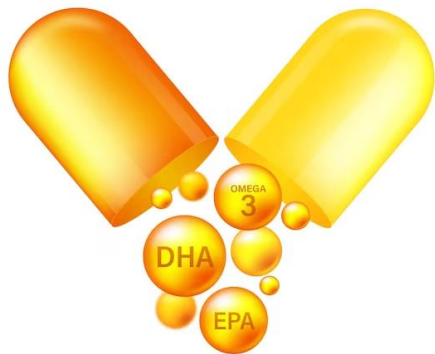




Intervención con Omega-3 en la Estrategia Cardio metabólica Integral

Dr. Javier Duque MD
Cardiología
Julio 2025





Conflictos Interés

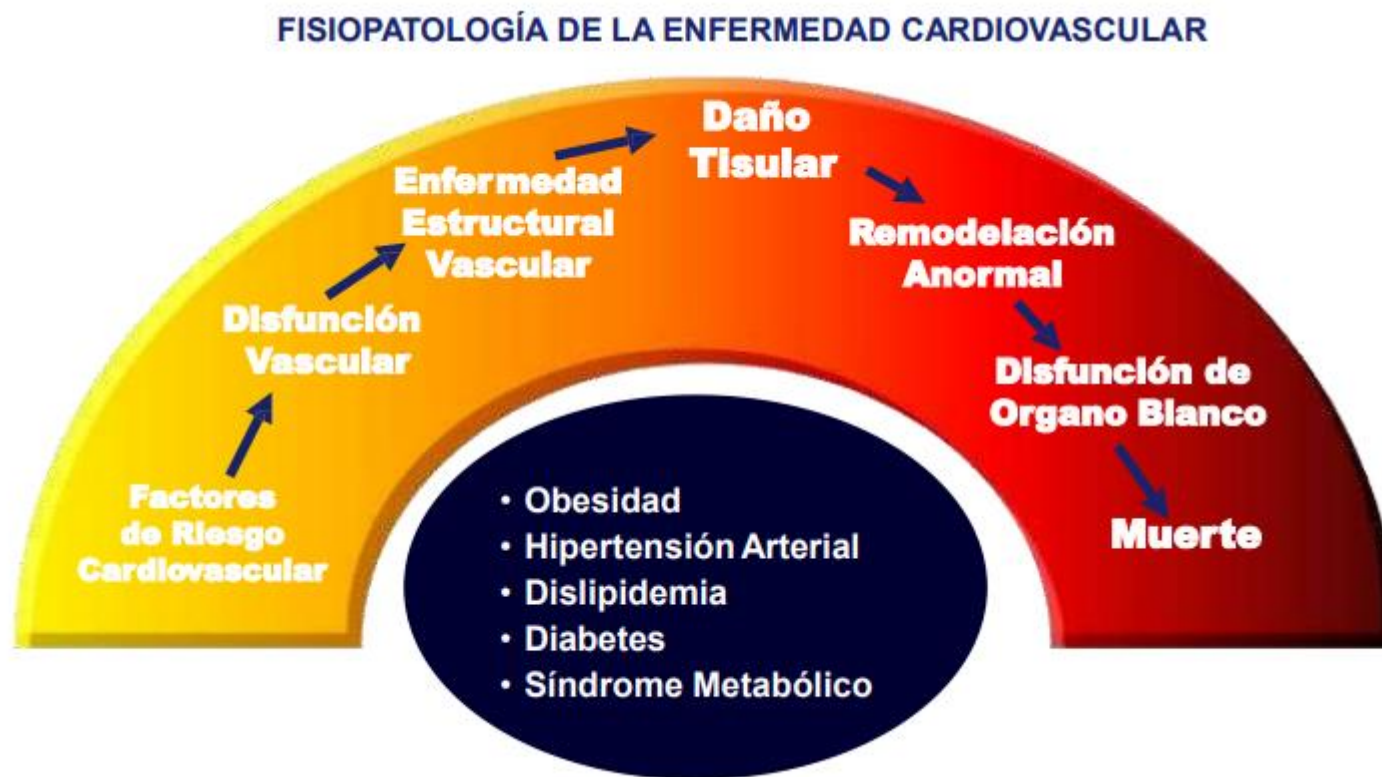
- ✓ Medical Science Liaison para la Línea Ferrer – Index.



Hipertrigliceridemia – Tratamiento



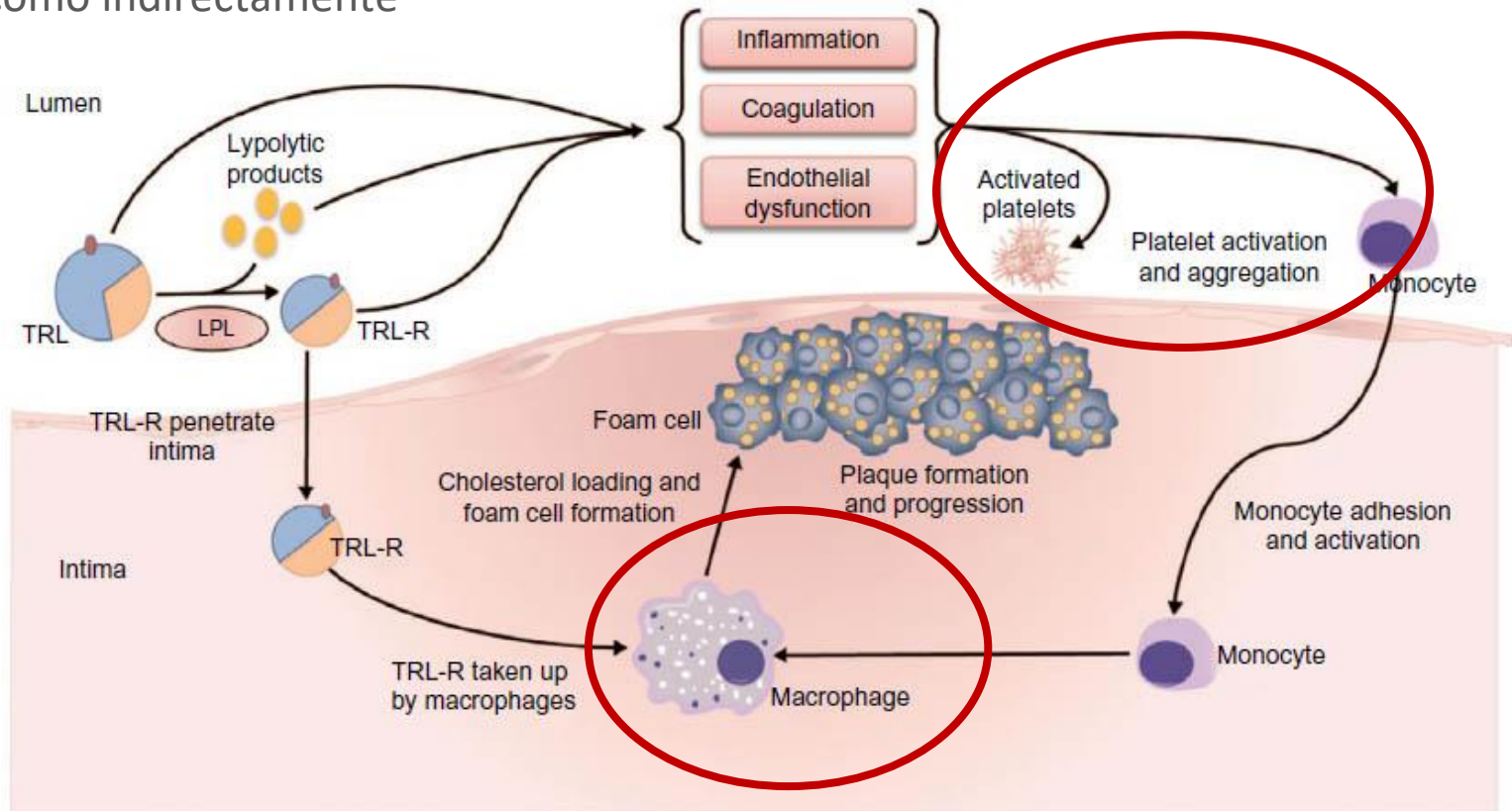
Dislipidemias: Causa – Efecto



Hipertrigliceridemia: Causa – Efecto



La evidencia sugiere que los TRLs y sus restos y marcadores específicos del metabolismo del TG, como LPL y apoC-III, contribuyen a la progresión de la aterosclerosis y la ECV tanto directa como indirectamente



Se ha sugerido que es principalmente el contenido de colesterol de los remanentes TRL lo que contribuye directamente a la progresión de la aterosclerosis, en lugar de los propios TG

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia



Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el tratamiento con PUFA n-3 (22 g/día de etilo de icosapento) en combinación con estatinas en pacientes con riesgo alto (o superior) que tengan los TG en 1,5-5,6 mmol/l (135-499 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas ¹⁹⁴	IIa	B
En prevención primaria, se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas para pacientes que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) ^{305-307,356}	IIb	B
Para pacientes con riesgo alto que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), se puede considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas ^{305-307,356}	IIb	C

©ESC 2019

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; TG: triglicéridos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.



2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

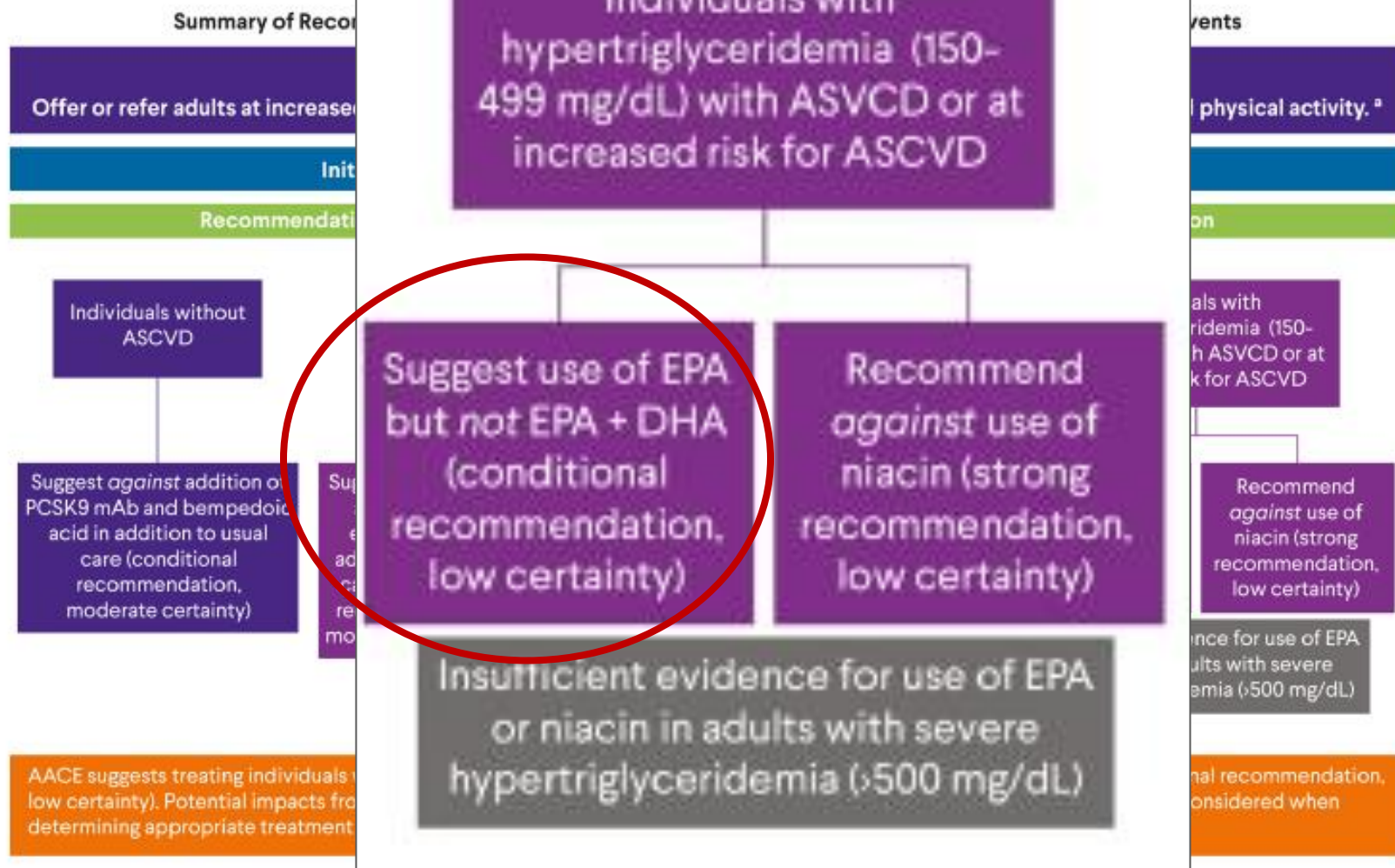
Recommendation Table 11 — Recommendations for the management of dyslipidaemia in patients with diabetes

Lipid-lowering treatment		
Statins are recommended as the first-choice LDL-C-lowering treatment in patients with diabetes and above-target LDL-C levels. Administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patients and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels. ^{247–249}	I	A
A PCSK9 inhibitor is recommended in patients at very high CV risk, with persistently high LDL-C levels above target despite treatment with a maximally tolerated statin. ^{250–252}	I	A
High-dose icosapent ethyl (2 g b.i.d.) may be considered in combination with a statin in patients with hypertriglyceridaemia. ^{c,274}	IIb	B
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after re-challenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe should be considered. ^{287,288}	IIa	B
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after re-challenge), ezetimibe should be considered. ^{259,260}	IIa	C
High-dose icosapent ethyl (2 g b.i.d.) may be considered in combination with a statin in patients with hypertriglyceridaemia. ^{c,274}	IIb	B

© ESC 2023

© ESC 2023

^cHypertriglyceridaemia: triglycerides 150–499 mg/dL, according to the inclusion of the REDUCE-IT trial.

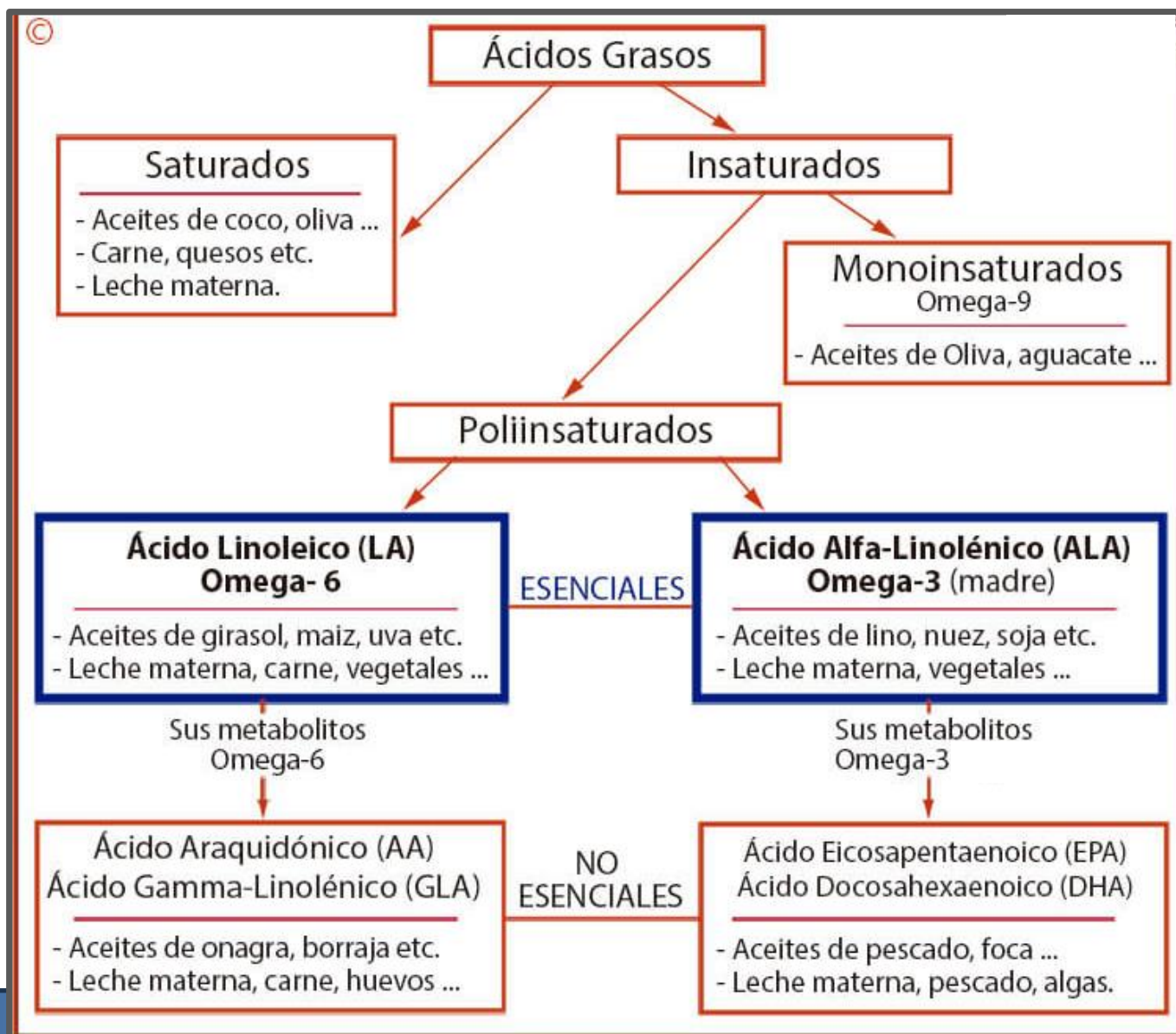


The 2025 updated recommendations for additional medications were developed using the GRADE framework focused on patient-important outcomes including mortality, ASCVD events, and treatment discontinuations. Current evidence does not show meaningful improvement in prediction of ASCVD risk with the addition of non-traditional risk factors (i.e. CAC score, ApoB, or Lp(a)) to the risk model. Shared decision-making should include a discussion of the benefits and harms of individual medications, costs, resource utilization, and access to healthcare. For specific recommendations related to use of statins, refer to the 2022 AACE Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan and the 2022 USPSTF Recommendation Statement on Statin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease.^{b,c}

Ácidos grasos

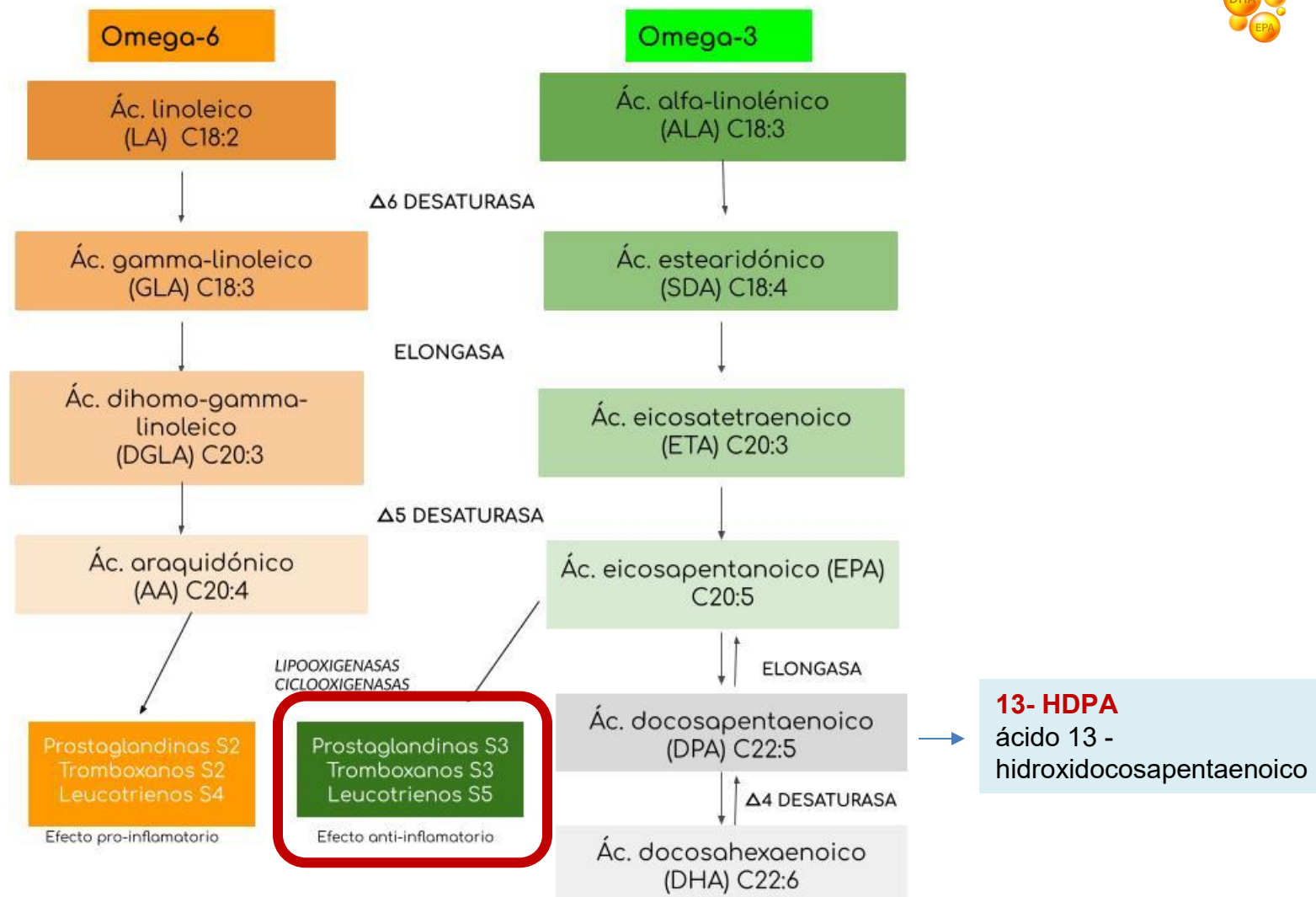


Ácidos Grasos: conversión

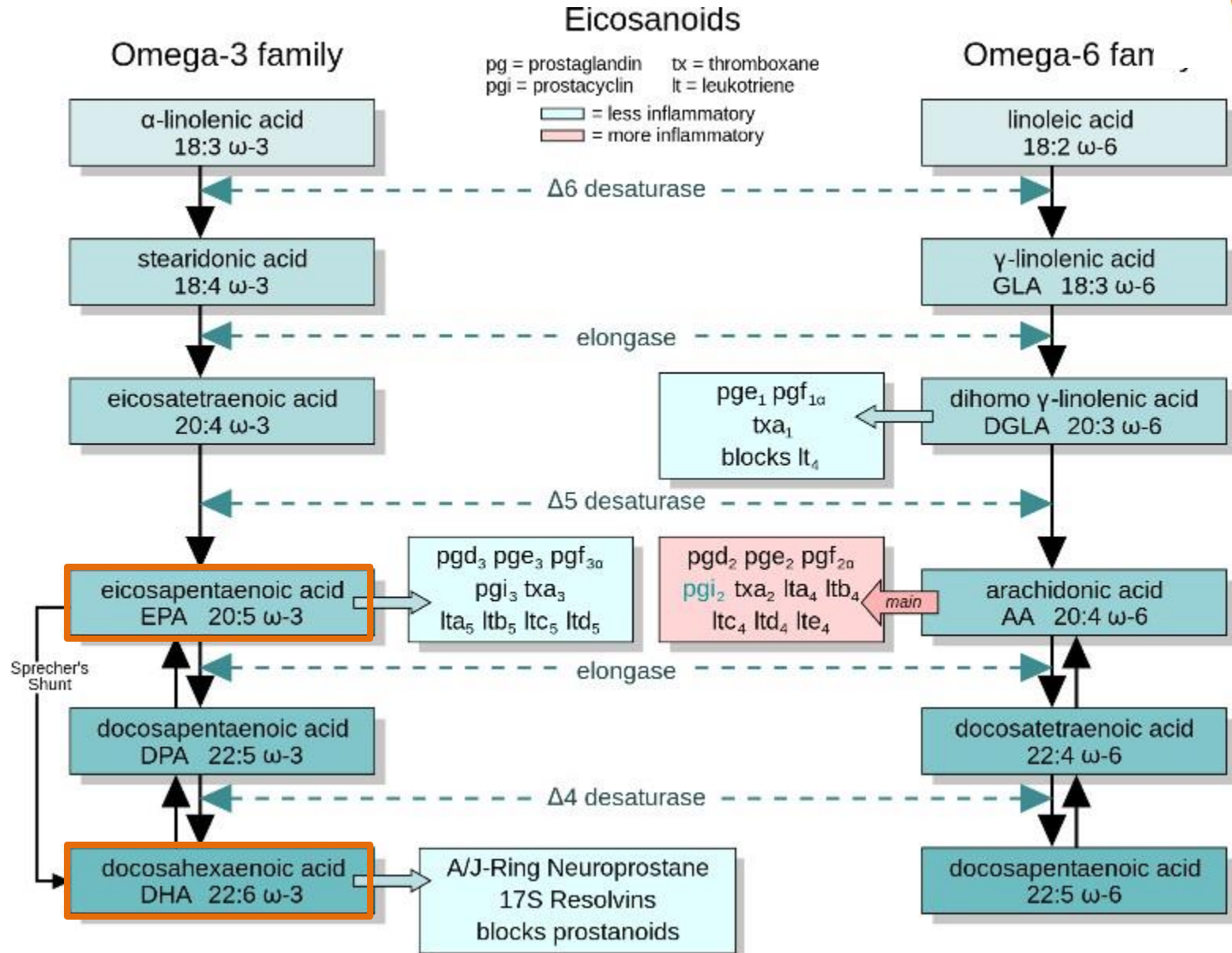




Ácidos Grasos: conversión



Ácidos Grasos: conversión



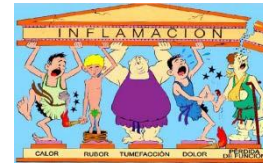
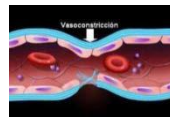
Ácidos Grasos: Funciones antagónicas



Derivados OMEGA-6



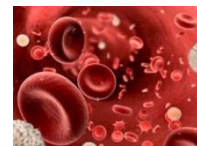
- Inflamación
- Vasoconstricción
- Agregación plaquetaria



Derivados OMEGA-3



- Antiinflamación
- Vasodilatación
- Antiagregación plaquetaria



**Omega-6
≠
Omega-3**

¿Cómo actúan el EPA y el DHA?



EPA

Ácido eicosapentaenoico



*Mecanismo de acción
antiinflamatorio*



Resolvinas:
Reguladores endógenos
del sistema inmune contra
la inflamación.

DHA

Ácido docosahexaenoico

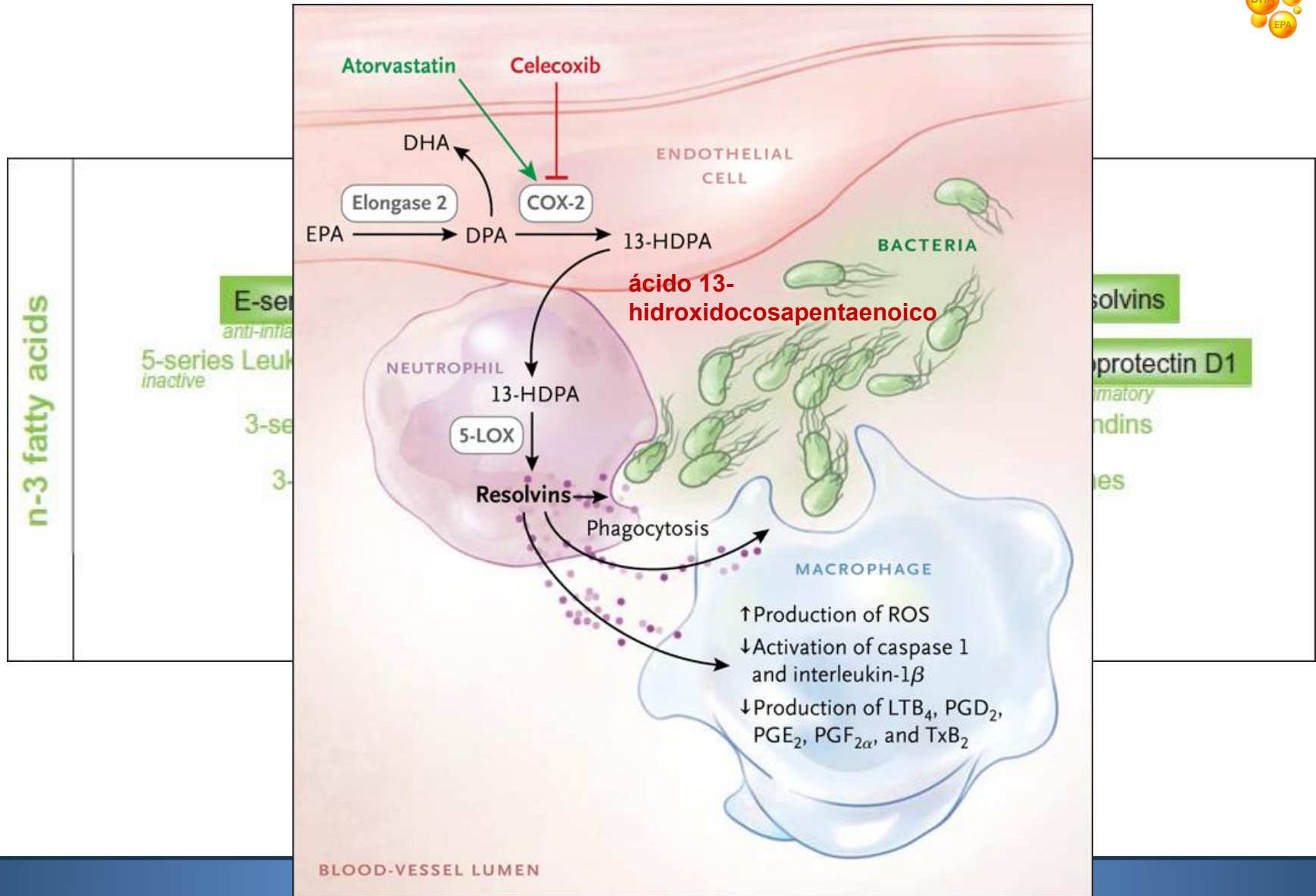
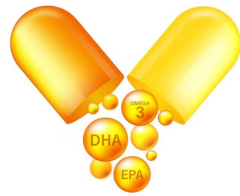


*Mecanismo
neuroregenerador*



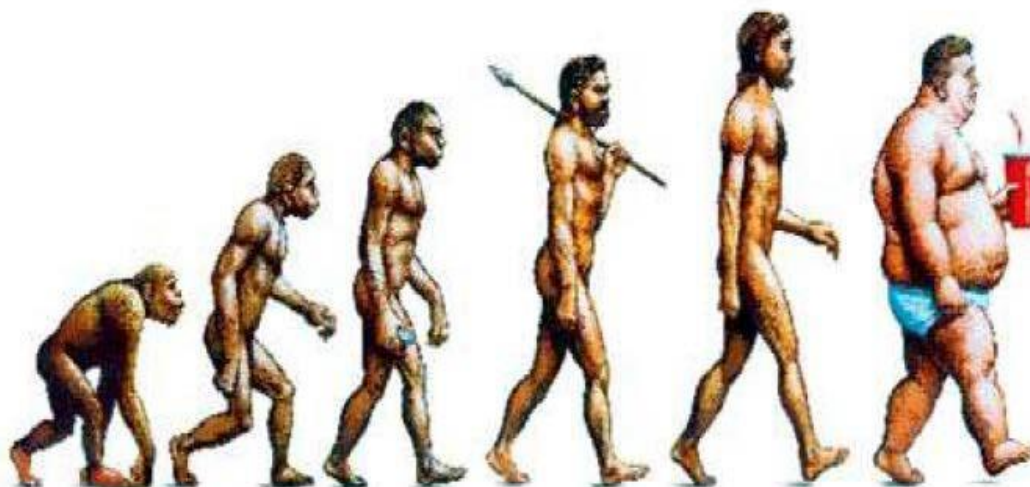
Neuroprotectinas:
Bioactivador endógeno
neuroprotector

¿Cómo actúan el EPA y el DHA?



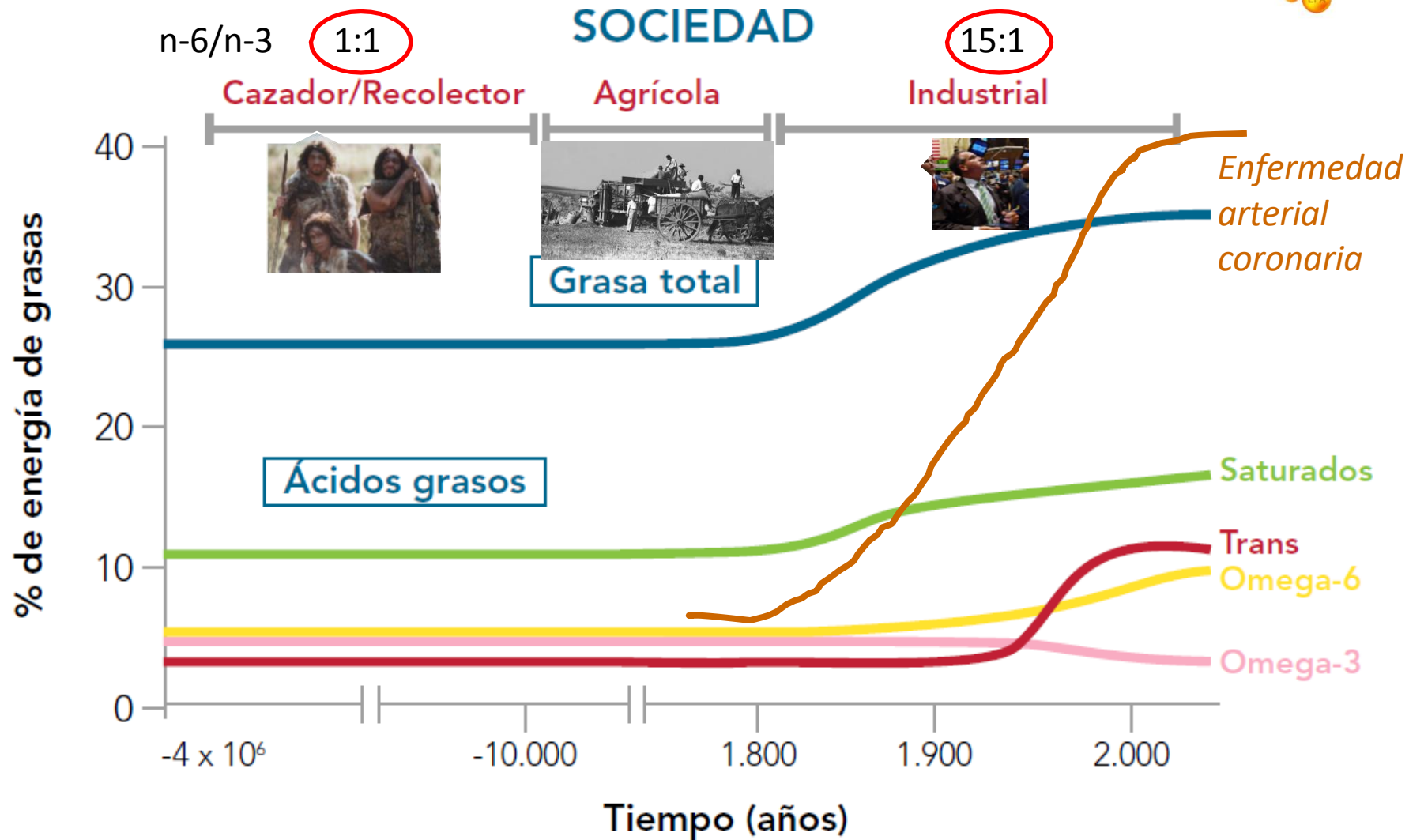


La Dieta y la evolución



- *The Economist*, Dec 11 2003

La dieta y la evolución: Omega-6 vs 3





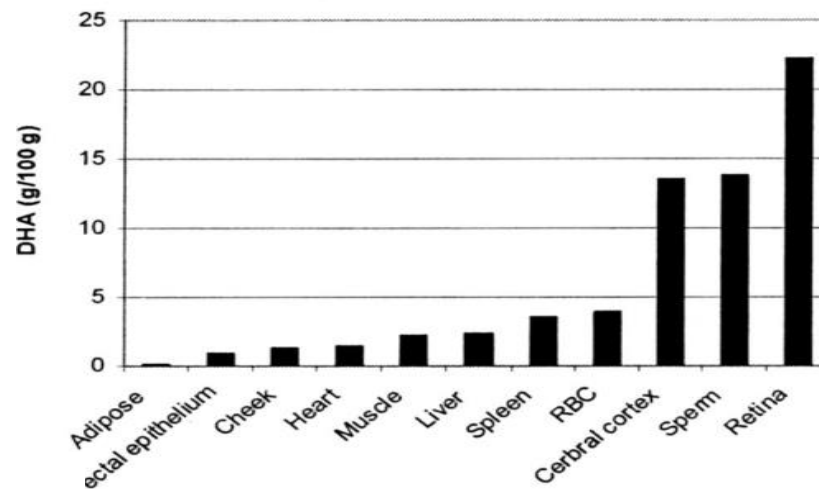
Por qué es importante el DHA?

- ✓ Es la “grasa” más importante de las membranas de las neuronas y retina.
- ✓ El 60% de nuestro cerebro es grasa.
- ✓ El DHA constituye el 40% del total de ácidos grasos de nuestro cerebro.
- ✓ Los efectos del DHA son necesarios para la construcción de las membranas celulares



- Ayuda a la salud cognitiva
- Importante para el desarrollo motor de los niños
- Ayuda a l metabolismo lipídico en adultos y niños
- Importante papel en la función nerviosa
- Ayuda a la función cerebral
- Ayuda a mejorar la atención
- Ayuda al desarrollo cerebral en niños hasta los 12 años

PAPEL ESTRUCTURAL DEL DHA

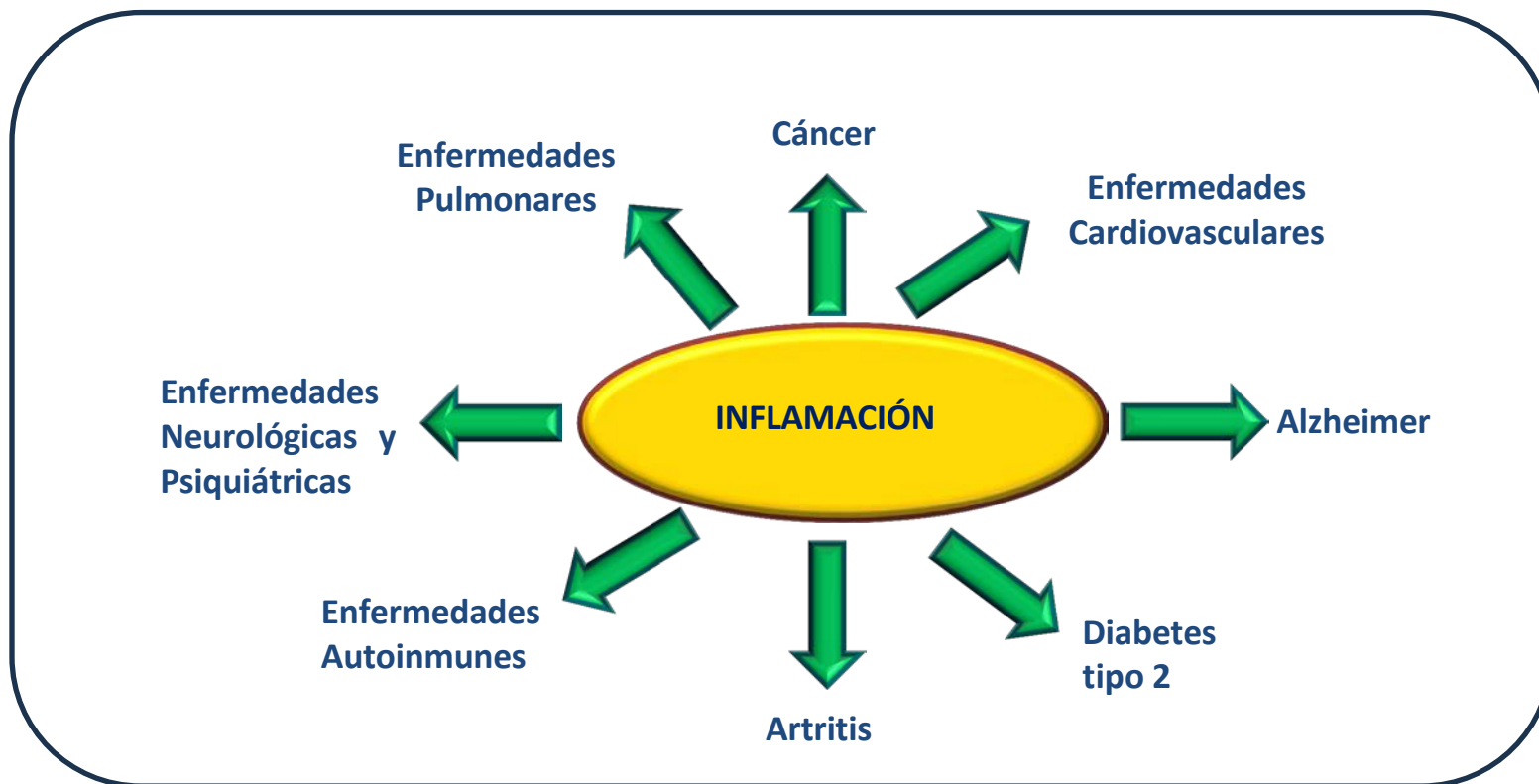




Por qué es importante el EPA?

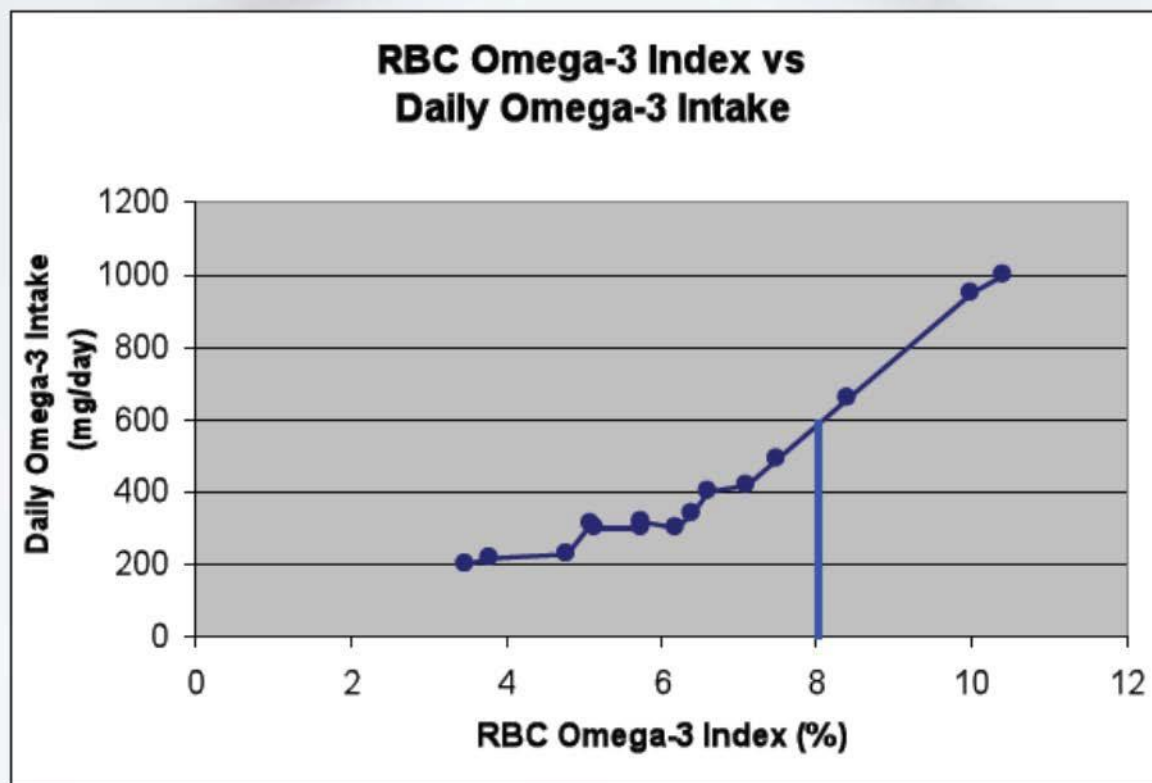
Regula los procesos inflamatorios incrementados, controla los mediadores lipídicos, mejora la función plaquetaria y reduce los triglicéridos

PAPEL FUNCIONAL DEL EPA





Medición del índice Omega-3 en la práctica clínica



Elevado riesgo inflamatorio

Bajo riesgo inflamatorio



Importancia de la concentración



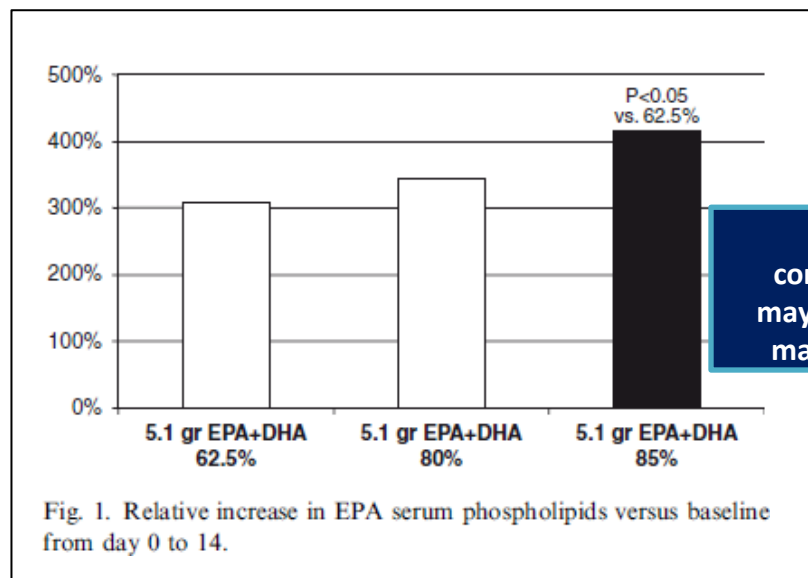
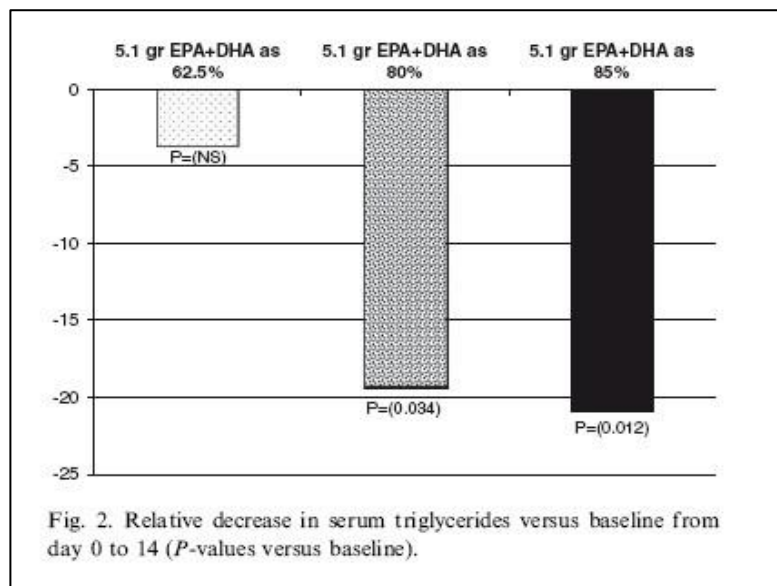
No todos los preparados con EPA + DHA son iguales: Concentración y Cantidad

Importancia de la Concentración

Estudio para evaluar la biodisponibilidad de 3 diferentes concentraciones de EPA y DHA (62,5%, 80% y 85%) sobre el total de ácidos grasos.

Las personas que tomaron formulaciones más concentradas tuvieron mayores niveles de EPA y DHA en fosfolípidos séricos.

Concentraciones muy altas de EPA y DHA (>80%) tienen mayor absorción y biodisponibilidad y una eficacia más elevada que las formulaciones con menores concentraciones.



A mayor concentración, mayor absorción, mayor eficacia.

Los preparados con EPA se muestran más efectivos que los preparados de DHA en depresión

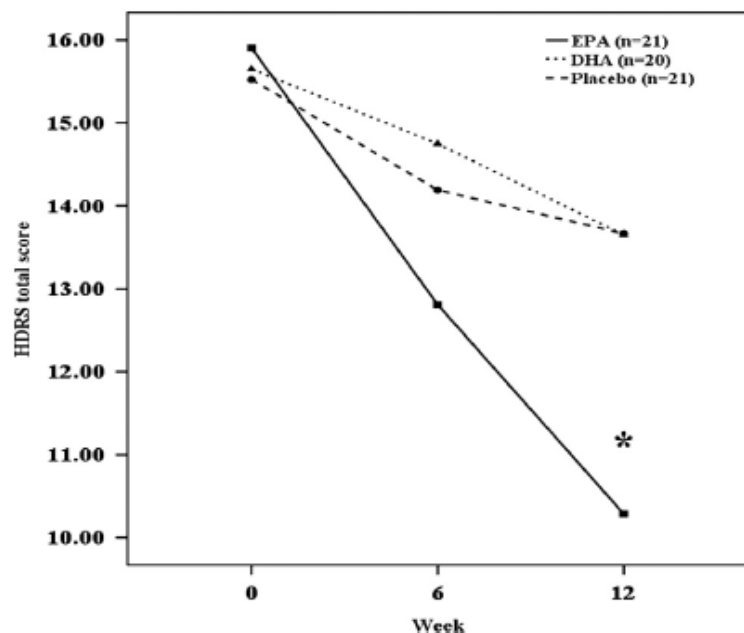


El EPA es más efectivo que el DHA en la reducción de síntomas de depresión

Estudio comparativo EPA 1g/día vs DHA 1g/día como coadyuvantes a la medicación de mantenimiento de pacientes con depresión leve a moderada durante 12 semanas.

Los pacientes que tomaron EPA obtuvieron unos resultados menores en la escala HDRS (17 ítems) al final del estudio comparativamente con los pacientes tratados con DHA o placebo.

Además la respuesta al tratamiento (considerada como una reducción de >50% en la escala HDRS) **sólo se observó en pacientes que fueron tratados con EPA.**



Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial



Hassan Mozaffari-Khosravi^a, Mojtaba Yassini-Ardakani^b,
Mohsen Karamati^c, Seyedeh-Elaheh Shariati-Bafghi^{a,*}

^aDepartment of Nutrition, Faculty of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
^bDepartment of General Psychiatry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^cFaculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received 1 May 2012; received in revised form 23 July 2012; accepted 2 August 2012

KEYWORDS

Eicosapentaenoic acid;
Docosahexaenoic acid;
Adjunctive treatment;
Mild-to-moderate depression;
Randomized controlled trial

Abstract

Controversy exists as to whether eicosapentaenoic acid (EPA) or docosahexaenoic acid (DHA) or both are responsible for the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in depression. We conducted a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-arm, parallel-group trial, comparing the efficacy of EPA versus DHA as adjuncts to maintenance medication treatments for mild-to-moderate depression. Eighty-one mild-to-moderately depressed outpatients were randomly assigned to receive either 1 g/d of EPA or DHA or placebo (coconut oil) for 12 weeks. The primary outcome measure was the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) final score in the modified intention-to-treat population, which comprised of all randomized patients with at least 1 post-randomization observation (n=62; 61.3% female; mean age 35.1 ± 1.2 years). Allocated treatments were well tolerated. Although there was no significant difference between groups at baseline, patients in the EPA group showed a significantly lower mean HDRS score at study endpoint compared with those in the DHA ($p < 0.001$) or placebo ($p = 0.002$) groups. Furthermore, response to treatment (defined as a $\geq 50\%$ decrease from the baseline HDRS score) was only observed in 6 patients receiving EPA, while no one in any of DHA or placebo groups responded to treatment. Overall, these data suggest greater efficacy of EPA compared to DHA or placebo as an adjunctive treatment in mild-to-moderate depression. However, further, randomized controlled trials are needed to support these findings.

© 2012 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

Protección Cardiovascular de los Omega 3

PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3



Estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre el consumo de pescado y la reducción del riesgo cardiovascular, sobre todo de la enfermedad cardíaca coronaria mortal; se ha comprobado que la protección cardiovascular se asocia al enriquecimiento del plasma, hematíes y/o tejido adiposo en EPA y DHA, traduciendo un mayor consumo de pescado o suplementos de AG ω -3.

La administración de dosis altas de EPA y DHA a diversos modelos animales ha demostrado un claro efecto protector del desarrollo de aterosclerosis experimental; y se han llevado a cabo 2 importantes estudios de intervención en pacientes con infarto de miocardio previo.

1989

Diet and Reinfarction Trial DART

consumo de pescado azul

1999

GISSI-Prevenzione

0,885 g diarios de EPA + DHA

Ambos estudios mostraron una reducción variable de muerte total, muerte cardiovascular y reinfarto no mortal en los grupos de estudio.

1999

GISSI-Prevenzione

0,885 g diarios de EPA + DHA

- 11,324 pacientes con Infarto de Miocardio reciente (≤ 3 meses)
- Reclutamiento: oct 1993 / sept 1995
- Seguimiento: 42 meses.

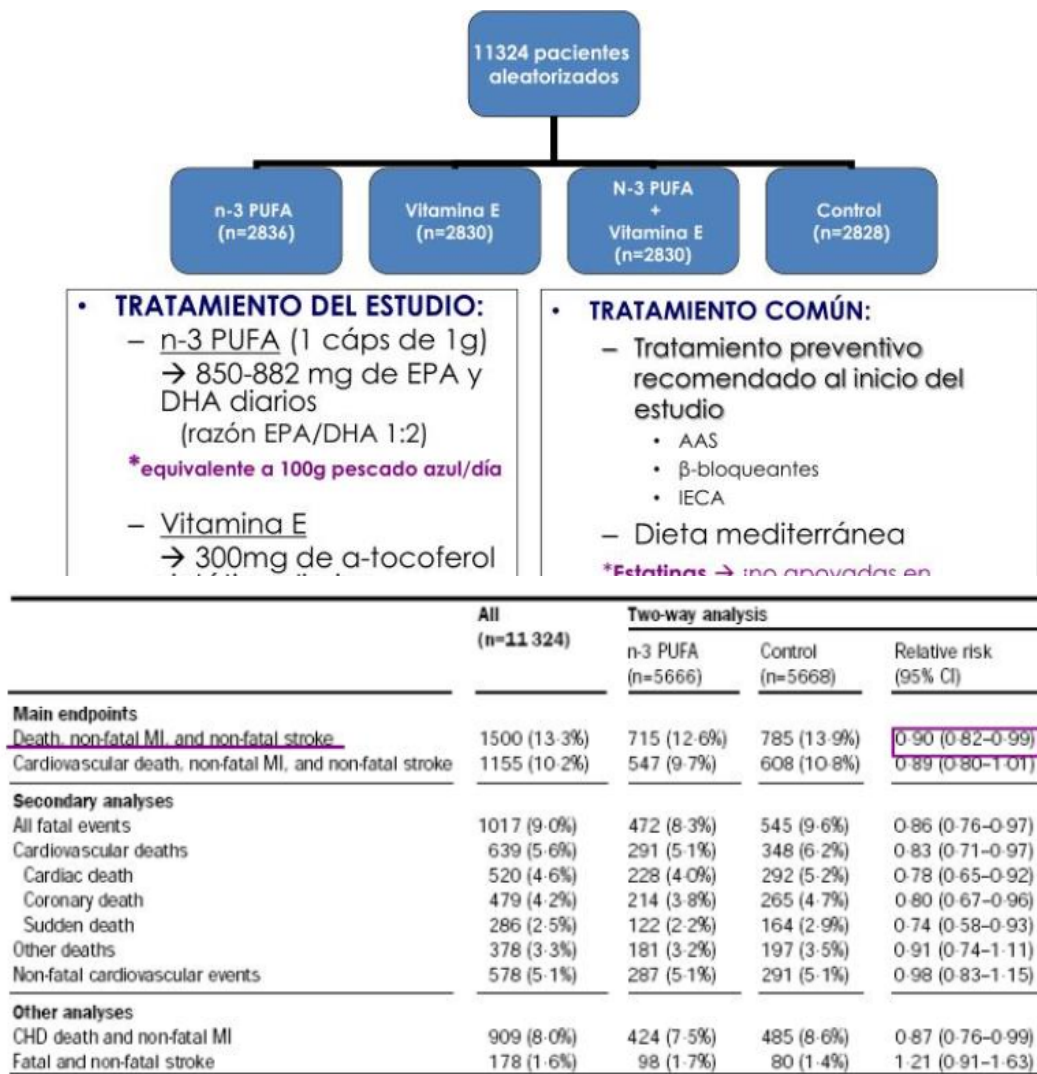
• OBJETIVO PRIMARIO (Combinado)

- Muerte de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal
- Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal.

• OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Cada componente del objetivo primario
- Principales causas de muerte

Se podrían salvar **5 -7** vidas en cada 1000 pacientes con infarto de miocardio previo tratados con PUFAs n-3 (1 g al día) al año.



- Descenso significativo del RR del 10% del objetivo primario combinado "muerte, IAM no-fatal, ACV no-fatal"

PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3



Las abundantes evidencias científicas sobre los AG ω -3 indican que sus efectos de reducción del riesgo cardiovascular se deben en gran parte a la **inhibición de arritmias y a sus propiedades antitrombóticas**, con una contribución notable de otros efectos antiaterogénicos, como son la reducción de los triglicéridos, presión arterial, inflamación y crecimiento de la placa aterosclerótica,



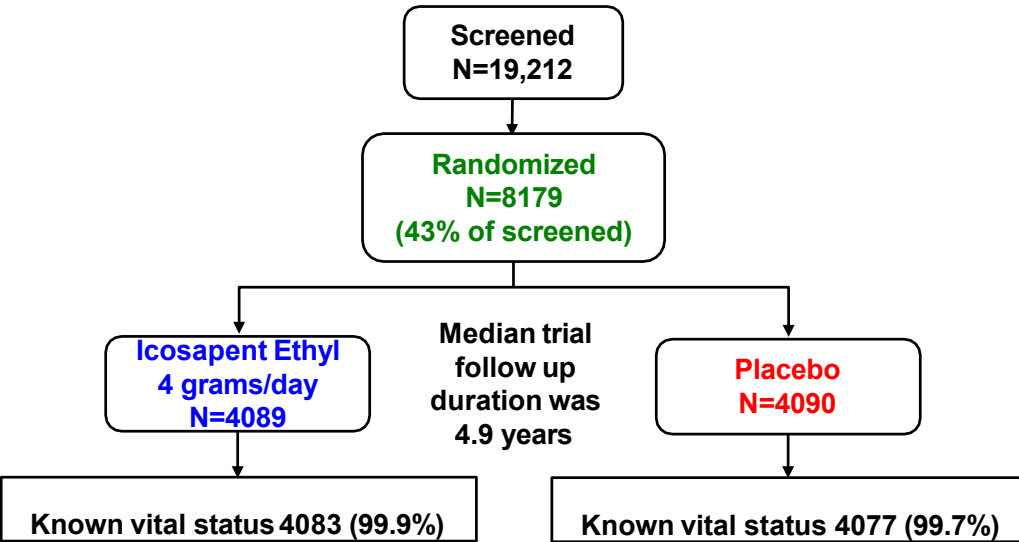
Reduction in Total Ischemic Events in the Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial

Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Ph. Gabriel Steg, MD, Michael Miller, MD,
Eliot A. Brinton, MD, Terry A. Jacobson, MD, Steven B. Ketchum, PhD,
Ralph T. Doyle, Jr., BA, Rebecca A. Juliano, PhD, Lixia Jiao, PhD,
Craig Granowitz, MD, PhD, Jean-Claude Tardif, MD, John Gregson, PhD,
Stuart J. Pocock, PhD, Christie M. Ballantyne, MD, on Behalf of the

REDUCE-IT Investigators



REDUCE-IT Design



1. Age ≥ 45 years with established CVD (Secondary Prevention Cohort) or ≥ 50 years with diabetes with ≥ 1 additional risk factor for CVD (Primary Prevention Cohort)
2. Fasting TG levels ≥ 135 mg/dL and < 500 mg/dL
3. LDL-C > 40 mg/dL and ≤ 100 mg/dL and on stable statin therapy ($\pm$ ezetimibe) for ≥ 4 weeks prior to qualifying measurements for randomization

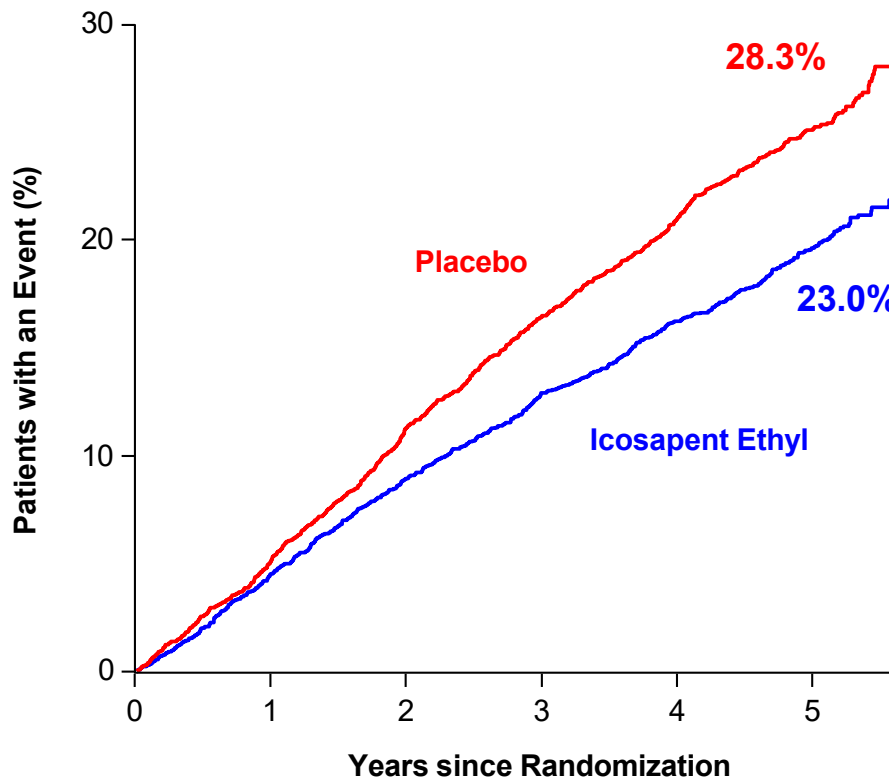
Primary Endpoint Events: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revasc, hospitalization for unstable angina

Key Secondary Endpoint Events: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke

Double-blind study; Events adjudicated by CEC that was blinded to treatment during adjudication

Primary End Point:

CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



Hazard Ratio, 0.75

(95% CI, 0.68–0.83)

RRR = 24.8%

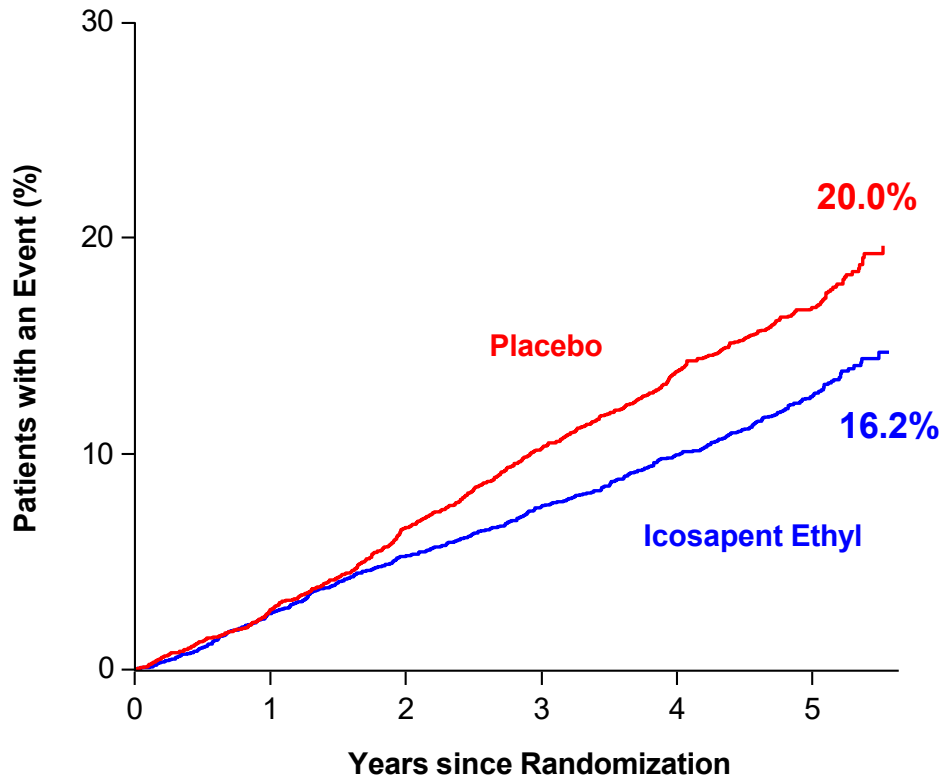
ARR = 4.8%

NNT = 21 (95% CI, 15–33)

P=0.00000001

Key Secondary End Point:

CV Death, MI, Stroke



Hazard Ratio, 0.74

(95% CI, 0.65–0.83)

RRR = 26.5%

ARR = 3.6%

NNT = 28 (95% CI, 20–47)

P=0.0000006

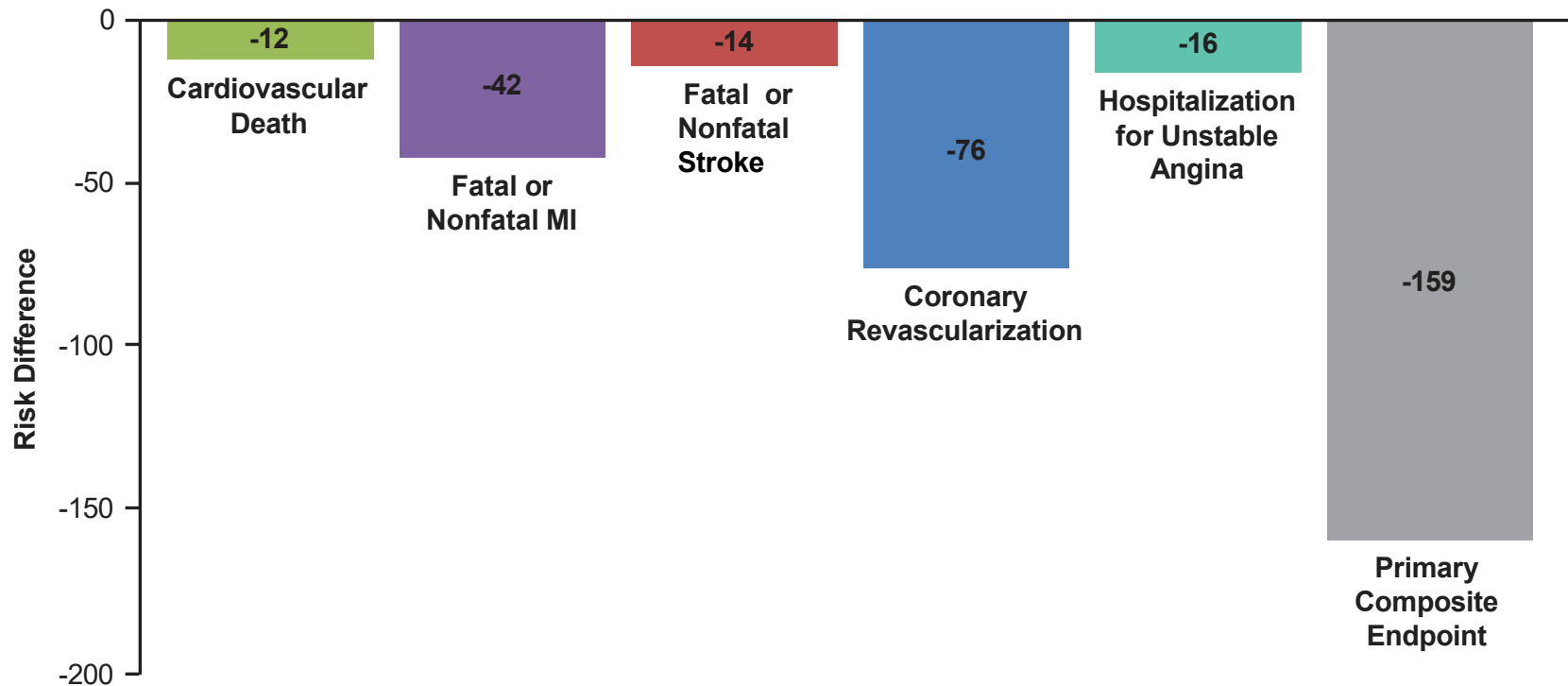
Conclusions

Compared with placebo, icosapent ethyl 4g/day significantly reduced total cardiovascular events by **30%**, including:

- **25% reduction in first cardiovascular events**
- **32% reduction in second cardiovascular events**
- **31% reduction in third cardiovascular events**
- **48% reduction in fourth or more cardiovascular events**

Analysis of first, recurrent, and total events demonstrates the large burden of ischemic events in statin-treated patients with baseline triglycerides > ~100 mg/dL and the potential role of icosapent ethyl in reducing this residual risk

For Every 1000 Patients Treated with Icosapent Ethyl for 5 Years:



Emerging Pathways of Action of Eicosapentaenoic Acid (EPA)



Deepak L. Bhatt, MD, MPH, MBA,^a Peter Libby, MD,^b R. Preston Mason, PhD, MBA^{b,c}

Etudiando las células CD4 T no activadas, los autores encontraron que la EPA redujo la expresión de genes relacionados con la respuesta inmunitaria e impulsó la de genes que combaten el estrés oxidativo. Muchas acciones antiinflamatorias (y antioxidantes) fueron específicas de la EPA y no se vieron con ácido oleico o ácido palmítico, ni comparadores de control.

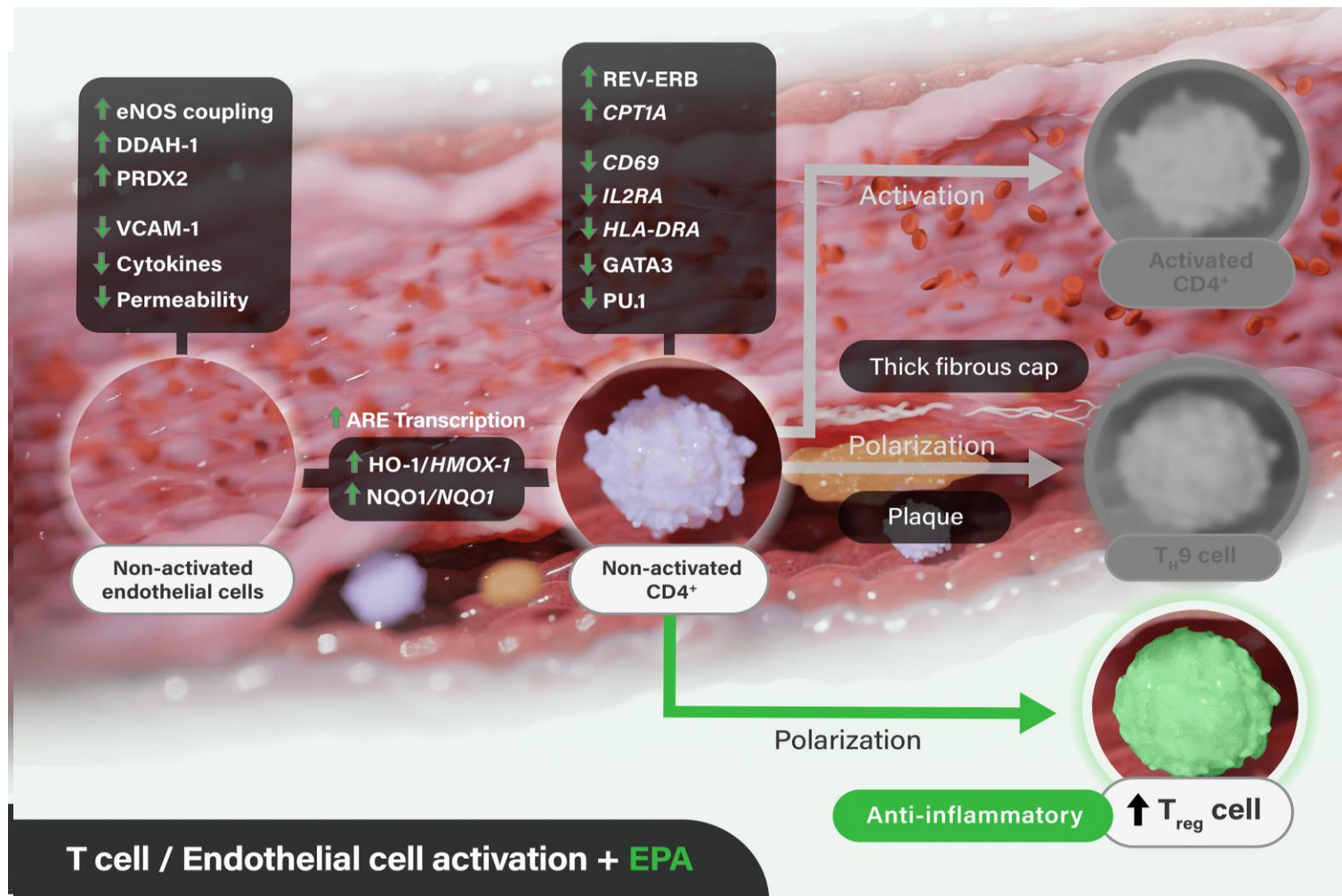
Más allá de las reducciones en la inflamación y la activación de células T, EPA mejora la función vasodilatadora endotelial y la biodisponibilidad de óxido nítrico mientras interrumpe la cristalización del colesterol y la oxidación de lípidos incluso en comparación con otros ácidos grasos.

El ácido eicosapentaenoico (EPA) promueve amplios efectos antiinflamatorios en las células T y las células endoteliales a través de cambios dirigidos en la expresión génica y proteica que pueden limitar la progresión de la aterosclerosis más allá de la disminución de triglicéridos.

Emerging Pathways of Action of Eicosapentaenoic Acid (EPA)



Deepak L. Bhatt, MD, MPH, MBA,^a Peter Libby, MD,^b R. Preston Mason, PhD, MBA^{b,c}



EPA Induces an Anti-Inflammatory Transcriptome in T Cells, Implicating a Triglyceride-Independent Pathway in Cardiovascular Risk Reduction. Deepak L. JACC Journals 2024



Icosapent etilo reduce la trombosis arterial por inhibición de la reactividad plaquetaria inducida por ciclooxigenasa-1

PHILIPP MOURIKIS  , MARCEL BENKHOFF  , LAURA WILDEISMAIKE BARCIK, CAROLIN HELTEN  , CRISTINA COMANFIORELLA A. SOLARIDANIEL DANIELKRAHN,

LISA DANNENBERG, [...] , Y AMIN POLZIN 

37 autores

[Autores Información y Afiliaciones](#)

MEDICINA DE LA CIENCIA TRASLACIONAL • 21 de mayo de 2025 • Vol 17, Número 799 • DOI: 10.1126/scitranslmed.ado0610

Ensayos que prueban suplementos de ácido graso poliinsaturado omega-3 (-3 PUFA) han devuelto resultados conflictivos para el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Las diferentes dosis y formulaciones de PUFA en estos ensayos han dificultado la interpretación.

Encontraron que el etílico icosapent (IPE), la forma de éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA), promovió la inhibición plaquetaria a través de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), potencialmente explicando los efectos beneficiosos del IPE sobre el riesgo de ECV.

Estos resultados añaden mecanismo y matices a ensayos clínicos previos, **y sugieren que la formulación y cantidades de PUFAs en suplementos son determinantes importantes del beneficio.**



Mensajes para llevar ...



Mensajes para llevar a casa ...

1. EL Omega -3 tiene un lugar importante en el tratamiento de la Hipertrigliceridemia.
2. El DHA tiene un papel estructural y el EPA un papel funcional.
3. El EPA presenta una acción básicamente antiinflamatoria en tanto que el DHA tiene acción básicamente neuroregeneradora.
4. La sociedad occidental presenta una baja ingesta de omega-3, existiendo un marcado desequilibrio entre omega-6/omega-3. Los pacientes depresivos presentan habitualmente un bajo índice omega-3.
5. Altas concentraciones de EPA y DHA proporcionan una mayor absorción y biodisponibilidad.
6. La dosis de omega-3 (EPA + DHA) en “trastornos de salud” debe ser de al menos 1g/día.
7. Las dosis necesarias para disminución de riesgo cardiovascular oscilan entre 3 a 4 gr/día según los ensayos.

1. La era del GISSI – PREVENZIONE ha cambiado....

Aguyje

[illegible]