

# Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular dependiente e independiente de la reducción de la colesterolemia

José Martínez-González y Lina Badimon

Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC/ICCC. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

El consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 o la ingesta de complementos que contienen estos compuestos reducen la morbimortalidad cardiovascular. El beneficio clínico de estos compuestos es independiente de la reducción de colesterol pues, aunque disminuyen significativamente las concentraciones de triglicéridos de forma dependiente de la dosis, no modifican prácticamente las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Además, los resultados del estudio GISSI indican que la reducción de la mortalidad cardiovascular puede deberse principalmente a sus efectos antiarrítmicos. La necesidad de controlar las concentraciones de triglicéridos y de colesterol en pacientes con hiperlipidemia combinada plantea la cuestión de si la administración de estos compuestos junto con las estatinas, que mejora el perfil lipídico en estos pacientes, también puede incrementar la reducción de la mortalidad cardiovascular. En este artículo se revisan los mecanismos a través de los cuales ejercen su efecto clínico los ácidos grasos omega-3 y se analiza en qué medida su acción «farmacológica» complementa la actividad hipolipidémica de las estatinas y puede ser aditiva sobre los efectos pleiotrópicos de estos fármacos. De hecho, los resultados parciales del estudio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) señalan que el tratamiento combinado con ambos podría aumentar la protección cardiovascular y reducir la mortalidad.

**Palabras clave:** Ácidos grasos omega-3. Estatinas. Hipercolesterolemia. Efectos pleiotrópicos. Estudios clínicos.

## Statins and Omega-3 Fatty Acids. Reduction in Cardiovascular Mortality With or Without a Reduction in Cholesterolemia

Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce cardiovascular morbidity and mortality. The clinical benefit of these compounds is independent of the reduction in cholesterol level because they decrease the triglyceride level significantly in a dose-dependent manner while having practically no effect on the low-density lipoprotein cholesterol level. In addition, the results of the GISSI study indicate that the reduction in cardiovascular mortality associated with these compounds may be principally due to their antiarrhythmic properties. The need to control both triglyceride and cholesterol levels in patients suffering mixed hyperlipidemia raises the question of whether combined administration of these compounds with statins (a combination known to improve the lipid profile in these patients) further reduces cardiovascular mortality. In this article, we review the mechanisms responsible for the clinical effects of omega-3 fatty acids and discuss the extent to which their «pharmacological» action complements the lipid-lowering effects of statins and could supplement the pleiotropic effects of these drugs. In fact, early results of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) suggest that combined treatment with omega-3 fatty acids and statins could increase cardiovascular protection and reduce mortality.

**Key words:** Omega-3 fatty acids. Statins. Hypercholesterolemia. Pleiotropic effects. Clinical trials.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, diferentes estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos han subrayado el papel de los lípidos en las enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>. Las concentraciones elevadas de colesterol y de triglicéridos son factores de riesgo independiente que poseen gran valor predictivo en el cálculo del riesgo

Correspondencia: Prof. L. Badimon.  
Centro de Investigación Cardiovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.santpau.es

**ABREVIATURAS**

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.  
 ALA: ácido alfa-linolénico.  
 CI: cardiopatía isquémica.  
 COX: ciclooxigenasa.  
 DART: Diet and Reinfarction Trial.  
 DHA: ácido docosahexanoico.  
 EPA: ácido eicosapentanoico.  
 FMD: flow mediated dilatation.  
 GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.  
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 ICAM-I: molécula de adhesión intercelular 1.  
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.  
 JELIS: Japan EPA Lipid Intervention Study.  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.  
 LOX: lipooxigenasa.  
 LTB<sub>5</sub>: leucotrieno B5.  
 NCEP: National Cholesterol Education Program.  
 NO: óxido nítrico.  
 PAI-1: inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno.  
 RR: riesgo relativo.  
 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study.  
 TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.  
 TNT: Treating to New Targets study.  
 TXA<sub>3</sub>: tromboxano A3.  
 VCAM-I: molécula de adhesión vascular 1.  
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

cardiovascular. Esta realidad ha contribuido al éxito de los fármacos hipolipemiantes; en particular, de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que son los más avalados por estudios clínicos que demuestran su eficacia para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Aunque el efecto clínico de estos fármacos se atribuye principalmente a la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), algunos estudios clínicos y muchos estudios experimentales indican que parte de su actividad cardioprotectora puede deberse a una combinación de efectos pleiotrópicos<sup>2</sup>. Estos efectos pleiotrópicos, independientes de la reducción de colesterol, son específicos y se deben a que estos fármacos modulan la biodisponibilidad de otros compuestos que intervienen en diversas funciones celulares.

Aunque sólo a mediados de la década de los noventa, con la publicación del estudio 4S<sup>3</sup>, se tuvo evidencia clínica de la importancia de controlar farmacológicamente las concentraciones de lípidos plasmáticos, diferentes estudios epidemiológicos ya habían

demostrado la importancia de las concentraciones de colesterol y triglicéridos en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Así, en la década de los setenta, científicos daneses observaron que, a pesar de que los esquimales de Groenlandia consumían una dieta muy rica en grasas, la tasa de incidencia de enfermedades coronarias era muy baja<sup>4</sup>. Bang et al<sup>5</sup> descubrieron que esa baja incidencia de cardiopatía isquémica se correlacionaba con concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), sobre todo del ácido graso omega-3 eicosapentanoico (EPA), procedentes del elevado consumo de pescado<sup>5</sup>. Posteriormente, varios estudios demostraron las propiedades cardioprotectoras de los alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 y establecieron que hay una relación inversa entre el consumo de pescado y ácidos grasos omega-3 y la mortalidad cardiovascular<sup>6-12</sup>. Los ácidos grasos omega-3 ejercen múltiples efectos sobre el sistema cardiovascular, pues reducen las concentraciones de triglicéridos, disminuyen la agregabilidad plaquetaria y la trombosis, y favorecen la fibrinólisis, reducen la presión arterial y ejercen efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios<sup>13</sup>. Ante los datos crecientes del efecto cardiosaludable de los ácidos grasos omega-3, diferentes sociedades científicas han recomendado que se debe aumentar su consumo. La American Heart Association recomienda que los pacientes con cardiopatía isquémica consuman aproximadamente 1 g/día de EPA + docosahexanoico (DHA) y, en ausencia de esta enfermedad, se debería consumir aceite de pescado al menos 2 veces a la semana. En las recomendaciones de la European Society of Cardiology para el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST, la suplementación con 1 g de ácidos grasos omega-3 se clasificó como una recomendación de clase tipo I. La ingesta diaria de ácidos grasos omega-3 recomendada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria es de 2,2 g (2 g alfa-linolénico [ALA] + 0,2 DHA).

En este artículo revisamos algunos paralelismos entre las estatinas y los AGPI omega-3, cuyas propiedades hipolipemiantes, frente a la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia, respectivamente, pueden producir efectos complementarios sobre el perfil lipídico, y cuyos efectos cardioprotectores independientes de la reducción de las concentraciones de lípidos también podrían ser aditivos cuando se administran conjuntamente.

### **EFFECTO CARDIOPROTECTOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3: ESTUDIOS CLÍNICOS**

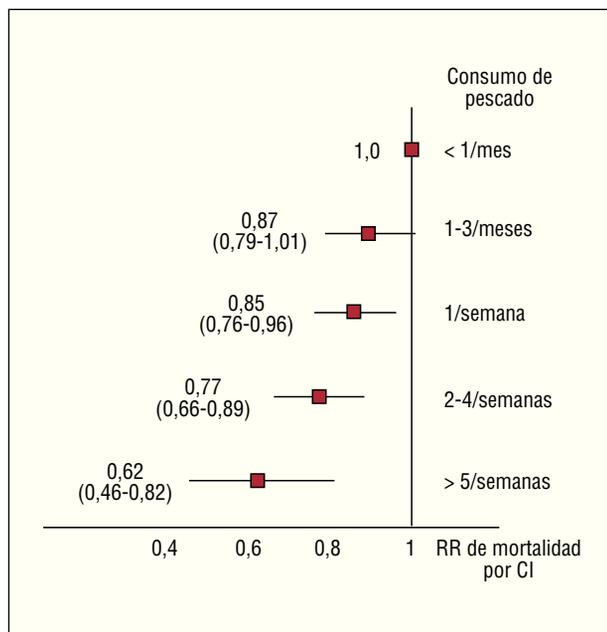
El estudio Zutphen<sup>6</sup> fue uno de los primeros en los que se puso de manifiesto que el consumo de pescado podría ejercer un efecto cardioprotector. Este estudio estableció que los varones que no consumían o consu-

mían poco pescado presentaban una mayor tasa de enfermedad coronaria que los que consumían pescado más de una vez a la semana. Posteriormente, otros estudios contribuyeron a apoyar el efecto cardioprotector del consumo de pescado y de los ácidos grasos omega-3<sup>7-12</sup>.

Debe destacarse el estudio Diet and Reinfarction Trial (DART), que estableció una reducción del 29% en la mortalidad por todas las causas en varones que consumían pescado o aceites de pescado y que habían presentado previamente un IAM<sup>7</sup>. El estudio se llevó a cabo en 2.033 varones no diabéticos de edad < 70 años que se habían recuperado de un IAM reciente. Este estudio suscitó gran interés ante la eventualidad de que una dieta rica en aceite de pescado pudiera reducir la muerte súbita por causas cardíacas; además, la relativa prontitud (a los 2 años) con la que se observó una llamativa reducción en la mortalidad tan llamativa señaló que podría tratarse de un potencial efecto antiarrítmico o antitrombótico, más que de un efecto sobre la aterosclerosis, cuya manifestación clínica sería más tardía. Posteriormente, el estudio Lyon Diet Heart Trial comparó la dieta mediterránea rica en ácidos omega-3 con la dieta tipo 1 de la American Heart Association en pacientes con IAM, y determinó que la primera producía una reducción de episodios cardiovasculares del 76%<sup>8</sup>. El US Physicians Health Study<sup>9</sup>, realizado entre 20.551 médicos americanos durante 11 años, concluyó que el consumo de pescado al menos una vez por semana reducía el riesgo de muerte súbita cardíaca. Más recientemente, el Nurses Health Study, que incluyó a un total de 84.688 enfermeras durante un período de seguimiento de 16 años, determinó que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria era menor en las mujeres que consumían mayor cantidad de pescado y ácidos grasos omega-3<sup>10</sup>, protección que también se evidenciaba en un subgrupo de mayor riesgo compuesto por mujeres diabéticas. Con estos antecedentes, Albert et al<sup>12</sup> realizaron un estudio prospectivo de casos y controles entre varones aparentemente sanos seguidos durante 17 años en el US Physicians Health Study y determinaron que en estos individuos sin enfermedad coronaria previa, las concentraciones circulantes de ácidos grasos omega-3 se correlacionaban de forma inversa con el riesgo de muerte súbita cardíaca<sup>12</sup>.

En la figura 1 se resumen los resultados de un metaanálisis reciente realizado por He et al<sup>14</sup> con los datos de 11 estudios que analizaron el efecto del consumo de pescado sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica. La principal conclusión es que el consumo de pescado se relaciona inversamente con la mortalidad por cardiopatía isquémica y que por cada 20 g/día de consumo de pescado se reduce el riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica un 7%.

Por tanto, múltiples estudios indican que el consumo de más pescado o la ingestión de ácidos grasos omega-3 en forma de complementos pueden ser una forma

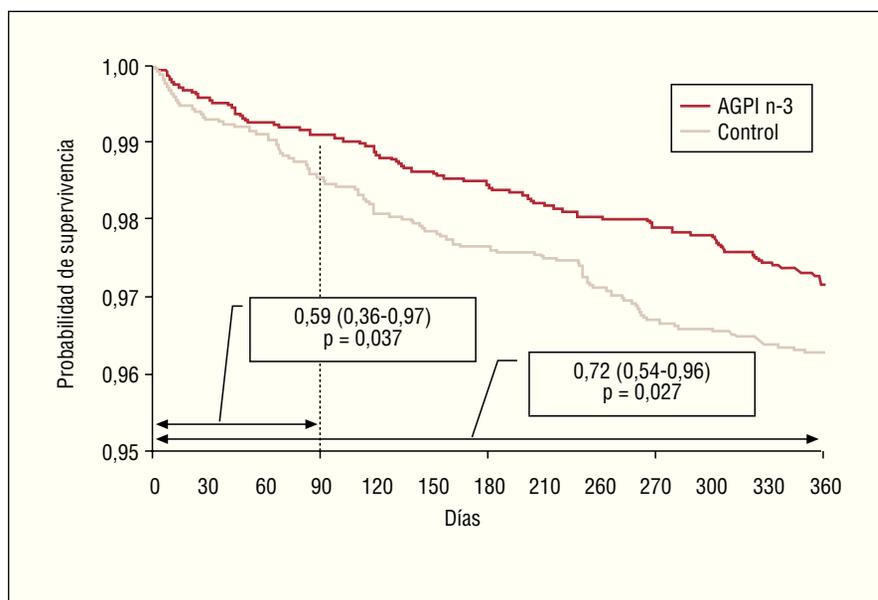


**Fig. 1.** Reducción del riesgo relativo (RR) de cardiopatía isquémica (CI) de acuerdo con el consumo de pescado. Se muestra el resultado del metaanálisis realizado por He et al<sup>14</sup>, que incluyó a 222.364 pacientes (89.102 varones y 125.873 mujeres) con 3.032 episodios clínicos. No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres. El promedio de seguimiento de los 11 estudios fue de 11,8 años y en 5 de ellos fue superior a 12 años. Se indica el consumo de pescado en número de veces por semana. Un aumento de 20 g/día en el consumo de pescado se relacionó con una reducción del riesgo de muerte por CI del 7%. Se muestra el RR y el intervalo de confianza del 95%.

barata y de bajo riesgo de reducir la enfermedad cardiovascular. Teniendo en cuenta que el aporte de ácidos grasos omega-3 de la dieta habitual de muchos países occidentales está muy por debajo de las cifras recomendadas por las sociedades científicas, parece evidente la necesidad de incrementar el consumo de ácidos grasos omega-3 en las dietas occidentales. Por otra parte, la limitada capacidad del ser humano de sintetizar EPA y DHA a partir de su precursor natural el ácido alfa-linoleico (ALA) y las evidencias que indican que estos ácidos grasos poseen una mayor actividad biológica y mayor potencia como fármacos «cardioprotectores» que su precursor son la base de las estrategias farmacológicas cuyo objetivo es complementar el aporte dietético de EPA y DHA.

### El estudio GISSI-Prevenzione

Los datos epidemiológicos y los resultados de los estudios clínicos y experimentales comentados anteriormente fueron la base para el diseño de un estudio clínico cuyo objetivo fue demostrar el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes que habían tenido un IAM. El grupo italiano para el estudio de la supervivencia tras infarto agudo de miocardio



**Fig. 2.** Mortalidad total en el estudio GISSI-Prevenzione. Se observó una reducción de la mortalidad total estadísticamente significativa al cabo de 3 meses. Datos procedentes de Marchioli et al<sup>16</sup>.

(GISSI) realizó el estudio GISSI-Prevenzione<sup>15,16</sup>, un estudio multicéntrico, aleatorizado, diseñado para analizar el impacto del Omacor<sup>®</sup> en prevención secundaria. Se incluyó a un total de 11.324 pacientes, aleatorizados en 172 centros. La mediana de tiempo transcurrido entre el IAM y la asignación aleatoria fue de 16 días. Además del Omacor<sup>®</sup> (1 g/día), se estudió el efecto de la vitamina E (300 mg/día) sola o en combinación con Omacor<sup>®</sup>, de modo que el estudio lo componían 4 grupos. Se plantearon 2 variables de valoración principal: la tasa acumulada de mortalidad total, IAM no fatal e ictus no fatal, y la tasa acumulada de mortalidad cardiovascular, IAM no fatal e ictus no fatal. La media de seguimiento fue de 3,5 años. El Omacor<sup>®</sup> produjo una reducción significativa de ambas variables de valoración principal. Los análisis secundarios revelaron reducciones del 21, 30, 32 y 45% en el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad coronaria y mortalidad por muerte súbita<sup>17</sup>. El efecto positivo del Omacor<sup>®</sup> sobre la supervivencia se puso de manifiesto a los pocos meses de iniciado el estudio y se mantuvo durante todo el período de seguimiento (fig. 2). Estos resultados del GISSI, reducción de la mortalidad total pero no en la frecuencia de infarto de miocardio no fatal, están en consonancia con lo observado en el estudio DART<sup>7</sup>, así como con los datos de estudios observacionales. Se ha hipotetizado que el beneficio observado en el estudio GISSI, en una población como la italiana con dieta mediterránea y con un riesgo cardiovascular relativamente bajo, podría haber sido superior en otras poblaciones de mayor riesgo.

Debe subrayarse que los pacientes recibían tratamiento estándar de prevención secundaria; por lo tanto, Omacor<sup>®</sup> aportó un beneficio adicional sobre el

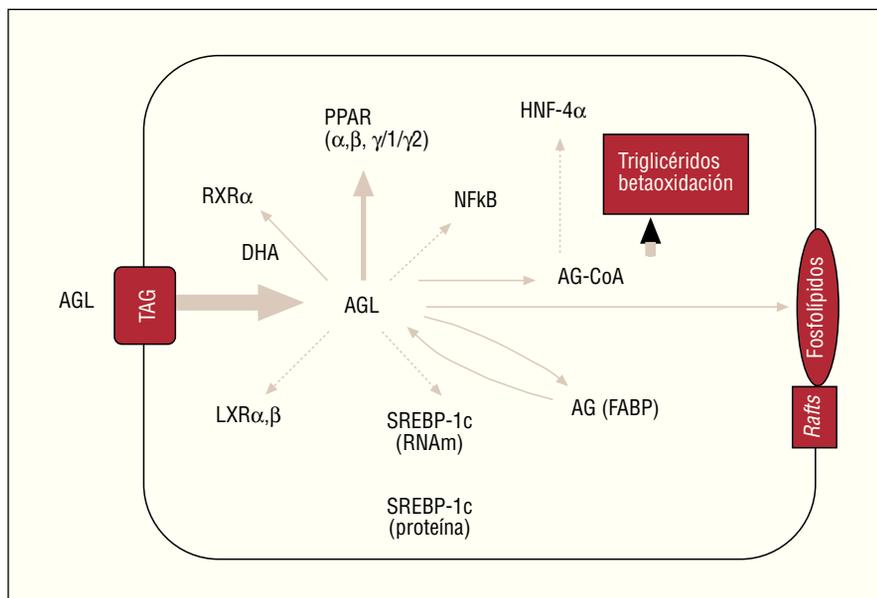
tratamiento farmacológico que incluía antiagregantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta y estatinas. Respecto a las concentraciones plasmáticas de lípidos, no se observaron variaciones significativas, excepto en las concentraciones de triglicéridos, que disminuyeron un 3,4% en el grupo tratado con Omacor<sup>®</sup>. En relación con las estatinas, debe considerarse que cuando comenzó el estudio GISSI, los hipolipidemiantes no eran tratamientos recomendados, de modo que a medida que se incorporaron a la práctica clínica durante los años siguientes su uso aumentó del 5% al inicio del estudio a casi un 50% al final de éste.

### MECANISMOS DEL EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 procedentes de la dieta se distribuyen virtualmente por todas las células del organismo, intervienen en diferentes procesos fisiológicos y pueden ejercer efectos beneficiosos sobre varias enfermedades crónicas. Los mecanismos a través de los cuales ejercen estos efectos pueden ser diversos, ya que afectan a la composición y la función de la membrana plasmática de las células, modulan la síntesis de eicosanoides, la señalización celular y la expresión génica (fig. 3).

Aunque no se ha establecido de forma clara el mecanismo causante del beneficio clínico, se cree que podría deberse a sus propiedades antiarrítmicas<sup>15,16,18,19</sup>, aunque también podría ser el resultado de una combinación de los múltiples efectos cardioprotectores relacionados con la reducción de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, la hemostasia y la trombosis,

**Fig. 3.** Vías en las que intervienen los ácidos grasos en la célula y potenciales mecanismos a través de los que los ácidos grasos omega-3 regulan la expresión génica. Los ácidos grasos libres (AGL) circulan en el plasma débilmente unidos a la albúmina y penetran en las células con ayuda de un transportador de ácidos grasos (TAG). Dentro de las células se unen a una proteína de unión a ácidos grasos (FABP, *fatty acid-binding protein*), pueden intercambiarse con los AG de los fosfolípidos de las membranas (en los *lipid rafts* o «balsas lipídicas»), y pueden ser activados al unirse a la coenzima A (AG-CoA) para sintetizar triglicéridos o bien para su catabolismo (betaoxidación). Los ácidos grasos omega-3 pueden activar factores de transcripción a los que se unen como ligandos (PPAR). El ácido docosahexaenoico (DHA) también puede unirse a RXR. Mediante flechas se indican los procesos de activación (flechas continuas) y de inhibición (flechas discontinuas).



la reducción de la presión arterial y otros efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios<sup>13,20,21</sup> (tabla 1). Sin embargo, normalmente estos efectos se evidencian con dosis de ácidos grasos omega-3 superiores a la utilizada en el estudio GISSI.

A continuación se relacionan los potenciales efectos de los AGPI omega-3 y su posible complementación o interacción con los efectos cardioprotectores de las estatinas.

### Efectos antiarrítmicos

En la década de los ochenta, McLennan et al<sup>22</sup> realizaron los primeros estudios en modelos animales

que demostraban que los ácidos grasos omega-3 aumentaban el umbral para el desarrollo de arritmias ventriculares. Posteriormente, otros estudios en diferentes modelos animales confirmaron estos resultados. Los resultados de los estudios clínicos avalan la hipótesis de que los mecanismos antiarrítmicos son probablemente el principal mecanismo del beneficio clínico de estos compuestos<sup>15,16,18</sup>. Este efecto de los AGPI es independiente de su actividad hipolipemiante y parece relacionado con la capacidad de los AGPI omega-3 de estabilización eléctrica de los miocitos, debido a su acción sobre los canales iónicos de la membrana<sup>19,23</sup>. El potencial de los ácidos grasos como supresores de arritmias ventriculares y supre-

**TABLA 1. Paralelismo en los efectos fisiológicos de los ácidos grasos omega-3 y las estatinas**

Sistema/órgano	AGPI omega-3	Estatinas	Estudios y referencia bibliográfica (n-3/estatinas)
Cardiaco	Antiarrítmico*	Antiarrítmico	—
Lípidos plasmáticos	Reducción de las concentraciones de triglicéridos	Reducción las concentraciones de LDL *	Contacos et al <sup>33</sup> , Nordoy et al <sup>34,35,37</sup> , Durrington et al <sup>36</sup>
Hígado	Reducen la síntesis de VLDL Aumentan la oxidación de ácidos grasos Suprimen la lipogénesis	Aumentan la captación de LDL* Reducen síntesis de lipoproteínas que contienen apo B100	
Coagulación	Hipocoagulabilidad: ↓ fibrinógeno, factor V, factor VIIa y TFPI	Hipocoagulabilidad: ↓ fibrinógeno (?), ↓ TF, ↓ factor VIIa	Nordoy et al <sup>35</sup> , Zeman et al <sup>46</sup>
Fibrinólisis	Profibrinolítico: ↓ PAI-1 (?)	Profibrinolítico (↓ PAI-1, ↑ t-PA)	
Trombosis	Antitrombótico	Antitrombótico	
Función endotelial	Mejora: ↑ FMD, ↓ CAM	Mejora: ↑ FMD ↓ CAM	—
Inflamación	Antiinflamatorio: ↓ PCR	Antiinflamatorio: ↓ PCR	Elrod et al <sup>57</sup>

(?): efecto observado sólo en algunos estudios. CAM: *cell adhesion molecule*; FMD: *flow-mediated vasodilation*; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAI-1: inhibidor tipo I del activador del plasminógeno; PCR: proteína C reactiva; t-PA: activador del plasminógeno; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. \*Acción farmacológica principal

TABLA 2. Reducción de la mortalidad total y mortalidad cardiovascular con tratamientos hipolipidemiantes

Tipo de intervención	N.º de estudios (pacientes T/C)	Seguimiento medio (años)	Reducción media del colesterol, % (rango)	RR mortalidad total (IC del 95%)	RR mortalidad cardiovascular (IC del 95%)
AGPI omega-3	14 10.122/10.138	1,9 ± 1,2	2% (-2 a 9)	0,77 (0,63-0,94)	0,68 (0,52-0,90)
Estatinas	35 53.417/48.460	2,9 ± 1,6	20% (7 a 36)	0,87 (0,81-0,94)	0,78 (0,72-0,84)
Fibratos	17 13.761/15.429	4,4 ± 1,6	8% (0 a 14)	1,00 (0,91-1,11)	0,93 (0,81-1,08)

IC: intervalo de confianza; T/C: pacientes tratados/controles.

Datos procedentes de metaanálisis publicados recientemente sobre tratamientos hipolipidemiantes<sup>28</sup>. No se incluyen otras intervenciones (resinas, niacina o dieta) porque en dichos metaanálisis no se observó una reducción significativa en la mortalidad total.

ventriculares se comenta más extensamente en otro capítulo de esta monografía.

Varios estudios indican que las estatinas también reducen la incidencia de arritmias en diferentes situaciones clínicas, como en pacientes con enfermedad coronaria a los que se implantó un desfibrilador o después de intervenciones de *bypass* coronario<sup>24,25</sup>. Estos efectos parecen ser independientes de la reducción de las concentraciones de colesterol y, teóricamente, podrían sumarse a los efectos antiarrítmicos de los ácidos grasos omega-3 en un tratamiento combinado con ambos compuestos; sin embargo, en la actualidad no se dispone de datos en este sentido.

### Efectos sobre el perfil lipídico

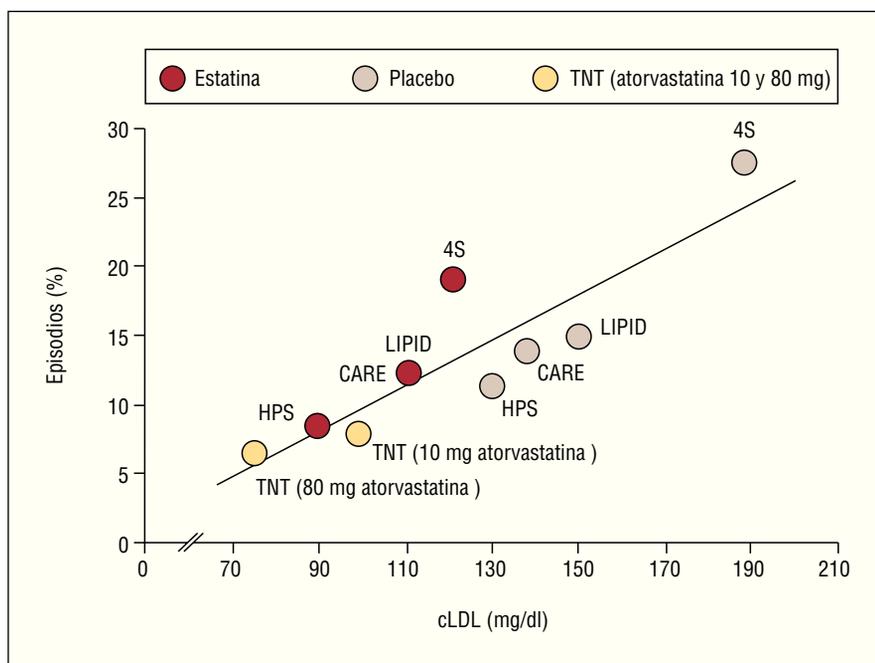
En el estudio GISSI, una dosis baja de AGPI omega-3 (1 g/día; una cápsula de Omacor<sup>®</sup>) produjo una discreta reducción de las concentraciones circulantes de triglicéridos (aproximadamente del 4,6%) sin que se modificasen otros parámetros séricos, como las concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja (cLDL) y alta densidad (cHDL)<sup>15,16</sup>. Sin embargo, los resultados de otros estudios en los que se han utilizado dosis superiores de AGPI omega-3 indican que éstos reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos de forma dependiente de la dosis. En una revisión exhaustiva de los estudios en humanos, Harris et al<sup>20</sup> comunicaron que la ingesta de 4 g/día de ácidos grasos omega-3, contenidos en el aceite de pescado, reduce los triglicéridos en un 25-30%. La administración de Omacor<sup>®</sup> (4 g/día) reduce eficazmente y de forma consistente (24-45%) las concentraciones de triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia grave. Esta reducción se asocia normalmente con un descenso de las concentraciones de VLDL. El efecto de Omacor<sup>®</sup> sobre las concentraciones de otras lipoproteínas es mucho menos consistente; por ejemplo, sólo en algunos estudios se ha observado un ligero incremento de las HDL<sup>26,27</sup>, aunque al analizar las subfracciones de HDL se ha podido constatar un aumento selectivo de la fracción de HDL2 y de la actividad de la enzima

paraoxonasa, a la que se atribuyen la actividad antioxidante de las HDL<sup>27</sup>.

En la tabla 2 se muestra los resultados más relevantes de un reciente metaanálisis que pone de manifiesto que el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 es independiente de la reducción de la colesterolemia<sup>28</sup>. En este análisis se observa que, aunque los ácidos grasos omega-3 tan sólo reducen las concentraciones de colesterol un 2% como promedio, su efecto sobre la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular es tan patente o más que el de las estatinas, que como promedio reducen un 20% las concentraciones plasmáticas de colesterol. Lógicamente, en esta reducción del riesgo cardiovascular se han de tener en cuenta las indicaciones específicas de cada tratamiento, así como las distintas características de las poblaciones objeto de estudio, no sólo en lo que a concentraciones de lípidos circulantes se refiere. En la tabla 2 se incluyen los fibratos, fármacos eficaces para incrementar las concentraciones de HDL y reducir los triglicéridos, aunque los datos combinados de los 17 estudios con fibratos incluidos en dicho metaanálisis no mostraron una reducción significativa de la mortalidad total. De hecho, la ligera reducción de la mortalidad cardiovascular producida por los fibratos era anulada debido a un aumento concomitante de la mortalidad por causas no cardiovasculares<sup>28</sup>.

Por el contrario, si analizamos comparativamente los datos de varios estudios clínicos con estatinas se observa una estrecha relación entre la disminución de la tasa de episodios cardiovasculares y la reducción de los concentraciones de colesterol. En la figura 4 se muestra cómo se reduce la tasa de episodios según disminuyen las concentraciones de cLDL en varios ensayos clínicos de prevención secundaria con estatinas. Esta relación se observa no sólo en los estudios, sino también cuando en un mismo estudio se utilizan 2 dosis de un mismo fármaco con poder hipolipidemiante netamente diferente, como en el caso del estudio TNT (Treating to New Targets study), que comparó dosis de 10 y 80 mg de atorvastatina<sup>29</sup>. Esta reducción del riesgo cuando nos desplazamos hacia concentraciones de colesterol del orden de 100 mg/dl o inferiores ha sido

**Fig. 4.** Tasa de episodios según los concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en varios ensayos clínicos de prevención secundaria con estatinas. La tasa de episodios de los estudios HPS, CARE y LIPID se refieren a muertes debidas a cardiopatía isquémica e infarto no fatal. La tasa de episodios de los estudios 4S y TNT también incluyen la reanimación después de paro cardiaco. CARE: Cholesterol and Recurrent Events; HPS: Heart protection Study; LIPID: Long-term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease; 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; TNT: Treating to New Targets study. Datos procedentes de LaRosa et al<sup>29</sup>.



la base para que el Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel<sup>30</sup> y las recomendaciones más recientes de la Third Joint Task Force of European and Others Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice<sup>31</sup> hayan considerado que en los pacientes de alto riesgo deberían alcanzarse concentraciones de colesterol < 100 mg/dl.

Por tanto, los mecanismos básicos mediante los cuales los AGPI omega-3 y las estatinas ejercen efectos sobre la mortalidad cardiovascular parecen básicamente diferentes. Ante ello es lógico plantearse la pregunta de si la administración conjunta de AGPI omega-3 y estatinas nos permitiría obtener un mayor beneficio clínico. En este sentido, es frecuente que los pacientes que desarrollan cardiopatía isquémica presenten hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo que obliga a actuar farmacológicamente sobre ambos factores de riesgo, ya que en muchos de los pacientes con hiperlipidemia combinada la monoterapia con fármacos hipolipemiantes reduce las concentraciones de colesterol, pero no las de triglicéridos o a la inversa. En estos pacientes de alto riesgo se suele combinar una estatina y un fibrato; sin embargo, esta combinación puede producir en algunos pacientes mialgias y elevación de las enzimas hepáticas, por lo que su uso tiende a disminuir progresivamente. Los resultados de varios estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos con Omacor<sup>®</sup> señalan que los AGPI omega-3 pueden ser una estrategia terapéutica alternativa para reducir las concentraciones de triglicéridos, particularmente en pacientes con hipertrigliceridemia de tipo IIb y III<sup>32</sup>. Varios estudios demuestran que la asociación de Oma-

cor<sup>®</sup> con estatinas (pravastatina y simvastatina) es segura y efectiva como tratamiento combinado para reducir los triglicéridos y el cLDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular que presentan hipertrigliceridemia grave con o sin enfermedad coronaria establecida<sup>33-36</sup>. En estas asociaciones, Omacor<sup>®</sup> reduce eficazmente la hiperlipidemia posprandial<sup>32</sup>. Cuando se ha asociado con atorvastatina se han obtenido resultados similares: disminución significativa de los triglicéridos, ligero aumento de las HDL y mejora de la hiperlipidemia posprandial<sup>37</sup>. La mayoría de estos estudios ha sido de corta duración (entre 2 y 12 semanas); sin embargo, en un estudio más prolongado (un año) con pacientes diabéticos con enfermedad coronaria establecida e hiperlipidemia mixta, que recibían tratamiento con simvastatina, se observó que Omacor<sup>®</sup> era un tratamiento bien tolerado que reducía eficazmente las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (20-30%) y de VLDL (30-40%)<sup>36</sup>. Teniendo en cuenta que los AGPI omega-3 parecen tan eficaces como los fibratos para reducir las concentraciones de triglicéridos y aparentemente más eficaces que éstos para reducir la mortalidad total, la combinación entre omega-3 y estatinas parece la mejor elección en pacientes en los que se deben controlar las concentraciones de colesterol y triglicéridos.

En la medida en que no disponemos de datos procedentes de estudios más amplios y de mayor duración que los mencionados anteriormente, lo que podemos afirmar de los resultados publicados hasta el momento es que Omacor<sup>®</sup> es una alternativa segura y eficaz para reducir los triglicéridos, tanto cuando se utiliza en monoterapia como cuando se asocia con una estatina. Ac-

tualmente se están realizando varios estudios cuyo objetivo es evaluar el impacto de la combinación de ácidos grasos omega-3 y estatinas sobre la mortalidad, entre ellos el estudio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) y el GISSI Heart Failure Trial<sup>38</sup>. Los datos preliminares del estudio JELIS indican que, efectivamente, la asociación de una estatina con el consumo de ácidos grasos omega-3 aumenta la reducción de episodios coronarios graves<sup>39</sup>.

## Efectos en la hemostasia/trombosis/fibrinólisis

Los ácidos grasos omega-3 reducen la agregabilidad plaquetaria y modulan la trombosis a través de mecanismos independientes de su actividad sobre los triglicéridos. Los AGPI omega-3 no son buenos sustratos para las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) que regulan la síntesis de prostanooides/tromboxanos y leucotrienos/hidroxicicosatetraenoides, respectivamente. Los productos que se originan cuando estas enzimas utilizan como sustrato AGPI omega-3, por ejemplo, el tromboxano A<sub>3</sub> (TXA<sub>3</sub>) y el leucotrieno B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>), son mucho menos activos que sus equivalentes TXA<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub> procedentes de la transformación del ácido araquidónico. Se produce, por tanto, una disminución de los eicosanoides más activos (eicosanoides de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4) que son potentes agentes proagregantes, vasoconstrictores y proinflamatorios<sup>40</sup>. El consumo de AGPI omega-3 también podría aumentar las concentraciones de antitrombina III y producir hipocoagulabilidad al reducir las concentraciones de fibrinógeno y factor V<sup>41</sup>. Además, podrían incrementar la actividad fibrinolítica a través de una reducción de las concentraciones de PAI-1<sup>42</sup>, aunque este efecto no se ha observado de forma consistente en todos los estudios. Los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre la agregabilidad plaquetaria y la trombosis se comentan extensamente en un capítulo específico de esta monografía.

Las estatinas también poseen actividad antitrombótica, que es independiente, al menos en parte, de su efecto hipolipidemiante, como se ha demostrado en varios modelos animales y en humanos<sup>43,44</sup>. Además, diferentes estudios han constatado un potencial efecto profibrinolítico que se manifiesta, por ejemplo, en la reducción de las concentraciones plasmáticas de PAI-1, probablemente como consecuencia de la reducción de la expresión de este gen en el endotelio<sup>45</sup>.

Los mecanismos a través de los cuales los ácidos grasos omega-3 y las estatinas actúan como antiagregantes, antitrombóticos o profibrinolíticos son básicamente distintos y podrían ser aditivos cuando ambos compuestos se administran conjuntamente. Sin embargo, se desconoce si estos efectos son relevantes con la dosis utilizada en el estudio GISSI-Prevenzione (1 g/día), y hay pocos estudios en los que se haya evalua-

do el efecto de su combinación sobre estos parámetros. Nordoy et al<sup>35</sup> demostraron que en pacientes tratados con simvastatina (20 mg/día), al administrar un complemento de ácidos grasos omega-3 (3,36 g/día) durante 5 semanas se producía una reducción significativa de la fracción libre de inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y una inhibición de la activación del factor VII. Recientemente, en un estudio con un reducido número de pacientes, Zeman et al<sup>46</sup> observaron que el complemento con ácidos grasos omega-3 (3,6 g/día) durante 3 meses en pacientes con dislipidemia diabética tratados con una estatina y un fibrato, además de reducir las concentraciones de triglicéridos, también disminuía las concentraciones plasmáticas de homocisteína, que es un reconocido factor de riesgo aterotrombótico.

## Mejora de la función endotelial

La disfunción endotelial desempeña un papel crítico en el inicio y la progresión de la aterosclerosis, denominador común de la enfermedad isquémica coronaria, vascular periférica, cerebrovascular y de la muerte súbita por causas isquémicas<sup>47,48</sup>. Diferentes estudios indican que los ácidos grasos omega-3 mejoran la función endotelial.

En adultos jóvenes, las concentraciones circulantes de DHA se han correlacionado positivamente con una mejora de la respuesta de la arteria braquial a la dilatación mediada por flujo (Flow Mediated Dilatation [FMD])<sup>49</sup>, lo que indica que ligeras variaciones en las concentraciones fisiológicas de DHA pueden modular la función endotelial. De hecho, estudios de intervención dietética han revelado que la suplementación con 1,2 g/día de DHA mejora la FMD en niños con hiperlipidemia<sup>50</sup> y que el tratamiento con EPA/DHA (Omacor<sup>®</sup>, 4 g/día) durante 4 meses también mejora la función endotelial de pacientes hipercolesterolémicos<sup>51</sup>. En el mecanismo por el que los ácidos grasos omega-3 mejoran la función endotelial parece desempeñar un papel la capacidad de estos compuestos para modificar la composición de las membranas celulares y favorecer la síntesis/liberación de óxido nítrico (NO) por el endotelio<sup>52</sup>.

Íntimamente ligado con la mejora de la función endotelial en varios estudios clínicos y experimentales, se ha observado una reducción de las concentraciones de moléculas de adhesión. En una cohorte de 727 mujeres de 43 a 69 años del estudio Nurses' Health Study se estableció que la ingesta de ácidos grasos omega-3 se correlaciona inversamente con las concentraciones circulantes de varias moléculas de adhesión (ICAM-I, VCAM-I y E-selectina) y de la proteína C reactiva (PCR)<sup>53</sup>. En otros estudios, como el DOIT (Diet and Omega-3 Intervention Trial), realizado en 563 pacientes de edad avanzada con hiperlipidemia, se ha descrito que el consumo de ácidos grasos omega-3 (2,4 g/

día) reduce las concentraciones circulantes de ICAM y trombomodulina<sup>54</sup>. Finalmente, varios estudios mecánicos realizados en células en cultivo confirman la capacidad de los ácidos grasos omega-3 de regular la expresión de las moléculas de adhesión a través de la modulación de vías de señalización y factores de transcripción, como los PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) y el NF- $\kappa$ B. De hecho, los ácidos grasos omega-3 reducen la actividad de NF- $\kappa$ B, a través de un mecanismo indirecto dependiente de PPAR- $\alpha$ <sup>55</sup>.

Probablemente la mejora de la función endotelial por las estatinas sea uno de los llamados efectos pleiotrópicos de estos fármacos mejor estudiado y más ampliamente reconocido<sup>2</sup>. Es fácil presuponer que el beneficio clínico asociado con una mejora de la función endotelial podría aumentar en la combinación de tratamiento de AGPI omega-3 y tratamiento con estatinas; sin embargo, hasta el momento no hay datos a este respecto.

### Actividad antiinflamatoria

En apartados anteriores hemos comentado que los ácidos grasos omega-3 reducen la síntesis de los eicosanoides, que son más activos como mediadores de la inflamación, lo que contribuye a reducir la respuesta inflamatoria, y disminuyen la expresión de moléculas de adhesión que intervienen en la interacción de los monocitos con el endotelio vascular. Los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3 también podrían contribuir a su beneficio clínico. En este sentido, en un estudio reciente llevado a cabo entre pacientes que iban a recibir una endarterectomía coronaria se observó que el consumo durante 42 días de aceite de pescado rico en AGPI omega-3 inducía cambios en la composición de las lesiones: menos inflamación, menor contenido de macrófagos y cubiertas fibrosas menos delgadas<sup>56</sup>. Aunque los resultados de este estudio deberían confirmarse en un ensayo que incluyese un mayor número de pacientes, el hecho de que se observasen cambios en la composición de las lesiones en un plazo tan corto indica que el consumo de AGPI omega-3 puede aumentar la estabilidad de las placas, lo que podría contribuir a explicar la reducción de los episodios cardiovasculares en estudios como el GISSI.

Las estatinas también poseen propiedades antiinflamatorias, atribuibles, al menos en parte, a mecanismos independientes de la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol, como se ha demostrado en múltiples estudios<sup>57</sup>. Aunque no hay estudios en los que se haya analizado el efecto combinado de las estatinas y los ácidos grasos omega-3 sobre la mayoría de estos parámetros, sí debe destacarse que en un estudio reciente se ha observado que los AGPI omega-3 (3 g/día) no sólo reducen eficazmente las concentraciones

de triglicéridos al cabo de 2 meses de tratamiento, sino que también contribuyen a disminuir las concentraciones de PCR, marcador sistémico de inflamación, cuando se asocia con una estatina<sup>58</sup>.

### CONCLUSIONES

Los ácidos grasos omega-3 procedentes de la dieta se distribuyen virtualmente por todas las células del organismo y ejercen efectos beneficiosos en diferentes procesos fisiológicos. Múltiples estudios avalan sus propiedades cardioprotectoras, que parecen relacionadas fundamentalmente con su actividad antiarrítmica en los miocardiocitos, pero que también podrían deberse a una combinación de efectos sobre los hepatocitos (reducción de triglicéridos), la pared vascular (función endotelial) y las células circulantes que intervienen en la aterogénesis (antiagregantes plaquetarios y efectos antiinflamatorios sobre los monocitos). Los ácidos grasos omega-3 ejercen estos efectos sin afectar prácticamente a las concentraciones de colesterol. La asociación del consumo de AGPI omega-3 con el tratamiento con estatinas, fármacos que además de reducir las concentraciones de colesterol también poseen efectos cardioprotectores independientes de su efecto hipolipidemiante, está indicada en el tratamiento de las hiperlipidemias tipos IIb y III. El paralelismo entre muchos de los efectos biológicos de los ácidos grasos omega-3 y los llamados efectos pleiotrópicos de las estatinas permite suponer que la asociación de ambos tratamientos podría potenciar tales efectos cardioprotectores independientes de su acción hipolipidemiante. Sin embargo, se necesitan más estudios que determinen la naturaleza y la extensión de los potenciales efectos aditivos o sinérgicos de la combinación de AGPI omega-3 y estatinas en la función vascular. En este contexto, y teniendo en cuenta el diferencial entre el consumo de ácidos grasos omega-3 en muchos países desarrollados y las recomendaciones dietéticas actuales, el potencial impacto que el incremento del consumo de estos ácidos grasos puede tener en la salud pública puede ser importante. Debe subrayarse, sin embargo, que actualmente no hay estudios en los que se demuestre con claridad que la combinación de estatinas y AGPI omega-3 aumente el beneficio clínico, en términos de reducción de la mortalidad. En este sentido los resultados preliminares del estudio JELIS presentados en el congreso de la American Heart Association del pasado año indican que, efectivamente, la asociación de una estatina con el consumo de ácidos grasos omega-3 aumenta la reducción de episodios coronarios graves<sup>39</sup>. Además, en un futuro próximo, los resultados de otros estudios como el GISSI Heart Failure Trial<sup>38</sup>, todavía en fase de selección de pacientes, pueden aportar nuevos datos sobre los efectos de la terapia combinada en la mortalidad cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Martínez-González J, Badimon L. Influence of statin use on endothelial function: from bench to clinics. *Curr Pharm Design*. 2006. En prensa.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet*. 1994;344:1383-9.
4. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976;200:69-73.
5. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:2657-61.
6. Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1205-9.
7. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
8. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
9. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279:23-8.
10. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002;287:1815-21.
11. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation*. 2003;107:1852-7.
12. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*. 2002;346:1113-8.
13. Harrison N, Abhyankar B. The mechanism of action of omega-3 fatty acids in secondary prevention post-myocardial infarction. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:95-100.
14. He K, Song Y, Davi GL, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109:2705-11.
15. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55.
16. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897-903.
17. Rupp H, Verboom CN, Jager B. Saving lives post-MI: highly purified omega-3 PUFAs for the prevention of sudden death. *J Clin Basic Cardiol*. 2002;5:209-14.
18. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation*. 1996;94:1774-80.
19. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3 Suppl D:D98-105.
20. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65 Suppl:S1645-54.
21. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998;1:559-63.
22. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1985;63:1411-7.
23. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca<sup>2+</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:4182-7.
24. Chiu JH, Abdelhadi RH, Chung MK, Gurm HS, Marrouche NF, Saliba WI, et al. Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol*. 2005;95:490-1.
25. Marin F, Pascual DA, Roldan V, Arribas JM, Ahumada M, Torneel PL, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2006;97:55-60.
26. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4:385-91.
27. Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori CR, James RW, Bernini F, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*. 2004;53:153-8.
28. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165:725-30.
29. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
31. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
32. Bhatnagar D, Mackness MI, Durrington PN. Treatment of mixed hyperlipidaemia using a combination of omega-3 fatty acids and HMG-CoA reductase inhibitor. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3 Suppl D:D53-8.
33. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:1755-62.
34. Nordoy A, Bonna KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med*. 1998;243:163-70.
35. Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:259-65.
36. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*. 2001;85:544-8.
37. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial

- hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:7-16.
38. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:635-41.
  39. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:105-10.
  40. Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary lipid modification of myocardial eicosanoids following ischemia and reperfusion in the rat. *Lipids.* 1995;30:1151-6.
  41. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Klufft C, et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1734-40.
  42. Mehta J, Lawson D, Saldeen TJ. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J.* 1988;116:1201-6.
  43. Alfon J, Royo T, García-Moll X, Badimon L. Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1812-7.
  44. Casani L, Sánchez-Gómez S, Vilahur G, Badimon L. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering. *Thromb Haemost.* 2005;94:1035-41.
  45. Mussoni L, Banfi C, Sironi L, Arpaia M, Tremoli E. Fluvastatin inhibits basal and stimulated plasminogen activator inhibitor 1, but induces tissue type plasminogen activator in cultured human endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2000;84:59-64.
  46. Zeman M, Zak A, Vecka M, Tvrzicka E, Pisarikova A, Stankova B. N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin-fibrate combination. *J Nutr Biochem.* 2005 [Epub ahead of print].
  47. Badimon L, Martínez-González J. Endothelium and vascular protection: an update. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55 Supl 1:17-26.
  48. Badimon L, Martínez-González. Endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:21A-30A.
  49. Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A, Muller DP. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J.* 2002;23:216-22.
  50. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42:672-9.
  51. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:265-70.
  52. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, Tsurumaru K, Asano M, Suzuki S, et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;232:487-91.
  53. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134:1806-11.
  54. Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermann I, Sandvik L, et al. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:583-9.
  55. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF-kappaB activation via a PPARalpha-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1621-7.
  56. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rekasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:477-85.
  57. Elrod JW, Lefer DJ. The effects of statins on endothelium, inflammation and cardioprotection. *Drug News Perspect.* 2005;18:229-36. Review.
  58. Hong H, Xu ZM, Pang BS, Cui L, Wei Y, Guo WJ, et al. Effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on high sensitive C-reactive protein, lipidemia, and fibrinolysis in patients with mixed dyslipidemia. *Chin Med Sci J.* 2004;19:145-9.