



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Curso Académico: 2021/2022

**PAPEL DE LOS ÁCIDOS
GRASOS OMEGA-3 EN LAS
ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES**

Autora: María del Sol Curieses García

Tutor: Sendoa Tajada Esteban

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN	8
A- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	8
B- ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3	11
<i>B.1- Características.....</i>	<i>11</i>
<i>B.2- Fuentes dietéticas</i>	<i>15</i>
3. JUSTIFICACIÓN.....	17
4. OBJETIVOS.....	17
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
6. RESULTADOS.....	22
7. DISCUSIÓN	34
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA	38

1. RESUMEN

Introducción: Existe un creciente interés por el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 sobre las enfermedades cardiovasculares. Este efecto puede reducir los marcadores inflamatorios que predicen la aparición de patologías cardiovasculares. **Objetivo:** Determinar si en la literatura existen evidencias científicas que demuestren el efecto protector de las dietas suplementadas en omega-3 sobre las enfermedades cardiovasculares. **Material y métodos:** Se ha realizado una revisión sistemática con las bases de datos PubMed y Web of Science, donde se han seleccionado ensayos clínicos en los que se suplementa a sujetos humanos con ácidos grasos omega-3 observando su efecto frente a enfermedades cardiovasculares. **Resultados:** Se analizaron un total de 15 ensayos en los que se pudo observar una disminución significativa de los marcadores inflamatorios séricos IL-6, PCR y TNF- α , triacilglicéridos, LDL y colesterol total. Se produjo una mejora significativa de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y mejora de la presión arterial sistólica y diastólica. **Conclusiones:** La suplementación con ácidos grasos omega-3 tiene un efecto antiinflamatorio reduciendo los marcadores inflamatorios séricos, además de mejorar la presión arterial sistólica y diastólica y disminuir los niveles séricos de triacilglicéridos, LDL, VLDL y colesterol total. Es necesario la realización de más estudios a largo plazo para comprobar la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes suplementados con omega-3.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, ácidos grasos omega-3, factores de riesgo, inflamación, suplementación.

ABSTRACT

Introduction: There is a growing interest in the anti-inflammatory effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases. This effect can reduce the inflammatory markers that predict the appearance of cardiovascular diseases. **Objective:** To determine if there is scientific evidence in the literature that

demonstrates the protective effect of omega-3 supplemented diets on cardiovascular diseases. **Material and methods:** This systematic review has been carried out with the PubMed and Web of Science databases, where clinical trials have been selected in which human subjects are supplemented with omega-3 fatty acids, observing their effect against cardiovascular diseases. **Results:** A total of 15 trials were analyzed in which a significant decrease in serum inflammatory markers IL-6, CRP and TNF- α , triacylglycerides, LDL and total cholesterol could be observed. There was a significant improvement in heart rate variability and in systolic and diastolic blood pressure. **Conclusions:** Supplementation with omega-3 fatty acids has an anti-inflammatory effect by reducing serum inflammatory markers, in addition to improving systolic and diastolic blood pressure and lowering serum levels of triacylglycerides, LDL, VLDL and total cholesterol. More long-term studies are needed to verify the decrease in the incidence of cardiovascular diseases in patients supplemented with omega-3.

Keywords: cardiovascular diseases, omega-3 fatty acids, risk factors, inflammation, supplementation.

2. INTRODUCCIÓN

A- Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos que engloban la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial periférica y otra serie de afecciones vasculares y cardíacas. Estas patologías son la principal causa de muerte en todo el mundo, en el año 2017 representaron el 31% de las muertes en el mundo (1), siendo responsables de la muerte de 17,8 millones de personas, 35,6 millones de años vividos con discapacidad y 330 millones de años de vida perdidos (2). Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2019, la cifra aumentó ligeramente a 17,9 millones de personas, representando ya a un 32% de las muertes mundiales. De estas muertes, el 85% fueron causadas por un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular (3).

La mayoría de las ECV se pueden prevenir, por ello es importante detectar los factores de riesgo que las pueden preceder, de modo que se establezcan una serie de estrategias para reducir estos factores de riesgo y prevenir estas enfermedades. Gracias al estudio Framingham (4) se han podido identificar numerosos factores de riesgo asociados con la enfermedad cardiovascular y que se utilizan para el manejo de estas patologías (5). Este estudio está realizado bajo la dirección del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) desde 1948, y cuyo objetivo es identificar los factores que contribuyen a las enfermedades cardiovasculares. A lo largo de estos años, un minucioso seguimiento de la población del estudio ha conseguido la identificación de los principales factores de riesgo (4), los cuales se recogen en la Tabla 1. Además de estos factores de riesgo, el Estudio Framingham, ha desarrollado una calculadora mediante los factores predictores que aumentan el riesgo (6) recogidos en la Tabla 2.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular
Presión arterial.
Niveles de triacilglicéridos en sangre.
Niveles de colesterol en sangre.
Edad.
Sexo.
Problemas psicosociales: demencia.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Factores predictores que aumentan el riesgo cardiovascular
Presión arterial sistólica alta.
Índice de Masa Corporal (IMC) alto.
Colesterol total alto.
Edad avanzada.
Sexo masculino.
Fumar.
Uso o no de tratamiento hipertensivo.
Diabetes Mellitus.
Colesterol HDL bajo.

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se realiza un simulacro en la calculadora del riesgo a 30 años de dos pacientes con las siguientes características:

Tabla 3. Comparación de factores de riesgo entre Paciente A y Paciente B.

FACTORES DE RIESGO	PACIENTE A	PACIENTE B
Sexo	Varón	Mujer
Edad	65 años	30 años
Presión arterial sistólica	140 (mmHg)	110 (mmHg)
Colesterol total	250 mg/dl	150 mg/dl
Colesterol HDL	35 mg/dl	65 mg/dl
Fumador	Sí	No
Hipertensión tratada	Sí	No
Diabetes	Sí	No

Fuente: Elaboración propia.

HDL: "High Density Lipoprotein", Lipoproteína de alta densidad.

	Your Values	Values	
sex	m		1
age	65	4,17438727	
sbp	140	4,941642423	
tcl	250	5,521460918	
hdl	35	3,555348061	
smoke	y		1
trtbp	y		1
newdiab	y		1

RISK SCORE:	0,846096026
OPTIMAL	0,293137848
NORMAL	0,462649538

Figura 1. Cálculo del riesgo a 30 años del Paciente A.

Fuente: elaboración propia.

	Your Values	Values	
sex	f		0
age	30	3,401197382	
sbp	110	4,700480366	
tcl	150	5,010635294	
hdl	65	4,17438727	
smoke	n		0
trtbp	n		0
newdiab	n		0

RISK SCORE:	0,033532959
OPTIMAL	0,038686531
NORMAL	0,071630458

Figura 2. Cálculo del riesgo a 30 años del Paciente B.

Fuente: elaboración propia.

Diferentes ensayos clínicos han podido identificar los trastornos inflamatorios crónicos como riesgos de padecer enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis. La disfunción endotelial se relaciona directamente con la enfermedad arterial coronaria, así como enfermedades inflamatorias de bajo grado como artritis reumatoide, psoriasis y diabetes tipo 2, acelerando la aterosclerosis. El estudio PROVE IT-TIMI 22 (7) (8) ha demostrado que unos niveles altos de Proteína C Reactiva, en pacientes que padecen el síndrome coronario agudo, pueden predecir la muerte por infarto de miocardio. Está claro que las respuestas inflamatorias desproporcionadas y la inflamación crónica contribuyen considerablemente a la aterosclerosis y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (8). Además, las citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 están directamente relacionadas con estos estados inflamatorios y contribuyen al desarrollo de estas patologías cardiovasculares (9). El estudio CANTOS (10) (11) ha demostrado que el bloqueo de IL-1 β reduce el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en sujetos mayores de 60 años, observando niveles plasmáticos de interleucina 6 más bajos (11). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las citocinas proinflamatorias, desempeñan un papel vital en la respuesta inmunitaria, mediante una reacción inflamatoria inmediata. Sin embargo, esta inflamación puede ser no deseada, provocando daños en los tejidos, entre ellos el endotelio, favoreciendo el riesgo de padecer aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Es común, que pacientes con este tipo de patologías muestren altos niveles de TNF- α en sangre (12).

Los lípidos también desempeñan un papel muy importante en el comienzo de la aterosclerosis, uno de los primeros eventos en la formación de la placa de ateroma es la entrada de lipoproteínas aterogénicas en el endotelio, generando lípidos proinflamatorios (13).

Frente a los distintos tipos de marcadores inflamatorios que pueden predecir ciertos tipos de patologías cardiovasculares, existen herramientas tanto farmacológicas como no farmacológicas para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Dentro de las opciones no farmacológicas podemos destacar las dietas suplementadas con ácidos grasos omega-3. Diversos ensayos clínicos realizados en humanos han observado una reducción de los marcadores inflamatorios en dietas suplementadas con ácidos grasos omega-3, como el estudio realizado por Costabile et al. 2021 (14) y el de Alfaddagh et al. 2019 (15), ambos con resultados significativos.

B- Ácidos grasos omega-3

B.1- Características

En los últimos años el papel de los ácidos poliinsaturados omega-3, como el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentaenoico, ha cobrado una mayor importancia en la dieta debido a sus efectos antiinflamatorios y posibles beneficios cardiovasculares.

Este tipo de ácidos grasos se denominan poliinsaturados porque presentan dos o más dobles enlaces en su cadena de carbono. En función de donde se encuentre el primer doble enlace respecto del grupo metilo pueden ser ácidos grasos omega-6 u omega-3 (Figura 1). En el caso de éstos últimos el doble enlace se encuentra a 3 átomos de carbono del metilo terminal (16).

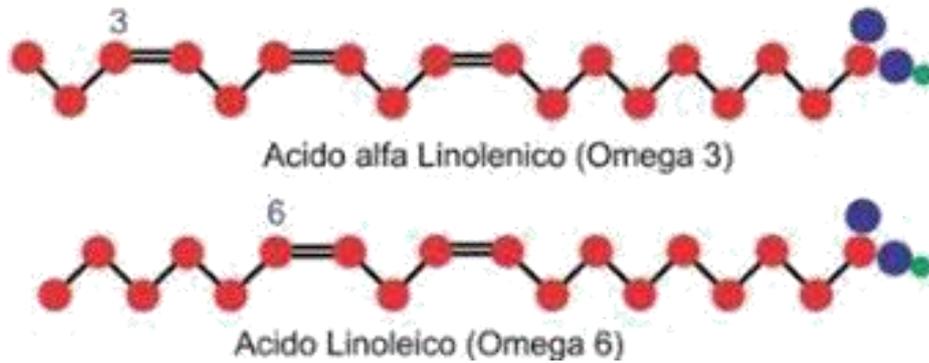


Figura 3. Estructura química de los ácidos grasos alfa linolénico (omega-3) y linoleico (omega-6).

Fuente: Durón EC, Cruz JL. Ácidos grasos y su papel en la función cognitiva [Internet]. 2013 [citado 8 mayo 2022].

Los ácidos grasos omega-3 son el ácido α -linolénico (ALA), el ácido estearidónico (SDA), el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosapentaenoico (DPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). En la Figura 2. podemos ver su estructura química y las diferencias que existen entre ellos.

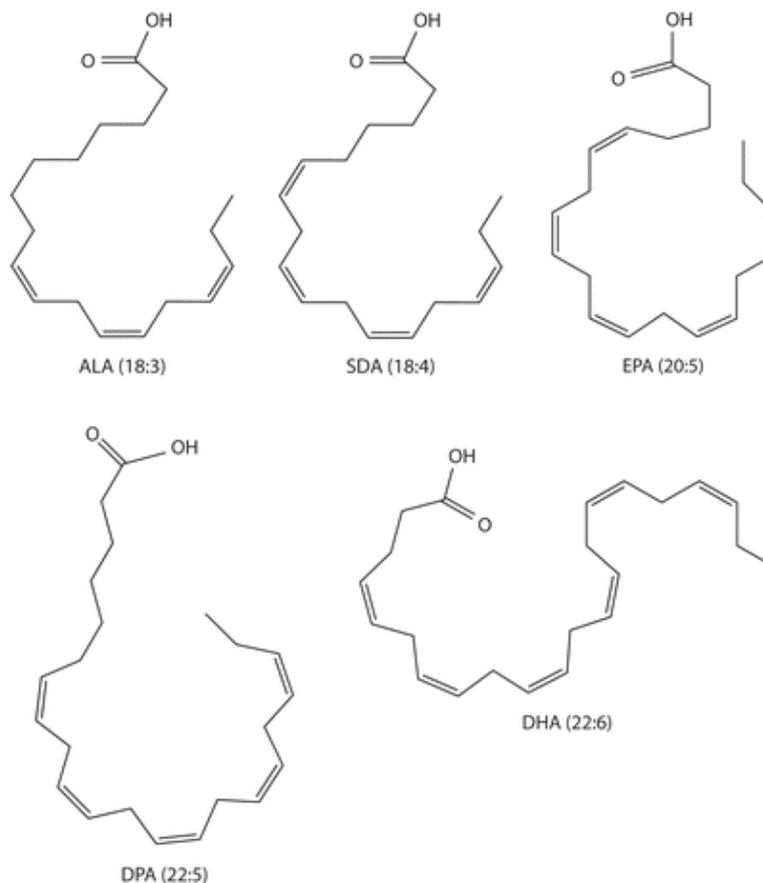


Figura 4. Estructura química de los diferentes ácidos grasos omega-3. ALA, SDA, EPA, DPA y DHA.

Fuente: Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits [Internet]. 2018 [citado 8 mayo 2022].

Por otro lado, entre los ácidos grasos omega-6 destaca el papel del ácido linoleico (LA) y del ácido araquidónico (AA). Ambos actúan como componentes estructurales de los fosfolípidos que componen la bicapa lipídica y como precursores de los eicosanoides (17).

Tanto el ALA como el LA son ácidos grasos esenciales, no puede ser sintetizados por el organismo, y cuando son ingeridos en la dieta sufren una serie de desaturaciones y elongaciones que conducen a la formación de EPA y DHA en el caso del ALA, y de AA en el caso del LA. Para la formación de estos metabolitos son necesarias desaturasas, elongasas y la oxidación de peroxisomas para finalmente acortar la cadena (18).

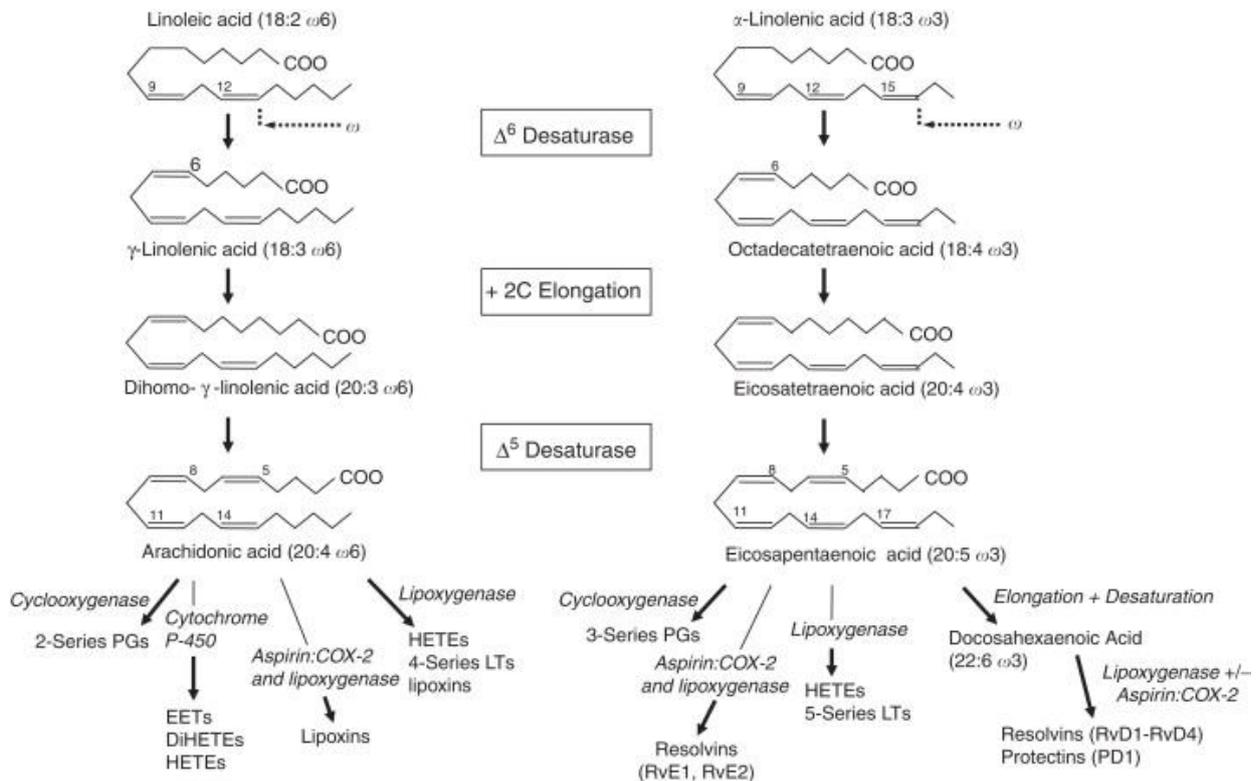


Figura 5. Metabolismo de los ácidos grasos linoleico y α -linoleico.

Fuente: Mori T, Hodgson J. *Essential fatty acid metabolism* [Internet]. 2012 [citado 8 mayo 2022].

Debido a este papel esencial que tienen estos ácidos grasos, es necesario incorporarlos mediante la dieta. Además, los mamíferos no pueden interconvertir LA y ALA ya que carecen de la desaturasa necesaria, por lo que es necesario la ingesta de ambos ácidos grasos.

El problema actual radica en que en las dietas occidentales predominan los alimentos ricos en LA y pobres en ALA, lo que genera un desequilibrio en el ratio omega-6/omega-3. Por otro lado, la conversión de ALA en EPA y DHA en muchos casos es ineficiente, provocando la necesidad de consumir específicamente alimentos ricos en estos ácidos grasos.

Como se ha mencionado anteriormente, los ácidos grasos omega-6 son componentes estructurales de las membranas celulares, formando parte de los fosfolípidos, y aportando fluidez a la membrana. Estos ácidos grasos, además, son precursores de los eicosanoides, formados por prostaglandinas y leucotrienos (17), cuya función principal es modular las funciones inflamatorias, por lo que tienen un papel proinflamatorio en el organismo.

La importancia de los ácidos grasos omega-3 sobre el estado de salud reside en que forman parte de la membrana celular de muchos órganos y tejidos, principalmente del tejido nervioso, corazón y retina. (19). Como se ha señalado en párrafos anteriores, dentro de los ácidos grasos omega-3 destacan el DHA, con un papel estructural, ya que se encarga de la formación de las membranas celulares, e importante para el desarrollo visual durante la gestación e infancia, y el EPA, el cual se encarga de regular la funcionalidad cerebral, como señalización y riego de las neuronas, desarrollo del cerebro y vista, así como la síntesis de prostaglandinas (20).

Desde hace unos años se conoce el papel antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3, esto se debe a que este tipo de ácidos grasos intervienen en las respuestas funcionales de las células implicadas en la inflamación. En estudios con animales y humanos se ha podido ver que una alimentación rica en EPA y DHA disminuye la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Respecto a las citocinas inflamatorias como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se han visto reducidos mediante el consumo de EPA y DHA en humanos, aunque el efecto no ha sido confirmado en todos los estudios (21).

Como consecuencia de ese papel proinflamatorio de los ácidos grasos omega-6 y antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3, se entiende que debe haber un

equilibrio entre ambos para evitar estados de inflamación (22). Al hablar de equilibrio, se trata de una proporción omega-6/omega-3 1:1 o 2:1 como mucho (23). Cuando se da el caso en que el nivel de omega-6 es bastante superior al de omega-3, el AA promueve un efecto aterogénico en las arterias, así como la inflamación mediada por leucotrienos, efectos contrarios, a los de los ácidos DHA y EPA que atenúan este efecto aterogénico e inflamatorio.

La presencia de cantidades excesivas de omega-6 o una proporción omega-6/omega-3 elevada en los fosfolípidos aumenta la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular, así como cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Cuando la proporción omega-6/omega-3 es más baja reduce los marcadores inflamatorios. Fuera de esta ratio, la cantidad total de ácidos grasos omega-3 está directamente relacionada con niveles más bajos de marcadores inflamatorios, como IL-6, IL-1ra, TNF- α y proteína C reactiva de alta sensibilidad (22).

Se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 desempeñan un importante papel en el desarrollo de la aterosclerosis y enfermedad arterial periférica, mejorando la estabilidad de la placa de ateroma y mejorando la permeabilidad vascular, lo que disminuye el riesgo de padecer un evento cardiovascular. La función endotelial mejora disminuyendo su activación ya que el EPA y DHA disminuyen los niveles de trombodulina y mejora la dilatación (24).

B.2- Fuentes dietéticas

Actualmente, el omega-3 se puede encontrar de forma naturalmente presente en los alimentos, alimentos fortificados y en forma de suplementos o nutraceúticos. La fuente de consumo preferente son los alimentos, a través de una dieta variada y equilibrada, sin embargo, en personas con patologías y afecciones que no pueden tener una dieta completa se puede recurrir a alimentos fortificados y suplementos.

La fuente principal de omega-3 en los alimentos son los pescados y los mariscos, principalmente los pescados azules de agua fría, como el salmón, la caballa, el atún, los arenques y las sardinas. Las fuentes vegetales con mayor contenido en

omega-3 son las semillas de chía, nueces y linaza, además del aceite de soja y de canola (colza).

En los pacientes que necesitan suplementación se suele recurrir al aceite de hígado de bacalao, aceite de krill y aceite de algas. También se puede encontrar en forma de cápsulas.

3. JUSTIFICACIÓN

La presente revisión sistemática está motivada por la comprobación del factor protector de los ácidos grasos omega-3 frente a enfermedades cardiovasculares. En los últimos tiempos se recomienda el consumo de dietas ricas en ácidos grasos EPA y DHA para la prevención de enfermedades cardiovasculares, o como factor protector, cuando ya se ha producido algún episodio. Es necesario conocer la cantidad de omega-3, exactamente de EPA y DHA, a partir de la cual comienza a haber un efecto protector y antiinflamatorio.

4. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar si en la literatura hay evidencias científicas que demuestren el efecto protector de las dietas suplementadas en omega-3 sobre las enfermedades cardiovasculares.

Objetivo secundario: Evidenciar la importancia del papel de dietista-nutricionista en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha articulado la búsqueda de la presente revisión sistemática en torno a la siguiente pregunta de investigación: ¿Es clínicamente útil una dieta suplementada con ácidos grasos omega-3 en la prevención de las enfermedades cardiovasculares?

Se buscaron una serie de ensayos clínicos en las principales bases de datos, como son PubMed y Web of Science. Para la búsqueda en PubMed se utilizaron como palabras clave los términos “Medical Subject Headings” (MeSH), los cuales están detallados en la Tabla 4, con el descriptor booleano “AND”. La búsqueda en Web of Science se realizó utilizando “topics” que se indican en la misma tabla. Los ensayos utilizados no fueron todos los encontrados inicialmente en las búsquedas, sino que se han seleccionado mediante una serie de criterios de inclusión y de exclusión, además del propio criterio mediante la lectura en profundidad de los ensayos clínicos, descartando aquellos que no estudiaban la relación entre los ácidos grasos omega-3 y las enfermedades cardiovasculares.

En la Tabla 4. se detallan el número de ensayos encontrados en las bases de datos con las palabras claves utilizadas para la búsqueda:

Tabla 4. Palabras clave utilizadas en PubMed y Web Of Science.

PUBMED		
Palabras clave (MeSH)	Numero de ensayos	Fecha de la búsqueda
((“Fatty Acids, Omega-3”[Mesh]) AND “prevention and control” [Subheading]) AND “Cardiovascular Diseases”[Mesh]	32	7 Junio 2022
WEB OF SCIENCE		
Palabras clave (“Topics”)	Número de ensayos	Fecha de la búsqueda
“Omega-3 Fatty Acids” “Cardiovascular Disease”	55	8 Junio 2022

Fuente: Elaboración propia.

En la búsqueda de Pubmed con los términos MeSH indicados anteriormente se obtuvieron 2241 resultados, los cuales se redujeron a 32 al aplicar los filtros: texto completo gratuito de libre acceso, ensayo clínico, ensayo clínico aleatorizado, trabajos publicados en los últimos 5 años, texto en inglés o español, estudios en humanos, adultos mayores de 19 años, adultos entre 19-24 años, adultos entre 19-44 años, mayores de 45 años, edad entre 45-64 años, mayores de 65 años, octogenarios y mayores de 80 años.

La búsqueda en Web of Science con los “topics” o temas indicados en la tabla tuvo inicialmente 3215 resultados, siendo reducidos a 55 a aplicar los siguientes filtros: textos completos de acceso abierto, trabajos publicados en los últimos 5 años, ensayo clínico y texto en inglés o español.

En total el número de ensayos clínicos obtenido fue 87, como anteriormente he explicado, se han tenido en cuenta una serie de criterio para realizar la elección o descarte de un ensayo (criterios de inclusión y criterios de exclusión). Además del uso de estos criterios, como se ha mencionado anteriormente, también se ha realizado el descarte de ciertos ensayos mediante su lectura, desechando los que no abordaban el papel de los ácidos grasos omega-3 sobre las enfermedades cardiovasculares ni la función antiinflamatoria de estos ácidos grasos, o, simplemente, no tenían que ver con el objetivo general de la presente revisión.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados han sido los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Temática relacionada con los ácidos grasos omega-3 y las enfermedades cardiovasculares.
 - Ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados.
 - Ensayos realizados sobre sujetos adultos jóvenes a partir de 19 años hasta adultos mayores de más de 80 años.
 - Humanos sin distinción de sexo.

- Publicaciones de los últimos 5 años (desde 2017 hasta ahora).
 - Publicaciones cuya lengua sea inglés o español.
- Criterios de exclusión:
- Temática que no esté relacionada con los ácidos grasos omega-3 y las enfermedades cardiovasculares.
 - Prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante terapias farmacológicas.
 - Revisiones narrativas, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios piloto o estudios de un solo caso.
 - Ensayos realizados sobre población escolar o infantil.
 - Publicaciones anteriores al año 2017.
 - Publicaciones escritas en lenguas distintas al inglés o español.

A continuación, se detalla el proceso de selección de los ensayos, desde los 87 ensayos encontrados inicialmente hasta los 15 seleccionados.

En primer lugar, se aplican los filtros proporcionados en cada base de datos: texto completo gratuito, 5 años de antigüedad, ensayos clínicos, idioma en inglés o español y adultos mayores de 19 años en adelante. Con estos filtros en total se encontraron 87 artículos. A continuación, se descartan todos aquellos que están duplicados o repetidos en las dos bases de datos, obteniendo 68 ensayos. Posteriormente se procede a la lectura del abstract de cada título para comprobar que la temática del ensayo coincide con el tema a estudiar, en este caso el papel de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares, y se descartan todos aquellos artículos cuyo tema principal no coincida. En este paso se obtuvieron 26 artículos. Por último, se realiza una lectura crítica de los ensayos clínicos y se descartan aquellos que no son relevantes para estudio y no aportan resultados claros para el objetivo de la revisión. En este último paso se obtuvieron 15 artículos para la realización de la revisión.

En la Figura 6. se recogen todos los pasos en un diagrama de flujo:

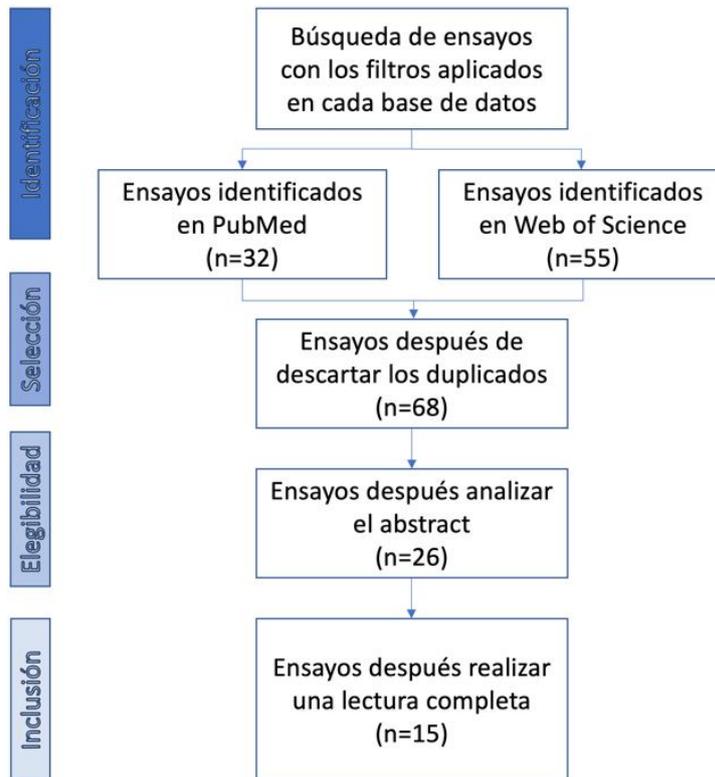


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.
Fuente: Elaboración propia.

6. RESULTADOS

En la Tabla 5. se detallan las características y resultados de los ensayos recogidos.

Tabla 5. Resumen y resultados de los ensayos clínicos.					
Ref.	MUESTRA	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	INTERVENCIÓN	MEDICIONES	RESULTADOS PRINCIPALES
Kalstad et al. 2021 (25)	n: 1014 GE: 505 GC: 509	-Pacientes hospitalizados por infarto de miocardio. -Entre 70 y 82 años. -4 centros de Noruega.	-Visita inicial: aporte de 1,8 g de PUFA n-3 (930 mg de EPA + 660 mg de DHA) o placebo. -Consulta después de 3, 12 y 24 meses.	-Examen clínico, ECG, análisis de AG en suero y FP séricos.	No se puede detectar una reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares, ya que el ensayo no tuvo la potencia suficiente.
Ide et al. 2018 (26)	n: 12	-Pacientes japoneses con diabetes tipo 2 tratados con estatinas e inhibidores de la DPP-4. -c-LDL <120mg/dl. -HbA1c <8%. -TG <150mg/dl.	-Observación de 12 semanas -12 semanas de tratamiento con AGP n-3 (4g/día) (EPA 1860 mg y DHA 1500 mg).	-Muestras de sangre en ayunas durante la noche. -Tamaños de lipoproteínas con Lipoprofile-III.	Disminuyeron significativamente las concentraciones de c-T (P<0,001), c-LDL (P=0,003) y TG (P<0,001).
Song et al. 2018 (27)	n: 201 GE1:51 GE2:52 GE3:51 GC:47	-Edad mayor de 40 años. -Residentes en las localidades chinas. -Lípidos normales o hipertrigliceridemia límite (TG: 1,70-2,25 mmol L-1).	-Administración 1, 2 y 4 cápsulas de aceite de pescado (EPA/DHA = 1,5:1) durante 12 semanas (GE1, GE2 y GE3) -Grupo control toma placebo.	-Mediciones de peso, PC, PCa y PA. IMC e índice cintura-cadera -Encuesta dietética. -Análisis de sangre y AG séricos al inicio y al final -Adiponectina sérica, α -TNF, IL-6, PCR. -Glucosa en ayunas, C.	-Al final de la intervención los marcadores inflamatorios séricos fueron más bajos, pero sin significación estadística (P>0,05). -En los grupos de aceites de pescado disminución de glucosa en ayunas en el grupo con más dosis, siendo inferiores los valores a los del grupo control. Los cambios más deseables se observaron en 1,24g EPA más DHA.

Papel de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares

<p>Fatahi et al. 2019 (28)</p>	<p>n: 99 GE1: 33 GE2: 33 GE3: 33</p>	<p>-Mujeres iraníes de 20 a 50 años con sobrepeso u obesidad y menstruando -Pacientes del Clinic Nutrition, Esfahan, Irán.</p>	<p>-GE1: 150g pescado azul 2 veces por semana (300g/semana). -GE2: 6 nueces 3 veces por semana (18 nueces/semana) evitando consumo de pescado. -GE3: 150g pescado azul y 9 nueces/semana. En todos los grupos se debía evitar fuentes vegetales de n-3.</p>	<p>-3 Registros dietéticos cada 2 semanas durante 12 semanas. - Peso corporal, altura, perímetro de la cintura (OMS), IMC. -PAS y PAD. Se evaluaron al inicio y en intervalos de 2 semanas hasta terminar el estudio. -Glucemia en ayunas, PCR, c-T, c-LDL y c-HDL, TG, leptina sérica, α-TNF e IL-6, fibrinógeno, dímero D, concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. Se evaluaron al inicio y al final del estudio.</p>	<p>-Los valores de PCR y dímero D fueron significativamente diferentes entre los grupos (P=0.03 and P<0.001, respectivamente) -Los valores de los factores glucemia en ayunas, PCR P<0,001), c-T, c-LDL (P=0,03) y c-HDL (P<0,001), TG (P<0,001), leptina sérica (P<0,001), α-TNF (P=0,01), IL-6 (P<0,001), fibrinógeno (P<0,001) fueron significativamente diferentes. -La combinación de n-3 marino y n-3 vegetal provoca cambios significativos (P=0,01) en los factores de riesgo cardiovascular.</p>
<p>Woo et al. 2021 (29)</p>	<p>n: 159 G Atorvastatina: 80 G UI-018: 79</p>	<p>-Hipertrigliceridemia residual con TG en ayunas entre 200-500 mg/dl -Colesterol C-LDL controlado. -Tasa de adherencia a los medicamentos \geq80%</p>	<p>-G Atorvastatina: 40mg Atorvastatina (1 tableta) + UI-018:86 (Atorvastatina 0mg + éster etílico omega-3 0g) (4 cápsulas). -G UI-018: 0mg Atorvastatina (1 tableta) + UI-018:86 (Atorvastatina 10mg + éster etílico omega-3 1g) (4 cápsulas).</p>	<p>- Niveles no relacionados con c-HDL desde el inicio hasta semana 8. -TG, c-T, c-LDL, c-HDL, c-VLDL, apo A-I y B, relación LDL/HDL, relación c-T/HDL, relación no HDL/HDL y relación apoB/apoA-I después de 4 y 8 semanas. -Evaluaciones de tolerancia: signos adversos, signos vitales, examen físico, electrocardiografía, análisis químicos séricos y análisis de orina.</p>	<p>-Cambio porcentual con respecto al valor basal en el colesterol no c-HDL después de 8 semanas fue significativamente mayor (p=0,02) en el grupo de UI-018 en comparación con el grupo atorvastatina. -Reducción significativa (P<0,01) en el nivel de TG en el grupo UI-018 que en el grupo atorvastatina. -El grupo UI-018 mostró reducciones significativas (P<0,05) en colesterol total, c-VLDL, la relación de colesterol total/HDL y la proporción de no HDL/HDL en comparación con el grupo de atorvastatina.</p>

Papel de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares

<p>Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30)</p>	<p>n = 2152 -G Vit. D+ n-3 + SHEP -G Vit. D + n-3 + Flex -G Placebo + n-3 + SHEP -G Placebo + n-3 + Flex -G Vit. D + Placebo + SHEP -G Vit. D + Placebo + Flex -G Placebo + Placebo + SHEP -G Placebo + Placebo + Flex</p>	<p>-Personas mayores de 70 años. -Examen estado mental ≥ 24. -Vivir en la comunidad. -Autonomía. -Caminar 10m con o sin ayuda y test de la silla sin ayuda. -Tragar cápsulas de estudio. -Disposición para participar y cooperar.</p>	<p>-Vitamina D: suplemento de 2000 UI al día. -n-3: suplemento de 1g al día (EPA:DHA, 1:2) de algas marinas -SHEP (ejercicios fuerza): 30 min 3 veces/semana -Ejercicios de control (flexibilidad) 30 min 3 veces/semana</p>	<p>-PAS y PAD cada 3 meses durante los 36 meses del estudio. -Troponina, NT-proBNP, homocisteína, CK, c-T, c-HDL, TG, PCR, IL-6 al principio y al final de los 36 meses.</p>	<p>No hay resultados aún. DO-HEALTH pretende obtener resultados concluyentes sobre la prevención primaria en la salud cardiovascular.</p>
<p>Bowman et al. 2018 (31)</p>	<p>n: 15480 GE: 7740 GC: 7740</p>	<p>-Hombres y mujeres mayores de 40 años. -Diagnosticados de diabetes mellitus. -Sin evidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.</p>	<p>-1g Cápsula 840 mg de n-3 (460 EPA, 380 DHA) o cápsula placebo 1 vez al día. -100mg aspirina 1 vez al día.</p>	<p>-PA, peso. -Cuestionarios de seguimiento cada 6 meses: presencia de eventos cardiovasculares graves</p>	<p>No hubo incidencia significativamente menor ($P > 0,05$) entre el grupo n-3 y el placebo. Hubo tasas similares de muertes por eventos cardiovasculares entre ambos grupos.</p>

Papel de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares

<p>Manson et al. 2020 (32)</p>	<p>n: 25871 GE: 12933 GC: 12938</p>	<p>-Hombres mayores de 50 años. -Mujeres mayores de 55 años.</p>	<p>-1g Cápsula 840 mg de n-3 (460 EPA, 380 DHA) o cápsula placebo una vez al día. -Placebo.</p>	<p>-Cuestionario sobre adherencia, efectos secundarios, eventos cardiovasculares mayores (IM, ACV) -Análisis de sangre: índice n-3 (EPA + DHA)</p>	<p>386 eventos cardiovasculares mayores en el grupo n-3 y 419 en el grupo de placebo. No hay una diferencia significativa ($P>0,05$) entre los grupos. -El grupo n-3 mostró reducciones significativas ($P<0,05$) en el IM y en el riesgo de intervención coronaria percutánea. -Suplementación con n-3 provocó una reducción significativa ($P<0,05$) de TG.</p>
<p>Schaller et al. 2020 (33)</p>	<p>n: 20 G sanos: 10 G EAP: 10</p>	<p>-Pacientes sanos: PCR $<2\text{mg/L}$. -Pacientes con EAP estable.</p>	<p>-Suplemento de aceite marino en 3 dosis crecientes: 1,5, 3,0 y 6,0 g diarios durante 5 días con lavados de 9 días entre dosis. -EPA: 46%. -DHA: 33%. -DPA 18%.</p>	<p>-Extracciones de sangre al principio y final del tratamiento. I n-3, ácidos grasos libres EPA, DHA, DPA y AA, PCR, adiponectina total, proteína quimioatrayente de monocitos e IL-6.</p>	<p>-Aumento del índice n-3 en los pacientes con EAP y en los sanos. Grado del cambio es dosis dependiente. -PCR e IL-6 tuvieron tendencia a la baja sin significación estadística ($P>0,05$). Los cambios se dieron en la cohorte con EAP. -Aumentos significativos o casi significativos ($P<0,05$) en los niveles de n-3 (DHA, EPA y DPA) tanto en el grupo sano como en el de EAP, sin cambios significativos ($P>0,05$) en los niveles de AA, con aumento significativo en la relación n-3:AA.</p>

Papel de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares

<p>Costabile et al. 2021 (14)</p>	<p>n: 78 G Bajo n-3 bajo PP: 20 G n-3 alto: 19 G PP alto: 20 G alto n-3 alto PP: 19</p>	<p>-Hombre y mujeres de 35 a 70 años. -IMC 27-35 kg/m² -PC alta (hombres >102cm, mujeres>88cm) -Otro criterio del síndrome metabólico según NCEP/ATP III -Clínica ambulatoria de obesidad Hospital Universitario Federico II.</p>	<p>Dietas isocalóricas, que varían en omega-3 y polifenoles. -G Bajo n-3 (1,5g/día) bajo PP (365mg/día). -G n-3 alto (4g/día) bajo PP (363mg/día). -G PP alto (2903mg/día) bajo n-3 (1,4g/día). -G alto n-3 (4g/día) alto PP (2861mg/día). Dosis mediante selección de alimentos específicos</p>	<p>Al principio del estudio y después de 8 semanas, concentraciones plasmáticas en ayunas y postprandiales de PCR y concentraciones séricas en ayunas de IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, INF-γ, TNF-α, FGF, VEGF, PDGF-β.</p>	<p>-Niveles de PCR postprandial y en ayunas se redujeron por la ingesta de n-3 y aumentaron por polifenoles con un efecto significativo (P=0,038) (P=0,032) para LCn3 por ANOVA en ayunas y postprandialmente. -Concentraciones séricas en ayunas de IL-17 disminuyó después de las dos dietas altas de n-3. Sin cambios después de las dietas baja en n-3 y polifenoles y alta en polifenoles con un efecto significativo (P=0,001) para LCn3 por ANOVA. -Concentraciones séricas en ayunas de IL-6 no hubo ningún cambio y una pequeña disminución significativa (P=0,025) después de las dietas altas en n-3 y polifenoles.</p>
<p>Lilleberg et al. 2019 (34)</p>	<p>n: 132 GE: 66 GC: 66</p>	<p>-Hombres y mujeres mayores de 18 años con un injerto renal funcional con TFG electrónica, entre 6-8 semanas después del trasplante. -Rikshospitalet, Noruega.</p>	<p>-Grupo n-3: cápsula 1g (460 mg/g EPA, 380 mg/g de DHA) 3 veces al día -Grupo control: 1g AOVE 3 veces al día.</p>	<p>Mediciones 8 semanas después del trasplante y 1 año después, al finalizar el tratamiento. - VFC. - rHR.</p>	<p>Suplementación con AGP n-3 mejoró significativamente (P<0,05) la VFC con dominio de frecuencia en respuesta a la posición, pero no mejoró la VFC o la rHR del dominio temporal.</p>

<p>Alfaddagh et al. 2019 (15)</p>	<p>n: 218 G I n-3 <4%: 133 G I n-3 ≥4: 85</p>	<p>Hombres y mujeres de 21 a 80 años con enfermedad arterial coronaria estable.</p>	<p>Durante 30 meses. -Grupo n-3: 1,86g EPA, 1,5g DHA. -Grupo control: placebo.</p>	<p>Mediciones cada 6 meses. -Altura, peso, PC, PA. -Perfil lipídico, glucosa, HbA1c, glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas. -PCR. -EPA, DHA, AA, AG totales. -ECG, ACTC.</p>	<p>-La hipertensión fue significativamente ($P \leq 0,05$) menos prevalente en aquellos con un I n-3 $\geq 4\%$ en comparación con $< 4\%$. -Aquellos con I n-3 $\geq 4\%$ tuvieron una prevención significativa ($P = 0,01$) de la progresión de la placa fibrosa en comparación con aquellos con un I-n-3 $< 4\%$.</p>
<p>Stroes et al. 2018 (35)</p>	<p>n: 162 GE: 81 GC: 81</p>	<p>-Hombres y mujeres mayores de 18 años. -IMC $\geq 20 \text{kg/m}^2$ -Dislipidemia no tratada con terapia hipolipemiente. -Concentraciones séricas de TG de al menos 500mg/dl. -Mujeres métodos anticonceptivos eficaces. -Mantenimiento de nivel actual de actividad física.</p>	<p>Durante un período de 12 semanas y por la mañana: -G n-3: 2 cápsulas de n-3 diarias con 1g. cada una. -G control: 2 cápsulas diarias con 1g de AOVE cada una.</p>	<p>-Medición de TG las 2 semanas antes del comienzo del estudio y semanas 6, 10 y 12 del tratamiento. -Concentraciones séricas de lípidos en ayunas: c-T, c-HDL, c-LDL, c-VLDL en las semanas 6, 10 y 12 del tratamiento.</p>	<p>-Reducción estadísticamente significativa ($P = 0,017$) de la concentración sérica de TG desde el inicio hasta el final del tratamiento diario de 2g de n-3 en comparación con el AOVE de 2g diarios. -Las diferencias entre los 2 tratamientos no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$) con respecto a las concentraciones de c-HDL.</p>

Papel de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades cardiovasculares

<p>Rantanen et al. 2018 (36)</p>	<p>n: 85 GE:42 GC:43</p>	<p>-Hombres y mujeres mayores de 18 años en tratamiento de diálisis durante más de 3 meses.</p>	<p>Durante un período de 3 meses: -G n-3: suplemento diario de 2g de omega-3 (1g DHA, 1g EPA) -G-control: 2g aceite de oliva.</p>	<p>-Extracción de muestras de sangre: colesterol total, c-HDL, c-LDL, triacilglicéridos -Grabación Holter: análisis de arritmias y VFC.</p>	<p>-La suplementación con AGP n-3 dio lugar a un aumento significativo (P=0,04) en el intervalo medio de RR entre los grupos, lo que corresponde a una disminución de la FC de 2,5 latidos por minuto. -SDNNi aumentó significativamente (P=0,017) y hubo una tendencia hacia un aumento de la RMSSD y la IC en el grupo n-3. -Los TG disminuyeron significativamente (P=0,001) en el grupo n-3.</p>
<p>Nicholls et al. 2020 (37)</p>	<p>n: 13078 GE: 6539 GC: 6539</p>	<p>-Hombres y mujeres adultos, mayores de 18 años considerados de alto riesgo cardiovascular. -Tratamiento con estatinas al menos 4 semanas. -c-LDL >100mg/dl -Dislipemia aterogénica: TG 180 - <500mg/dl, C-HDL <42mg/dl</p>	<p>Durante un período de 3 años: -Grupo omega-3: 4g diarios de n-3 -Grupo control: 4g diarios de aceite de maíz</p>	<p>Monitorización mediante visitas a los 3, 6 y 12 meses del comienzo. Posteriormente cada 6 meses. A partir del mes 9 llamadas adicionales durante 3 meses. -Evaluación de muerte cardiovascular, IM no mortal, ACV no mortal, revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable. -c-LDL. -c-HDL. -C no c-HDL. -PCR. -TG- -Ao C III. -Apo B.</p>	<p>Durante el tratamiento se produjo muerte cardiovascular, IM, ACV, revascularización coronaria o angina inestable que requirió hospitalización en el 12,0% de los pacientes tratados con n-3 y en el 12,2% de los tratados con aceite de maíz. No hubo diferencias significativas (P=0,35) entre los grupos de tratamiento.</p>

Fuente: Elaboración propia.

Leyenda de la tabla:

AA: ácido araquidónico.
ACTC: angiografía tomográfica computarizada coronaria.
ACV: accidente cerebrovascular.
AG: ácidos grasos.
AGP: ácidos grasos poliinsaturados.
AOVE: aceite de oliva virgen extra.
Apo: apolipoproteína.
c-HLD: "High Density Lipoprotein", lipoproteína de alta densidad.
c-LDL: "Low Density Lipoprotein", lipoproteína de baja densidad.
c-VLDL: "Very Low Density Lipoprotein", lipoproteína de muy baja densidad.
c-T: colesterol total.
C: colesterol.
CK: creatina cinasa.
DHA: ácido docosahexaenoico.
DPP-4: dipeptidil peptidasa-4.
ECG: electrocardiograma.
EAP: enfermedad arterial periférica.
EPA: ácido eicosapentaenoico.
FGF: factor de crecimiento de fibroblastos.
FP: fosfolípidos.
HbA1c: hemoglobina glicosilada.
I n-3: índice omega-3
IL: interleucina.
IM: infarto de miocardio.
IMC: índice de masa corporal.

LCn3: ácidos grasos omega-3 de cadena larga.
n-3: omega-3.
NCEP/ATP III: National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III.
NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PA: presión arterial.
PAD: presión arterial diastólica.
PAS: presión arterial sistólica.
PC: perímetro de la cintura.
PCa: perímetro de la cadera.
PCR: proteína C reactiva.
PDGF- β : factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad β .
PUFA: "Poly-Unsaturated Fatty Acids".
rHR: frecuencia cardíaca en reposo.
RMSSD: variabilidad de la frecuencia cardíaca: raíz cuadrada de la media de las diferencias de la suma de los cuadrados entre intervalos RR adyacentes.
SDNNi: índice de intervalo NN.
TFG: tasa de filtración glomerular.
TG: triacilglicéridos.
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.
VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.
Vit. D: vitamina D.
 α -TNF: factor de necrosis tumoral alfa.

Todos los artículos realizan una distribución de la muestra de forma aleatoria, formando como mínimo un grupo control (GE) y un grupo experimental (GE), exceptuando el estudio de Ide et al. 2018 (26) el cual realiza la misma intervención sobre los 12 componentes de la muestra. Otros ensayos han dividido la muestra en varios grupos experimentales, además del grupo control, como es el caso de Song et al. 2018 (27), Fatahi et al. 2019 (28), Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), Costabile et al. 2021 (14) y Alfaddagh et al. 2019 (15).

De los 15 artículos seleccionados 14 de ellos contienen en su muestra pacientes sometidos a dietas suplementadas con ácidos grasos omega-3. El único ensayo que no ha utilizado suplementación ha sido el de Fatahi et al. 2019 (28), cuya intervención consiste en la administración de pescado azul y/o nueces. De los ensayos en los que se ha realizado suplementación con ácidos grasos omega-3, las proporciones de EPA y DHA en la mayoría de ellos son similares. Las cantidades de EPA utilizadas van desde los 460 mg aportadas en los ensayos de Bowman et al. 2018 (31), Manson et al. 2020 (32) y Lilleberg et al. 2019 (34) hasta los 2760 mg proporcionadas en la intervención de Schaller et al. 2020 (33). Respecto a las cantidades de DHA los ensayos que menos cantidades suplementan son los de Bowman et al. 2018 (31), Manson et al. 2020 (32) y Lilleberg et al. 2019 (34), con un aporte de 380 mg, y el que más el de Schaller et al. 2020 (33) con 1980 mg.

Los diferentes grupos experimentales, además de recibir suplementación de ácidos grasos omega-3, están siendo sometidos a distintas terapias: en el ensayo de Ide et al. 2018 (26) a la vez se les administra estatinas e inhibidores de la DPP-4, Woo et al. 2021 (29) utilizan atorvastatina, Lilleberg et al. 2019 (34) seleccionan pacientes con un injerto renal funcional con una tasa de filtrado glomerular electrónica, Nicholls et al. 2020 (37) es necesario un tratamiento con estatinas al menos 4 semanas y Rantanen et al. 2018 (36) cuyo criterio de inclusión es estar en tratamiento de diálisis durante más de 3 meses.

Los sujetos de todas las muestras son adultos mayores de 18 años en adelante. Algunos ensayos se centran en el adulto mayor a partir de 70 años como son Kalstad et al. 2021 (25) y Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), pero la mayoría se centra en el adulto joven, al adulto mayor como Song et al. 2018 (27), Fatahi et

al. 2019 (28), Bowman et al. 2018 (31), Manson et al. 2020 (32), Costabile et al. 2021 (14), Lilleberg et al. 2019 (34), Alfaddagh et al. 2019 (15), Stroes et al. 2018 (35), Rantanen et al. 2018 (36) y Nicholls et al. 2020 (37). En casi todos los ensayos se seleccionan hombres y mujeres excepto Fatahi et al. 2019 (28) cuyo criterio de inclusión es que sean mujeres menstruando.

No en todos los ensayos se trata con pacientes de alto riesgo vascular, pero la gran mayoría realiza el estudio sobre este tipo de pacientes: Kalstad et al. 2021 (25) trabaja sobre pacientes hospitalizados por infarto de miocardio, Ide et al. 2018 (26) sobre pacientes con diabetes tipo 2 tratados con estatinas e inhibidores de la DPP-4, Woo et al. 2021 (29) y Stroes et al. 2018 (35) en pacientes con hipertrigliceridemia, Schaller et al. 2020 (33) en pacientes con enfermedad arterial periférica, Costabile et al. 2021 (14) estudia pacientes con el síndrome metabólico, Alfaddagh et al. 2019 (15) padecen enfermedad arterial coronaria estable y Nicholls et al. 2020 (37) sobre pacientes considerados de alto riesgo cardiovascular con tratamiento con estatinas.

Las mediciones que realizan los diferentes ensayos son similares en la mayoría de ellos. De las 15 investigaciones, 13 de ellas realiza las mediciones mediante análisis de sangre, aunque no todos miden los mismos parámetros. En el caso de Kalstad et al. 2021 (25), Song et al. 2018 (27), Fatahi et al. 2019 (28), Woo et al. 2021 (29), Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), Manson et al. 2020 (32), Schaller et al. 2020 (33), Alfaddagh et al. 2019 (15), Stroes et al. 2018 (35), Rantanen et al. 2018 (36), Nicholls et al. 2020 (37) se centran en la medición de los ácidos grasos séricos, de los cuales Ide et al. 2018 (26), Fatahi et al. 2019 (28), Woo et al. 2021 (29), Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), Stroes et al. 2018 (35), Rantanen et al. 2018 (36) y Nicholls et al. 2020 (37) miden las lipoproteínas HDL y LDL, además del colesterol total. Otros ensayos realizan la toma de muestras de sangre y miden los indicadores inflamatorios, como IL-6, TNF- α y/o PCR, es el caso de: Song et al. 2018 (27), Fatahi et al. 2019 (28), Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), Schaller et al. 2020 (33), Costabile et al. 2021 (14), Alfaddagh et al. 2019 (15).

Otras medidas que se controlan para llevar a cabo el estudio son el peso, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera, además de registros dietéticos, como realizan Song et al. 2018 (27), Fatahi et al. 2019 (28), Bowman et al. 2018 (31) y Alfaddagh et al. 2019 (15).

Al ser ensayos sobre enfermedades cardiovasculares se realizan mediciones mediante electrocardiograma, como es el caso de Kalstad et al. 2021 (25), Woo et al. 2021 (29) y Alfaddagh et al. 2019 (15), además de la toma de la presión arterial por parte de Fatahi et al. 2019 (28), Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), Bowman et al. 2018 (31) y Alfaddagh et al. 2019 (15). En caso de Bowman et al. 2018 (31), Manson et al. 2020 (32) y Nicholls et al. 2020 (37) han analizado la presencia o no de eventos cardiovasculares a lo largo del proceso. La variabilidad de la frecuencia cardíaca ha sido analizada por Lilleberg et al. 2019 (34) y Rantanen et al. 2018 (36).

7. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática pretende valorar el papel de los ácidos grasos omega-3 sobre las enfermedades cardiovasculares.

Como se ha mencionado anteriormente, la OMS define las ECV como un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos que suponen la principal causa de muerte en todo el mundo. Estas patologías se encuentran relacionadas con altos niveles séricos de marcadores inflamatorios, como la IL-6, la PCR o el TNF- α , entre otros. Los ácidos grasos omega-3, como el EPA y el DHA, presentan una función antiinflamatoria que reduce los niveles séricos de IL-6 y TNF- α según Calder 2013 et al. (21)

A continuación, se pone de manifiesto la evidencia encontrada sobre el papel que ejercen los ácidos grasos omega-3 sobre las enfermedades cardiovasculares, y si éstos tienen una función protectora frente a este tipo de patologías.

En los ensayos que estudian la variación de los marcadores inflamatorios séricos IL-6, PCR y/o TNF- α , antes y después de la suplementación con omega-3, se han producido resultados similares: Song et al. 2018 (27), Schaller et al. 2020 (33) y Nicholls et al. 2020 (37) apuntan que al final de la intervención estos marcadores son más bajos en el grupo suplementado con omega-3, pero sin significación estadística, sin embargo, las investigaciones de Fatahi et al. 2019 (28), Costabile et al. 2021 (14) y Alfaddagh et al. 2019 (15) mostraron una reducción significativa de los niveles séricos de marcadores inflamatorios. Ninguno de los estudios mostró resultados contradictorios en los que se apreciara un aumento de los marcadores inflamatorios o no se produjera una mínima reducción de estos.

Respecto a los ácidos grasos en el suero, se observó una disminución de triacilglicéridos en sangre. Ide et al. 2018 (26), Fatahi et al. 2019 (28), Woo et al. 2021 (29), Stroes et al. 2018 (35) y Rantanen et al. 2018 (36) coinciden en que se produce una disminución significativa de la concentración sérica de

triacilglicéridos. Nicholls et al. 2020 (37) indica que no se han producido diferencias significativas entre el grupo control y el placebo, pero no indica si los triacilglicéridos disminuyeron significativamente en el grupo omega-3.

Algunos de los ensayos han medido las concentraciones de lipoproteínas antes y después del tratamiento, llegando a coincidir en que las concentraciones séricas de LDL y colesterol total han disminuido de forma significativa después del tratamiento, como es el caso de los ensayos de Ide et al. 2018 (26), Fatahi et al. 2019 (28) y Woo et al. 2021 (29). Respecto a la lipoproteína HDL, Fatahi et al. 2019 (28) y Woo et al. 2021 (29) comprobaron un aumento significativo de sus niveles en sangre.

Los ensayos que utilizaron como variable de medida la presencia o no de un episodio cardiovascular, como es el caso de Manson et al. 2020 (32) y de Nicholls et al. 2020 (37), no encontraron diferencias significativas entre el grupo suplementado con omega-3 y el control, indicando que se produjeron tasas similares de defunciones por eventos cardiovasculares entre ambos grupos.

Respecto a la variabilidad de la frecuencia cardíaca y las arritmias, Lilleberg et al. 2019 (34) y Rantanen et al. 2018 (36) comprobaron una mejora significativa de la variabilidad.

La presión arterial sistólica y diastólica mejoraron significativamente en los estudios de Fatahi et al. 2019 (28), Alfaddagh et al. 2019 (15), sobre los sujetos que habían recibido suplementación de omega-3.

Los resultados obtenidos en los últimos 5 años por los diferentes ensayos son muy prometedores, ya que ponen de manifiesto que los ácidos grasos omega-3 pueden reducir factores que favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como los niveles altos de triacilglicéridos, lipoproteínas LDL y VLD, el colesterol total y los marcadores inflamatorios séricos, reduciendo así la incidencia de este tipo de patologías, Sin embargo, estos estudios se realizan bajo condiciones muy diferentes y con muestras muy variadas. La cantidad y proporción de ácidos grasos omega-3 suplementados dista mucho entre unos estudios y otros, además del tiempo de suplementación, lo que puede justificar que existan diferencias en los resultados de los diferentes estudios.

Con esta revisión sistemática se evidencia la necesidad de seguir realizando estudios sobre el papel que ejercen los ácidos grasos omega-3 en las EVC, como el estudio DO-HEALTH de Bischoff-Ferrari et al. 2021 (30), el cual se realiza sobre una muestra bastante grande de 2152 participantes con más de 70 años de edad, siendo este un segmento de la población más propenso a padecer enfermedades cardiovasculares. Los resultados de este estudio esperan tener un gran impacto en la salud pública, ya que compara a largo plazo el efecto de los ácidos grasos omega-3 con un placebo. Así pues, de demostrarse el papel del omega-3 en la salud cardiovascular, se podría utilizar en la práctica clínica como prevención.

En base a estos resultados, se puede entender la importancia que tiene la dieta para la prevención de muchas patologías, en este caso de las enfermedades cardiovasculares. Una dieta variada y equilibrada, y con un aporte adecuado de omega-3 podría reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, disminuyendo así su tasa de muerte. Aquí sería clave el papel de los dietistas-nutricionistas, quienes son los responsables de llevar a cabo una educación nutricional sobre la población.

8. CONCLUSIONES

- La suplementación con ácidos grasos omega-3 tiene efecto antiinflamatorio disminuyendo los marcadores séricos inflamatorios: IL-6, TNF α y PCR.
- En los pacientes suplementados con omega-3 se promueve la mejora de la presión sistólica y diastólica, y se produce una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
- Los triacilglicéridos en sangre, las lipoproteínas LDL y VLD y el colesterol sérico total se ven reducidos con la suplementación de omega-3.
- Es necesario la realización de más estudios a largo plazo para comprobar la disminución de enfermedades cardiovasculares en pacientes suplementados con ácidos grasos omega-3.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Evans MA, Sano S, Walsh K. Cardiovascular Disease, Aging, and Clonal Hematopoiesis. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:419-438. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032544. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31689371; PMCID: PMC7104598.
2. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 19;74(20):2529–32.
3. Enfermedades cardiovasculares (ECV) [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
4. About FHS | Framingham Heart Study [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/>
5. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol.* 2021 May;37(5):733-743. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.009. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610690.
6. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The framingham heart study. *Circulation.* 2009 Jun 23;119(24):3078–84.
7. PROVE IT - TIMI 22 - CardioAtrio - Cardiología, Recursos científicos sobre enfermedades cardiovasculares [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: <http://178.79.142.153/cardioatrio2011/index.php/ensayos-clinico/102-prove-it-timi-22>
8. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jun 23;2019:7092151. doi: 10.1155/2019/7092151. PMID: 31341533; PMCID: PMC6612399.
9. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013 May 1;11:117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117. PMID: 23635324; PMCID: PMC3658954.
10. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 6;76(14):1660–70.
11. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol.* 2021

- Jan;18(1):58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32918047; PMCID: PMC7484613.
12. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, McDermott M. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res*. 2019 Jan 28;8:F1000 Faculty Rev-111. doi: 10.12688/f1000research.17023.1. PMID: 30755793; PMCID: PMC6352924.
 13. Shah PK, Lecis D. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease. *F1000Res*. 2019 Aug 9;8:F1000 Faculty Rev-1402. doi: 10.12688/f1000research.18901.1. PMID: 31448091; PMCID: PMC6694447.
 14. Costabile G, Della Pepa G, Vetrani C, Vitaglione P, Griffo E, Giacco R, et al. An Oily Fish Diet Improves Subclinical Inflammation in People at High Cardiovascular Risk: A Randomized Controlled Study. *Molecules*. 2021 Jun 2;26(11):3369. doi: 10.3390/molecules26113369. PMID: 34199645; PMCID: PMC8199776.
 15. Alfaddagh A, Elajami TK, Saleh M, Mohebbali D, Bistrrian BR, Welty FK. An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:153-162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.213. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31055222; PMCID: PMC7963401.
 16. Simonetto M, Infante M, Sacco RL, Rundek T, Della-Morte D. A Novel Anti-Inflammatory Role of Omega-3 PUFAs in Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nutrients*. 2019 Sep 23;11(10):2279. doi: 10.3390/nu11102279. PMID: 31547601; PMCID: PMC6835717.
 17. Mori TA, Hodgson JM. Fatty acids: Health Effects of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Encyclopedia of Human Nutrition*. 2012 Jan 1;2-4:209-14.
 18. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018 Mar 25;9:345-381. doi: 10.1146/annurev-food-111317-095850. PMID: 29350557.
 19. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*. 2018 Nov 4;10(11):1662. doi: 10.3390/nu10111662. PMID: 30400360; PMCID: PMC6267444.
 20. Aires D, Capdevila N, Segundo MJ. Ácidos grasos esenciales. Elsevier. 2005;24(4):96-102.
 21. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013

- Mar;75(3):645-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x. PMID: 22765297; PMCID: PMC3575932.
22. Simopoulos AP. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:131-4. PMID: 18296320.
 23. Gómez Candela C, M^a Bermejo López L, Loria Kohen V, Mantenimiento de un buen estado de salud recomendaciones nutricionales. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. *Nutritional recommendations.* *Nutr Hosp.* 2011;26(2):323–9.
 24. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr.* 2012 Jan;3(1):1-7. doi: 10.3945/an.111.000893. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22332096; PMCID: PMC3262608.
 25. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients after Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2021 Feb 9;528–39.
 26. Ide K, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Ishikawa T, Maezawa Y, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study. *Lipids Health Dis.* 2018 Mar 15;17(1):51. doi: 10.1186/s12944-018-0706-8. PMID: 29544483; PMCID: PMC5855932.
 27. Song J, Hu M, Li C, Yang B, Ding Q, Wang C, et al. Dose-dependent effects of fish oil on cardio-metabolic biomarkers in healthy middle-aged and elderly Chinese people: a double-blind randomized controlled trial. *Food Funct.* 2018 Jun 20;9(6):3235-3243. doi: 10.1039/c7fo01566f. PMID: 29781483.
 28. Fatahi S, Haghghatdoost F, Larijani B, Azadbakht L. Effect of Weight Reduction Diets Containing Fish, Walnut or Fish plus Walnut on Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Women. *Arch Iran Med.* 2019 Oct 1;22(10):574-583. PMID: 31679359.
 29. Woo JS, Hong SJ, Cha DH, Kim KS, Kim MH, Lee JW, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Atorvastatin 40 mg/ω-3 Fatty Acids 4 g Fixed-dose Combination and Atorvastatin 40 mg Monotherapy in Hypertriglyceridemic Patients who Poorly Respond to Atorvastatin 40 mg Monotherapy: An 8-week, Multicenter, Randomized, Double-blind Phase III Study. *Clin Ther.* 2021 Aug;43(8):1419-1430. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.001. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34332788.
 30. Bischoff-Ferrari HA, de Godoi Rezende Costa Molino C, Rival S, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, et al. DO-HEALTH: Vitamin D3 - Omega-3 - Home

- exercise - Healthy aging and longevity trial - Design of a multinational clinical trial on healthy aging among European seniors. *Contemp Clin Trials*. 2021 Jan;100:106124. doi: 10.1016/j.cct.2020.106124. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32858228.
31. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1804989. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30146932.
 32. Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, Lee IM, Mora S, Albert CM, et al. Vitamin D, Marine n-3 Fatty Acids, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Current Evidence. *Circulation Research*. 2020;112–28.
 33. Schaller MS, Chen M, Colas RA, Sorrentino TA, Lazar AA, Grenon SM, et al. Treatment With a Marine Oil Supplement Alters Lipid Mediators and Leukocyte Phenotype in Healthy Patients and Those With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 4;9(15):e016113. doi: 10.1161/JAHA.120.016113. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32696697; PMCID: PMC7792251.
 34. Lilleberg HS, Cichosz SL, Svensson M, Christensen JH, Fleischer J, Eide I, et al. The Effect of Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Heart Rate Variability in Renal Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019 Nov 20;11(12):2847. doi: 10.3390/nu11122847. PMID: 31757095; PMCID: PMC6950630.
 35. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018 Mar-Apr;12(2):321-330. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.012. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29289538.
 36. Rantanen JM, Riahi S, Johansen MB, Schmidt EB, Christensen JH. Effects of Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Heart Rate Variability and Heart Rate in Patients on Chronic Dialysis: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2018 Sep 17;10(9):1313. doi: 10.3390/nu10091313. PMID: 30227610; PMCID: PMC6163625.
 37. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258. PMID: 33190147; PMCID: PMC7667577.