó aumento significativo de los niveles de GPIHBP1 respecto del grupo No EC (9.07 ± 2.60 UR vs. 5.82 ± 1.85 UR,

Figura 4. Expresión de la GPIHBP1 en el tejido adiposo epicárdico (TAE) y el TA subcutáneo (TAS) en pacientes con y sin enfermedad coronaria (EC y No EC).



Los resultados se expresan como media \pm DE.
* $p < 0.001$ vs. TAE de No EC. Test de la *t* de Student.
UR, unidades relativas.

Figura 5. Expresión de la ANGPTL4 en el tejido adiposo epicárdico (TAE) y el TA subcutáneo (TAS) en pacientes con y sin enfermedad coronaria (EC y No EC).



Los resultados se expresan como media \pm DE.
* $p = 0.005$ vs. TAE de No EC, ** $p = 0.032$ vs. TAS No EC, ¹ $p < 0.001$ vs. TAE EC,
² $p < 0.001$ vs. TAE No EC. Test de la *t* de Student.
UR, unidades relativas.

$p < 0.001$) (Figura 4), diferencia que se mantuvo significativa luego de ajustar por sexo ($F = 10.45$, $p < 0.001$), consumo de aspirina ($F = 3.83$, $p = 0.031$) y tratamiento con estatinas ($F = 3.69$, $p = 0.035$) o metformina ($F = 3.69$, $p = 0.035$). Por su parte, los niveles de GPIHBP1 en el TAE se vincularon en forma directa y significativa con la actividad de la LPL ($r = 0.306$, $p = 0.046$), asociación que se mantuvo significativa en cada grupo (EC: $r = 0.580$, $p = 0.014$; No EC $r = 0.568$, $p = 0.043$).

En el TAS, si bien los niveles del regulador fueron superiores en el grupo EC, las diferencias no

resultaron estadísticamente significativas (EC: 7.92 ± 3.21 UR vs. No EC: 5.91 ± 2.21 UR, $p = 0.060$).

ANGPTL4. Los niveles de ANGPTL4 disminuyeron significativamente tanto en el TAE como en el TAS del grupo EC, en comparación con el grupo No EC (TAE EC: 1.39 ± 0.79 UR vs. TAE No EC: 3.10 ± 1.01 UR, $p = 0.005$; TAS EC: 5.03 ± 2.65 UR vs. TAS No EC: 6.63 ± 1.77 UR, $p = 0.032$) (Figura 5). Todas estas diferencias se mantuvieron significativas luego de ajustar por sexo ($F = 21.15$, $p < 0.001$ en el TAE; $F = 3.10$, $p = 0.050$ en el TAS), consumo de aspirina ($F = 18.17$, $p < 0.001$ en el TAE; $F = 2.99$, $p = 0.048$ en el TAS) y tratamiento con estatinas ($F = 22.63$, $p < 0.001$ en el TAE; $F = 3.10$, $p = 0.050$ en el TAS) o metformina ($F = 19.57$, $p < 0.001$ en el TAE, $F = 3.16$, $p = 0.049$ en el TAS). A su vez, en ambos grupos de pacientes, los niveles de ANGPTL4 fueron inferiores en el TAE respecto del TAS ($p < 0.001$) (Figura 5). En el TAE, la expresión del regulador se asoció en forma inversa y significativa con la actividad de la LPL del tejido ($r = -0.705$, $p < 0.001$), asociación que se mantuvo en cada grupo (EC: $r = -0.475$, $p = 0.049$; No EC: $r = -0.669$, $p = 0.012$).

DISCUSIÓN

En estudios previos de nuestro laboratorio habíamos demostrado que la actividad de la LPL del TAE de pacientes con EC se encuentra aumentada al compararla con la de pacientes sin EC, así como con el TAS de ambos grupos.¹⁰ En esta oportunidad, profundizando en el estudio de este tejido, hemos evaluado el comportamiento de los principales reguladores de la LPL en el TAE en pacientes con y sin EC, y su asociación con los niveles y la actividad de la enzima. En primer lugar, hemos observado un aumento en la actividad de la LPL en el TAE de pacientes con EC, en comparación con pacientes sin EC, sin diferencias en su expresión proteica. Este hallazgo podría explicar parcialmente la asociación existente entre la expansión del TAE y la EC, dada por un aumento en el suministro de AG desde las lipoproteínas circulantes, y su asociación con distintos factores de riesgo cardiometabólicos como la obesidad, la IR y la hipertrigliceridemia.²⁰⁻²² Se propone que los AG suministrados provendrían del catabolismo de las lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y de los RLP circulantes, dado que en trabajos previos hemos informado una

correlación inversa entre la actividad de la LPL del TAE y el contenido de TG de las VLDL,^{10,11} lo cual es concordante con la asociación inversa observada en el presente trabajo entre la actividad de la enzima y los niveles de RLP. Asimismo, las diferencias registradas en los parámetros evaluados entre el TAE y el TAS subrayan el comportamiento del TAE como un TA visceral.

La LPL es una enzima cuya regulación está dada tanto a nivel transcripcional como postraduccional. Entre los reguladores de expresión en el TA encontramos al PPAR-gamma, cuya expresión se altera en distintas enfermedades metabólicas.

Es además conocido que este factor de transcripción regula otras proteínas involucradas en el metabolismo lipídico, como las mismas GPIHBP1 y ANGPTL4.^{23,24} En el presente trabajo, la asociación directa que se verificó entre PPAR-gamma y la actividad de la LPL, no obstante su expresión conservada entre los grupos y la falta de asociaciones con los niveles proteicos de la enzima, sugiere que este factor modularía la expresión de otras proteínas involucradas en la regulación de la enzima. Estos resultados plantean nuevos interrogantes acerca del papel del PPAR-gamma en el TAE.

Con referencia al efecto modulador negativo de la ANGPTL4 sobre la LPL, su expresión ha sido previamente informada en distintos tipos de TA, así como su expresión génica en el TAE, sin diferencias entre pacientes con y sin EC;²⁵ sin embargo, sus niveles proteicos no habían sido evaluados en este tejido. En el presente trabajo, hemos observado un comportamiento antagónico entre los niveles proteicos de ANGPTL4 y la actividad de la enzima.²⁶ Dijk y col. encontraron previamente la misma asociación inversa en el TAS, sosteniendo el papel inhibitorio de ANGPTL4.²⁶ En este sentido, proponemos a la ANGPTL4 como un regulador clave en el comportamiento de la LPL del TAE en la EC.

Por su parte, los niveles de GPIHBP1, proteína de anclaje necesaria para la correcta actividad de la LPL, se encontraron aumentados en el TAE de los pacientes con EC, en comparación con sus respectivos controles, en concordancia con la actividad aumentada de la LPL en estos pacientes. La

expresión de este regulador no ha sido aún señalada en el TAE, y su comportamiento es controvertido en situaciones de IR en otros tejidos. Mientras algunos autores no demuestran cambios en la expresión de la GPIHBP1 en respuesta a la insulina,²⁷ otros informan una asociación inversa entre los niveles de ARN mensajero de la GPIHBP1 y el índice HOMA, la glucemia, la insulinemia y el IMC,²⁸ comportamiento similar al que presenta la LPL en la IR.²⁹ Estos resultados sostienen a la GPIHBP1 como otro factor importante involucrado en el aumento de la actividad de la LPL en el TAE de pacientes con EC.

CONCLUSIÓN

Es la primera vez que se informa la expresión y la actividad de la LPL en el TAE, junto con la expresión de tres de sus principales reguladores, ANGPTL4, GPIHBP1 y PPAR-gamma. El aumento en la actividad de la enzima en la EC, sin cambios en su expresión proteica, sugeriría que su regulación sería mayoritariamente postraduccional. Este aumento de actividad sería, en parte, responsable de la expansión del TAE en la EC, y la GPIHBP1 y la ANGPTL4, como reguladores enzimáticos, tendrían un papel crucial en el metabolismo de este tejido, por lo que podrían ser blanco de futuras terapias farmacológicas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y a la Universidad de Buenos Aires por financiar el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 153(6):907-917, 2007.
2. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108(20):2460-2466, 2003.
3. Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M, López G, Póveda R, Gelpi R, et al. Metalloproteinase 2

- and 9 Activity Increase in Epicardial Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 15(2):135-143, 2017.
4. Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 102:1602-1607, 2008.
 5. Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, Kitagawa T, Kunita E, Utsunomiya H, Yamazato R, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiol* 161(1):45-49, 2012.
 6. Wheeler GL, Shi R, Beck SR, Langefeld CD, Lenchik L, Wagenknecht LE, et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Investig Radiol* 10(26):40-97, 2005.
 7. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6300-6302, 2005.
 8. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol* 6(4), 2016.
 9. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep* 18(7):67, 2016.
 10. Barchuk M, Miksztowicz V, López G, Fernández Tome MC, Rubio M, Schreier L, et al. Actividad de lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria: ¿Es determinante de la composición de las lipoproteínas de muy baja densidad circulantes?. *Rev Arg de Lípidos* 2(1):3-9, 2018.
 11. Barchuk M, Schreier L, López G, Cevy A, Baldi J, Fernandez Tomé MDC, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 and angiopoietin-like protein 4 are associated with the increase of lipoprotein lipase activity in epicardial adipose tissue from diabetic patients. *Atherosclerosis* 288:51-59, 2019.
 12. Young SG, Davies BS, Voss CV, Gin P, Weinstein MM, Tontonoz P, et al. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 52(11):1869-1884, 2011.
 13. Davies BS, Waki H, Beigneux AP, Farber E, Weinstein MM, Wilpitz DC, et al. The expression of GPIHBP1, an endothelial cell binding site for lipoprotein lipase and chylomicrons, is induced by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *MolEndocrinol* 22(11):2496-2504, 2008.
 14. Mysling S, Kristensen KK, Larsson M, Beigneux AP, Gårdsvoll H, Fong LG, et al. The acidic domain of the endothelial membrane protein GPIHBP1 stabilizes lipoprotein lipase activity by preventing unfolding of its catalytic domain. *Elife* 5:12095, 2016.
 15. Georgiadi A, Lichtenstein L, Degenhardt T, Boekschoten MV, van Bilsen M, Desvergne B, et al. Induction of cardiac Angptl4 by dietary fatty acids is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta and protects against fatty acid-induced oxidative stress. *Circ Res* 106(11):1712-1721, 2010.
 16. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol* 6(4):150272, 2016.
 17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7):412-419, 1985.
 18. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 96:399-404, 2005.
 19. Nilsson-Ehle P, Ekman R. Rapid, simple and specific assay for lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Artery* 3(3):194-209, 1977.
 20. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 44:127-133, 2004.

21. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163-5168, 2003.
22. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30:850-856, 2009.
23. Blanchard PG, Turcotte V, Côté M, Gélinas Y, Nilsson S. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activation favours selective subcutaneous lipid deposition by coordinately regulating lipoprotein lipase modulators, fatty acid transporters and lipogenic enzymes. *Acta Physiol* 217(3):227-239, 2016.
24. Davies BS, Waki H, Beigneux AP, Farber E, Weinstein MM, et al. The expression of GPIHBP1, an endothelial cell binding site for lipoprotein lipase and chylomicrons, is induced by peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Mol. Endocrinol* 22:2496-2504, 2008.
25. Jaffer M, Riederer P, Shah P, Peters F, Quehenberger, Wood A, et al. Expression of fat mobilizing genes in human epicardial adipose tissue. *Atherosclerosis* 220:122-127, 2012.
26. Dijk W, Schutte S, Aarts EO, Janssen IMC, Afman L, Kersten S. Regulation of angiotensin-like 4 and lipoprotein lipase in human adipose tissue. *J Clin Lipidol* 12(3):773-783, 2018.
27. Ruge T, Sukonina V, Kroupa O, Makoveichuk E, Lundgren M, Svensson M, et al. Effects of hyperinsulinemia on lipoprotein lipase, angiotensin-like protein 4, and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 61(5):652-660, 2012.
28. Surendran R, Udayyapan S, Clemente-Postigo M, Havik S, Schimmel A, et al. Decreased GPIHBP1 protein levels in visceral adipose tissue partly underlie the hypertriglyceridemic phenotype in insulin resistance. *PLoS One* 13(11):e0205858, 2018.
29. Miksztowicz V, Schreier L, McCoy M, Lucero D, Fassio E, Billheimer J, et al. Role of SN1 lipases on plasma lipids in metabolic syndrome and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(3):669-675, 2014.

Utilización clínica de los ácidos omega-3

Clinical benefits of omega 3 fatty acids

Dr. Ariel Kraselnik¹, Dr. Alfredo Lozada²

¹ Médico, Unidad Metabólica, Sección Lípidos, Hospital Universitario de la Fundación Favaloro; staff consultorios de Cardiología, Instituto de Investigaciones Metabólicas; Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ² Médico, Clínica de Lípidos, Universidad Austral; Fleni, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El interés en los ácidos grasos omega-3 (AG n-3) comenzó a partir de la observación de la baja prevalencia de enfermedad cardiovascular en poblaciones esquimales, en cuya dieta abundaban los animales marinos, ricos en estos ácidos grasos. Si bien estas observaciones fueron posteriormente cuestionadas, sirvieron de chispa inicial para el desarrollo exponencial del conocimiento sobre los AG n-3. Sus propiedades hipolipemiantes, antitrombóticas y antiinflamatorias están bien establecidas; sin embargo, sus beneficios clínicos no se han demostrado fehacientemente. Los estudios observacionales y de cohortes tienen resultados incongruentes respecto al consumo de pescado (principal fuente natural de AG n-3), aunque el peso de la información actual se inclina a favor de su consumo moderado para prevenir eventos cardiovasculares. En contraste, los ensayos clínicos con suplementos de AG n-3 son, en su enorme mayoría, negativos. Dos grandes metanálisis publicados en 2018 concluyen en que no existe información suficiente para recomendar el uso sistemático de suplementos de AG n-3, en prevención primaria o secundaria. Con base en la literatura disponible actualmente, podemos afirmar que el aporte de suplementos de AG n-3 en la población general no tiene sustento, y que en pacientes seleccionados de alto riesgo cardiovascular, solo un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego (el recientemente publicado REDUCE-IT) ha demostrado un beneficio definido.

PALABRAS CLAVE: lípidos, ácidos grasos omega-3, prevención primaria, suplementos dietarios, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio

Abstract

The interest in omega 3 fatty acids (AG n-3) began from the observation of the low prevalence of cardiovascular disease in Eskimo populations, whose diet abounds in marine animals, rich in these fatty acids. Although these observations were subsequently questioned, they served as an initial spark for the exponential development of knowledge about AG n-3. Its lipid lowering, antithrombotic and anti-inflammatory properties have been well established in basic research. However, its clinical benefits are questioned. Observational and cohort studies have inconsistent results regarding fish consumption (the main natural source of AG n-3), although the weight of current evidence is in favor of moderate consumption to prevent cardiovascular events. In contrast, clinical trials with AG n-3 supplements are mostly negative. Two large meta-analysis published in 2018 conclude that there is insufficient evidence to recommend the systematic use of AG n-3 supplements, whether in primary or secondary prevention. With the evidence currently available, we can say that the supplementation of AG n-3 in the general population has no support, and that in selected patients with high cardiovascular risk, only one randomized double-blind clinical trial (the recently published REDUCE-IT) has been positive.

KEYWORDS: lipids, omega-3 fatty acids, primary prevention, dietary supplements, cerebrovascular stroke, myocardial infarction

Recibido en agosto de 2019 – Aceptado en agosto de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Alfredo Lozada e-mail: alozada@cas.austral.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos omega-3 (AG n-3) más importantes son tres AG diferentes: alfa-linolénico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Los animales no pueden sintetizar estos AG, y solo se obtienen a través de la dieta. Las

principales fuentes naturales son los alimentos marinos (pescados, mariscos y microalgas), que contienen EPA y DHA preformado, las formas bioactivas de los omega-3.

El interés por los AG n-3 comenzó ante la observación de la baja prevalencia de enfermedad

coronaria en grupos geográficos con alto consumo de grasas de animales marinos. Uno de ellos eran los esquimales, cuya dieta tradicional era rica en grasa de ballena y de foca. Se postuló la hipótesis de que esta grasa, rica en AG *n*-3 que provenían de la cadena alimentaria (krill, plancton y algas, peces y finalmente focas y ballenas), era la responsable de su efecto cardioprotector.

Todo comenzó con 3 investigadores daneses, que en 1970 realizaron un viaje a Groenlandia, y estudiaron durante varios años el consumo de los AG *n*-3. Uno de los investigadores más importantes del tema fue Jorn Dyeberg. Sus resultados desencadenaron la realización de ensayos clínicos y de cohortes, que permitieron que el conocimiento sobre el impacto de los AG *n*-3 en la salud humana haya crecido muchísimo.

Posteriormente a las investigaciones de Dyeberg y sus colegas, comenzaron a realizarse estudios observacionales, enfocados en el consumo de pescado de distintas poblaciones. En algunas de estas cohortes, como por ejemplo la de los empleados de *Standard Electric*, se observó menor frecuencia de enfermedad coronaria en los terciles con mayor consumo de pescado.

Luego comenzaron los estudios con suplementos de AG *n*-3, inicialmente dirigidos a aquellos que no consumían pescado. Se estudiaron múltiples combinaciones y dosis diferentes de los distintos AG *n*-3, con resultados en general negativos. Recientemente, surgieron los etilésteres de uno solo de ellos como EPA o DHA, lo cual presenta como ventaja excluir a los AG saturados, presentes en el aceite de pescado, y así evitar el aumento de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Si bien en general los resultados de los estudios observacionales son favorables al consumo moderado de pescado, esto no ha podido ser reproducido en los ensayos clínicos con suplementos de AG *n*-3. Dos grandes metanálisis recientes no evidenciaron beneficios cardiovasculares (CV) significativos en ningún criterio de valoración, ni siquiera en subgrupos de mayor riesgo como diabéticos o pacientes con enfermedad CV establecida. El REDUCE-IT, estudio que evaluó altas dosis de EPA purificado en

pacientes de alto riesgo, es el primer y único ensayo aleatorizado y a doble ciego con resultado positivo, y no se encuentra incluido en los metanálisis debido a que es muy reciente (2019). A pesar del resultado favorable de este estudio, es necesario generar más información para poder recomendar con mayor seguridad a los AG *n*-3.

CONSUMO DE PESCADO Y CONTENIDO DE AG *n*-3 EN LA DIETA OCCIDENTAL

El beneficio de los AG *n*-3 se ha observado con suplementos que contienen más de 1 g/día, dosis 5 a 10 veces más alta que el consumo habitual en las dietas en los países occidentales. El consumo de AG *n*-3 en su forma bioactiva (EPA o DHA) depende fundamentalmente de la ingesta de pescado. En la Tabla 1 se detalla el contenido AG *n*-3 por porción de distintos tipos de pescado.

Tabla 1. Contenido de AG *n*-3 según tipo de pescado.¹⁹

Pescado	Cantidad de EPA + DHA (en mg por porción)
Salmón de criadero	1825
Arenque	1712
Atún azul	1279
Arenque moteado	1181
Caballa en lata	1046
Sardinas de lata	835
Atún albacora de lata	733

Se observa que para tener un consumo mayor de 1 g/día de EPA + DHA habría que comer más de 4 porciones semanales de los pescados listados aquí, con alto contenido de AG *n*-3, pero también de otras sustancias no deseables, como grasas saturadas y contaminantes de los océanos, como metales pesados.

RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL VS. ATRIBUIBLE A HIPERTRIGLICERIDEMIA O DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

La dislipidemia aterogénica se caracteriza por elevación de los triglicéridos (TG), disminución

del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), y se acompaña, además, por la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas y de remanentes. Se suele demostrar calculando el valor de colesterol no asociado con HDL (colesterol no HDL), efectuando la determinación de los niveles de apolipoproteína B (apoB), o calculando el índice apoB/apoA. La elevación de los TG es, en general, lo primero que se observa. Este perfil lipídico es típico en los estados de insulinoresistencia, la diabetes y la obesidad.

La dislipidemia aterogénica se acompaña de un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado, lo cual ha sido descrito en múltiples cohortes. Se la llama aterogénica porque las partículas mencionadas tienen justamente mayor capacidad de producir aterosclerosis y, por lo tanto, se acompaña de mayor frecuencia de eventos CV.

OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA O LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

Fibratos

Los derivados del ácido fibríco reducen los niveles de TG plasmáticos en un 30% a 50%, aumentan los valores de HDLc aproximadamente un 15%, y pueden reducir los de LDLc alrededor de un 20%. Su mecanismo principal de acción es el agonismo del factor de transcripción de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)-alfa, que tiene múltiples efectos metabólicos, entre ellos, la disminución de la síntesis de TG, el aumento de la lipólisis y la oxidación de los AG, la estimulación del transporte inverso del colesterol, y el aumento del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).¹

Desde el punto de vista clínico, los principales ensayos sobre fibratos han demostrado reducción significativa de eventos CV, la cual está limitada a los pacientes con dislipidemia aterogénica. Un metanálisis que evaluó los subgrupos de pacientes con dislipidemia aterogénica en 5 ensayos clínicos de fibratos, puso de manifiesto una reducción relativa de eventos CV del 35%. En los pacientes sin este perfil lipídico, el efecto beneficioso de los fibratos se diluye en gran medida.²

Niacina

El ácido nicotínico y sus derivados fueron los primeros agentes utilizados para tratar las dislipidemias. La niacina disminuye los TG en un 20% a 50% y el LDLc en un 5% a 25%, y aumenta el HDLc en 15% a 35%. Actúa mediante la reducción de la síntesis de TG en el hígado, la estimulación de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), la inhibición de la síntesis y secreción de apoB-100 y de VLDL, y el aumento de los niveles de apoA-1 al reducir su catabolismo.³

En estudios iniciales de la década de 1970 y 1980, antes del advenimiento de las estatinas, la niacina demostró reducir los eventos CV. Trabajos más modernos comprobaron un aumento en la tasa de efectos adversos, principalmente gastrointestinales y cutáneos (“*flushing*”), sin un beneficio en los eventos isquémicos. Dos grandes metanálisis recientes no demostraron una reducción significativa de eventos CV de la niacina, ni aun en pacientes de alto riesgo o con enfermedad CV establecida, a pesar de elevar los valores de HDLc aproximadamente en un 21%.^{4,5} Esta falta de efecto, sumada a su mala tolerancia, ha hecho que la niacina pierda casi por completo su lugar dentro de los tratamientos hipolipemiantes.

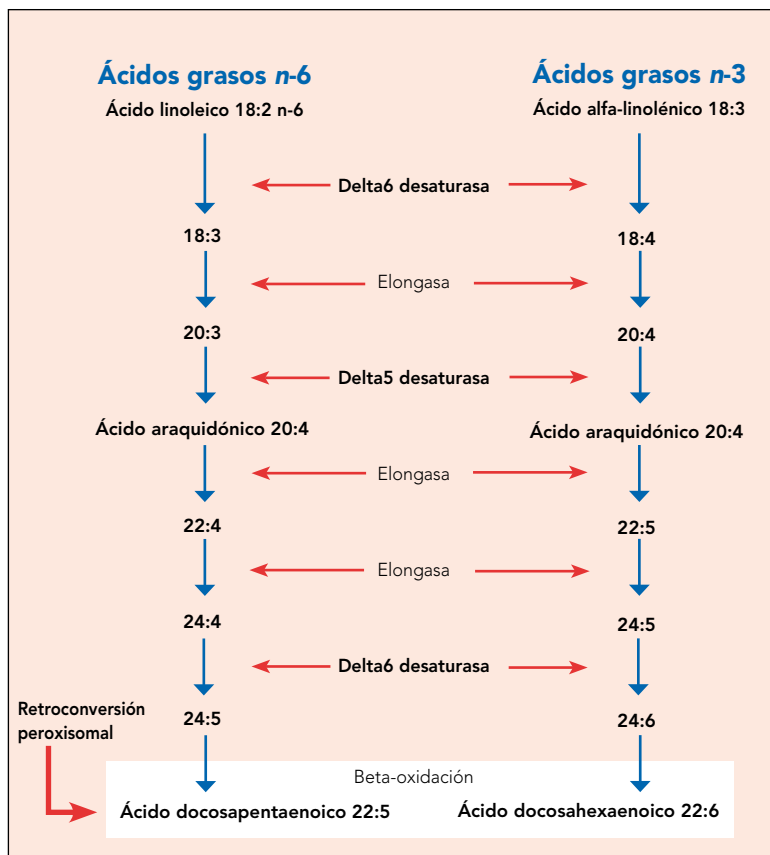
Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) se halla principalmente unida a las HDL. Tiene como función transportar colesterol esterificado de las HDL hacia las VLDL y las LDL, y TG en sentido opuesto. La inhibición farmacológica de la CETP genera aumento de los niveles del HDLc y disminución del LDLc y la apoB. Los estudios sobre inhibidores de la CETP han tenido resultados negativos, excepto el anacetrapib, que en el estudio REVEAL demostró una reducción modesta, del 9%, del punto final combinado CV, a pesar de un aumento del 104% en el HDLc (promedio de 43 mg/dl), y una reducción del colesterol no HDL del 18%.⁶ La reducción de eventos del anacetrapib puede justificarse enteramente por la reducción de la apoB o el colesterol no HDL, lo cual se suma a los datos más recientes que indican que elevar farmacológicamente los niveles de HDLc no tendría un beneficio clínico relevante.⁷

EFFECTOS SOBRE LOS LÍPIDOS Y OTRAS ACCIONES^{8,9}

Tanto los AG *n*-3 como los *n*-6 son llamados AG esenciales, es decir, no pueden sintetizarse *de novo*, y, por lo tanto, deben ser incorporados a través de la alimentación. Una vez ingeridos, sufren procesos enzimáticos que los elongan, generando sus formas bioactivas de cadena larga. El ácido linoleico (AL) es precursor de los AG *n*-6 de cadena larga, y el ALA, precursor de los AG *n*-3 de cadena larga. El metabolismo del AL y del ALA se produce a través de las mismas rutas enzimáticas y, por ende, compiten entre ellos; un elevado consumo de AL generará mayor cantidad de su producto final, el ácido araquidónico, y menos cantidad de EPA y DHA, productos del ALA. Una relación *n*-6:*n*-3 muy desequilibrada es característica de las dietas occidentales (Figura 1).

Figura 1. Metabolización de los precursores de los ácidos grasos (AG) esenciales.



Obsérvese que los AG *n*-6 y AG *n*-3 comparten las enzimas que los elongan hacia sus formas bioactivas y, por lo tanto, su metabolismo es competitivo. A mayor ingesta de precursores *n*-6, habrá menos producción de derivados de *n*-3.

Adaptada de: Valenzuela RB, et al. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. Rev Chil Nutr 38(3):357-367, 2011.

Efectos en el metabolismo lipoproteico

Los AG *n*-3 disminuyen los niveles de TG y partículas aterogénicas, como LDL pequeñas y densas y quilomicrones remanentes, mediante mecanismos de acción diversos, por ejemplo:

- Reducción de las concentraciones plasmáticas de apoC-III, que tiene un efecto inhibitorio sobre la LPL endotelial. Esta enzima es la que hidroliza los TG de las VLDL y de los quilomicrones, por lo tanto los AG *n*-3, al aumentar su actividad en forma indirecta, contribuyen a la depuración de las lipoproteínas ricas en TG.
- Inhibición de la síntesis hepática de VLDL, mediante la inhibición del factor de transcripción SREBP-1c, que controla el proceso de lipogénesis.
- Estimulación de la beta-oxidación a nivel mitocondrial y peroxisomal, por medio de la inducción del factor de transcripción PPAR-alfa.

Efectos cardiovasculares no lipídicos

Una de las características más importantes de los AG *n*-3 son sus propiedades antiinflamatorias. Como ya se dijo, el producto final del AL es el ácido araquidónico, a partir del cual se sintetizan múltiples sustancias proinflamatorias, como el tromboxano A2, el leucotrieno A4 y diversas prostaglandinas. En cambio, a partir del DHA y el EPA se generan sustancias como tromboxanos de la serie 3, prostaciclina y leucotrienos de la serie 5, que tienen efectos antagónicos sobre los derivados proinflamatorios y protrombóticos del ácido araquidónico. Además, los AG *n*-3 tienen otros mecanismos por los cuales son beneficiosos para la salud CV, como la disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias, el aumento de las resolvinas, la modulación de factores de transcripción como el NF-κB y las isoformas de los PPAR, la inhibición

del receptor tipo *Toll-4*, la estabilización de las membranas celulares, la reducción de la activación endotelial y la vasodilatación mediada por óxido nítrico.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y DE COHORTES

Existen resultados incongruentes en los estudios epidemiológicos que relacionan el consumo de AG *n-3*, principalmente a partir de pescado y alimentos marinos, con eventos CV. Las primeras observaciones que despertaron interés fueron las de poblaciones esquimales, en las décadas de 1970 y 1980. Estas etnias presentaban alto consumo de pescado y baja tasa de enfermedad CV, aunque estos datos fueron criticados posteriormente por provenir de estadísticas dudosas, y contrastarse con estudios de imágenes que mostraban similar tasa de aterosclerosis en esquimales que en la población general, e incluso mayor mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV).¹⁰ Conforme fue generándose información a partir de estudios observacionales en diversas poblaciones, comenzaron a aparecer las incongruencias mencionadas. Sin embargo, el peso de la evidencia actual se inclina a favor del consumo moderado de pescado para prevenir eventos CV.

Un estudio ecológico publicado en 1999, que analizó el consumo de pescado en 36 países, puso de manifiesto una relación entre dicho consumo y la reducción significativa en la mortalidad CV y por cualquier causa.¹¹

Un metanálisis más reciente, que incluyó 400 000 pacientes de 19 cohortes, con un seguimiento promedio de 12.8 años, mostró una ligera reducción del riesgo de ACV, particularmente isquémico, en aquellos que consumían pescado una vez por semana, frente a aquellos que lo consumían menos de una vez por mes (RR = 0.86, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.80 a 0.98). Más raciones semanales no cambiaron significativamente la magnitud del efecto.¹²

Otro metanálisis, con 315 000 pacientes de 17 cohortes, mostró una reducción de la mortalidad de causa CV del 16% en consumidores leves de pescado (una vez a la semana) y del 21% en consumidores moderados (2 a 4 veces a la semana), con respecto a

los que consumían 1 a 3 raciones por mes. Consumos mayores (más de 5 veces a la semana) no tuvieron mayor beneficio.¹³

Estos resultados favorables coinciden con los de otros metanálisis de estudios observacionales, que asocian el consumo de pescado con la reducción significativa del riesgo de síndrome coronario agudo¹⁴ e insuficiencia cardíaca.¹⁵ El efecto beneficioso del consumo de pescado puede explicarse, además de por su aporte de AG *n-3*, por reemplazar a alimentos menos saludables, como las carnes rojas y procesadas, vinculadas de forma reiterada con mayor riesgo CV. En un estudio recientemente publicado, con datos de una cohorte de 409 000 pacientes seguidos por 12.6 años, se puso de manifiesto una reducción del 19% en la cardiopatía isquémica, al reemplazar 100 kcal/día de carne roja o procesada por 100 kcal/día de pescado graso (RR = 0.81, IC 95%: 0.69 a 0.95).¹⁶

ENSAYOS CLÍNICOS MÁS RELEVANTES

Para calificar de relevantes a los ensayos es necesario que sean aleatorizados, adecuadamente controlados con placebo, que tengan un *n* mayor de 500 sujetos, una duración mayor de 1 año y una dosis de EPA y DHA de origen marino adecuada. También requieren uniformidad en la definición de los criterios de valoración. Tomando estas consideraciones, la guía 2016 de prevención CV de la *European Society of Cardiology* (ESC) establece que es debatible si existe un efecto protector de los AG *n-3*, mientras que las normativas sobre dislipidemias de la ESC afirman que es necesaria más información para justificar su recomendación.

El estudio GISSI-*Prevenzione* evaluó la eficacia de los AG *n-3* en 11 323 sobrevivientes de un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente. Mostró una reducción del 10% de los eventos CV mayores en los pacientes tratados con suplementos, en comparación con los controles no tratados, pero este fue un estudio abierto.²⁰

El JELIS fue un estudio en 18 645 pacientes con dislipidemia, de los cuales solo un 20% había tenido un IAM, que mostró una reducción del 19% de eventos coronarios mayores. Este ensayo fue también abierto y no controlado con placebo.²⁰

Se llevaron adelante otros estudios en poblaciones distintas, sin resultados con significación estadística: el GISSI-HF hizo foco en pacientes con insuficiencia cardíaca; el AREDS-2 en pacientes con enfermedades oculares; el SU.FOL.OM3 analizó el aporte de suplementos con folato y vitaminas B; el ALPHA OMEGA con otros AG *n*-3; el OMEGA y el R&P en pacientes coronarios; el DART también analizó la dieta, y por último el ORIGIN evaluó a pacientes diabéticos insulinoirrequerientes.²⁰

La información más reciente la constituyen los estudios ASCEND y REDUCE-IT.

El ASCEND dividió aleatoriamente a 15 000 pacientes diabéticos, sin enfermedad CV establecida, en un grupo AG *n*-3 (460 mg de EPA y 380 mg DHA) y un grupo placebo. En consonancia con los datos previos, no se detectaron diferencias significativas en los eventos CV en los 7.4 años de seguimiento promedio.¹⁷ En 2019 se publicó el REDUCE IT, un estudio aleatorizado y a doble ciego que evaluó el aporte suplementario con 4 g/día de etiléster de EPA vs. placebo en 8179 pacientes en prevención secundaria, tratados con dosis moderada y alta de estatinas, y que fueron seguidos durante 4.9 años.²¹ Este estudio incluyó pacientes con enfermedad CV o diabetes más otro factor de riesgo CV, con valores de TG entre 135 y 499 mg/dl. Durante el seguimiento se observó una reducción del 25% en la mortalidad CV, el IAM y el ACV no fatal, la revascularización coronaria o la angina inestable. Los criterios secundarios de valoración se redujeron un 26%.

En el REDUCE-IT se informaron más eventos adversos relacionados con sangrado y hospitalización por fibrilación/aleteo auricular. Si bien el mayor sangrado ha sido informado en otros estudios con AG *n*-3 (por sus propiedades antiagregantes y anticoagulantes), no se explica la causa del aumento de arritmias en este estudio. Por otro lado, la dosis de 4 g se asoció con niveles séricos de EPA similares a los hallados en el JELIS, que usó 1.8 g, pero en una población japonesa con alto consumo de pescado. Los niveles de EPA plasmáticos, entonces, no parecen justificar estos efectos adversos.

Los estudios metabólicos muestran que los preparados de etiléster de EPA no elevan las LDL, a diferencia de aquellos que contienen DHA, que sí lo

hacen. En el REDUCE-IT se comunicaron similares tasas de eventos en los pacientes con menos o más de 150 mg/dl de TG, lo cual sugiere que existen efectos metabólicos beneficiosos, además de la reducción de los niveles de TG. Están en curso otros dos estudios que evalúan al etiléster de EPA, el RESPECT-EPA y el EVAPORATE, así como otras investigaciones con diferentes combinaciones y dosis de AG *n*-3.

POSIBLES CAUSAS DE LAS DISCORDANCIAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los trabajos, en general, son muy heterogéneos, tanto en el tipo y la dosis de AG *n*-3, como en las poblaciones seleccionadas, los criterios de valoración definidos y la metodología. Algunos de los ensayos tomaron en cuenta criterios de valoración relacionados con insuficiencia cardíaca, otros consideraron eventos CV con más asociación con arritmias, y otros, eventos relacionados con enfermedad coronaria. Tomando estas consideraciones, y otras, se pueden excluir aquellos estudios que no tuvieron significación estadística en los criterios de valoración y los que no eran controlados con placebo. Los ensayos usaron dosis de EPA de 226 a 4000 mg, de DHA de entre 0 y 1700 mg, y diversas combinaciones de ambos.

Los estudios que incluyeron pacientes de alto o muy alto riesgo CV fueron el GISSI-Prevenzione, el GISSI-HF, el REDUCE-IT, el SU.FOL.OM3, el JELIS, el ALPHA OMEGA y el ORIGIN. De todos estos, solo el GISSI-Prevenzione fue significativo o tuvo características de calidad adecuadas.

METANÁLISIS

El metanálisis de mayor calidad sobre suplementos de AG *n*-3, fue publicado por el Grupo de Oxford en 2018, y por lo tanto no incluyó al ensayo REDUCE-IT. Su mayor fortaleza fue contar con datos fuente de casi todos los ensayos, proporcionados por los investigadores principales. Redujo el sesgo al no incluir los estudios que recomendaban también aumentar el consumo de pescado.

Incluyó a 77 917 individuos de 10 ensayos y describió con mucho detalle las dosis y los preparados recibidos, los controles, el diseño, la duración y las características de los participantes. Mejoró también

la calidad al analizar los efectos en subgrupos prespecificados y al describir por separado los grupos según uso de estatinas, niveles de lípidos y antecedentes de enfermedad y de diabetes.

El metanálisis concluyó que los AG *n*-3 no tenían una asociación significativa con eventos coronarios fatales o no fatales ni con eventos vasculares mayores; asimismo, que no existe información suficiente para recomendar su uso actual. Una extensa revisión sistemática y metanálisis Cochrane, publicado en el mismo año, también llegó a las mismas conclusiones.¹⁸

SUBPOBLACIONES MÁS BENEFICIADAS

Como se ha visto en las secciones anteriores, los estudios sobre aporte suplementario con AG *n*-3 son sumamente heterogéneos y, en general, negativos. El REDUCE-IT ha cambiado esto, ya que fue el primer ensayo aleatorizado y a doble ciego en demostrar una ventaja clínica significativa. Las poblaciones más beneficiadas son aquellas de alto riesgo (prevención secundaria, múltiples factores de riesgo). De todas formas, y como ya se ha comentado, es necesaria más información de buena calidad para consolidar la recomendación de los AG *n*-3. Además, en el REDUCE-IT se utilizaron altas dosis de EPA purificado, muy diferente a la composición de los suplementos disponibles actualmente.

RECOMENDACIONES Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Tanto la guía de prevención como la de dislipidemias de la ESC expresan que el efecto cardioprotector de los suplementos de AG *n*-3 es discutido, y que se necesita más información para recomendar su uso. Por otro lado, las guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology* afirman que el aporte de suplementos está probablemente justificado en individuos con enfermedad coronaria previa y en aquellos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. También se recomiendan como opción en pacientes con hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl).

Los recientes metanálisis, el REDUCE-IT y los otros ensayos en curso con altas dosis de AG *n*-3 purificados deberán sumarse a las actualizaciones de las guías existentes de las diferentes sociedades científicas.

CONCLUSIONES

Los AG *n*-3 tienen probados efectos metabólicos positivos para la salud CV, tanto lipídicos (principalmente disminución de los TG) como no lipídicos (antiinflamatorios, antiagregantes, estabilizante de membranas, entre otros). Los estudios observacionales, aun con una importante discordancia, apuntan a que el consumo moderado de pescado, la principal fuente natural de AG *n*-3, se asocia con menos eventos CV. Sin embargo, la naturaleza de estas investigaciones no permite inferir causalidad ni un control total sobre otras variables que, posiblemente, puedan influir en los resultados. Por ejemplo, no queda del todo claro si el consumo de pescado es beneficioso en sí mismo o por reemplazar a otros alimentos menos saludables como las carnes rojas y procesadas.

En contraste con los estudios observacionales, los ensayos clínicos con suplementos de AG *n*-3 son, en su enorme mayoría, negativos. Dos grandes metanálisis publicados en 2018 concluyen en que no existe información suficiente para recomendar el uso sistemático de suplementos de AG *n*-3, en prevención primaria o secundaria. A principios de 2019 se publicó el REDUCE-IT, ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego, con 4 g/día de EPA, con resultados positivos en la reducción de eventos CV. Cabe aclarar que este estudio utilizó una formulación de etiléster de EPA altamente purificado, no disponible actualmente en nuestro país, y no alcanzable en forma práctica con los suplementos disponibles en el mercado ni con la ingesta de pescado.

Teniendo en cuenta los resultados del REDUCE-IT, para tener evidencia grado I-A, sería necesario un nuevo ensayo positivo y un metanálisis que incluyera a dicho ensayo y al REDUCE-IT.

Con la información disponible actualmente, podemos afirmar que el aporte suplementario de AG *n*-3 en la población general no tiene sustento, y que en pacientes seleccionados de alto riesgo CV, solo un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego ha demostrado un beneficio definido. Afortunadamente, se hallan en curso otros dos estudios (EVAPORTE y RESPECT-EPA), que arrojarán más luz sobre esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Current Atherosclerosis Reports* 6(2):148-157, 2004.
2. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 11:125, 2012.
3. Martínez-Ortiz JA, Páez L, von Saalfeld K. Tratamiento de Dislipidemias con Ácido Nicotínico. *Rev Costarric Cardiol* 4(1):23-27, 2002.
4. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, et al. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med* 130(2):173-187, 2017.
5. D'Andrea E, Hey S, Ramirez C, Kesselheim A. Assessment of the Role of Niacin in Managing Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2(4):e192224, 2019
6. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 377(13):1217-1227, 2017.
7. Armitage J, Holmes M, Preiss D. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition for Preventing Cardiovascular Events: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 73(4):477-487, 2019.
8. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 21(9):781-792, 2010.
9. Valenzuela RB, Tapia G, Gonzalez M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr* 38(3):357-367, 2011.
10. Bjerregaard P, Young TK, Hegele RA. Low incidence of cardiovascular disease among the Inuit--what is the evidence? *Atherosclerosis* 166(2):351-357, 2003.
11. Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 28(5):520-529, 1999.
12. Xun P, Qin B, Song Y, Nakamura Y, Kurth T, Yaemsiri S, et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: Accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 66:1199-1207, 2012.
13. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 15:725-737, 2012.
14. Leung Yinko SS, Stark KD, Thanassoulis G, Pilote L. Fish consumption and acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Med* 127:848-857, 2014.
15. Li YH, Zhou CH, Pei HJ, Zhou XL, Li LH, Wu YJ, et al. Fish consumption and incidence of heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Chin Med J (Engl)* 126(5):942-948, 2013.
16. Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, Sweeting M, Wood A, Johansson I, et al. Consumption of Meat, Fish, Dairy Products, and Eggs and Risk of Ischemic Heart Disease. *Circulation* 139(25):2835-2845, 2019.
17. ASCEND Study Collaborative Group, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 379(16):1540-1550, 2018.
18. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003177, 2018.
19. Harris W, et al. Omega 3 Fatty Acids. En: *Clinical Lipidology*. Ballantyne C (ed.), 2ª edición. Filadelfia: Saunders; 2015.
20. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Association of Omega 3 Fatty Acid Supplement use with Cardiovascular Disease Risk. *JAMA Cardiol* 3(3):225-234, 2018.
21. Bhatt D, Steg G, Miller M, Brinton E, Jacobson T, Ketchum S, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.