

PREGUNTA CLÍNICA N° 18

¿SON EFICACES LOS ALIMENTOS FUNCIONALES, LOS SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS Y LOS COMPLEMENTOS DIETÉTICOS EN LA REDUCCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON ALTERACIÓN LIPÍDICA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población con alteración lipídica
Intervención	Alimentos funcionales
Comparación	Placebo
Resultados	Morbimortalidad
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, estudios de cohortes

2. Introducción.

Los alimentos funcionales se han definido como aquellos que proporcionan beneficios en la salud más allá de sus valores nutricionales básicos. Entre ellos, están los ácidos grasos omega-3, los esteroides vegetales y la proteína de soja.

En la anterior guía, tras el análisis de los estudios disponibles, se concluye que los ácidos grasos omega-3 producen una disminución neta de los TG de -27mg/dl (IC 95% -33 a -20), sin efecto sobre el CT en comparación con placebo.

Aunque no han demostrado disminuir de forma fehaciente los eventos cardiovasculares, podría haber un subgrupo de pacientes con infarto de miocardio que es posible que se beneficiara de su uso.

Respecto a los fitosteroides se ha comprobado que producen una disminución del c-LDL del 10-15%.

No hay ECA que evalúen la eficacia de los fitosteroides en la disminución de eventos cardiovasculares.

En relación a la soja, la proteína de soja disminuye muy discretamente los niveles de c-LDL y CT, y no hay ECA que evalúen la eficacia de la soja en la disminución de eventos cardiovasculares.

Por lo tanto, se recomienda la ingesta de pescado como fuente de ácidos omega-3 y grasas no saturadas como parte de la dieta mediterránea.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 18.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	<p>Se debería aconsejar a la población de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular el consumo al menos de 2 porciones de pescado a la semana, incluyendo una porción de aceite de pescado.</p> <p>Se debería aconsejar a las mujeres embarazadas limitar el consumo de aceite de pescado a no más de 2 porciones por semana.</p> <p>No se debería recomendar rutinariamente el consumo de suplementos de omega-3 para la prevención de la enfermedad cardiovascular.</p>	<p>Burr, M. L, Eur J Clin Nutr. 2003</p> <p>Yokoyama , Lancet. 2007</p> <p>Wood, D, Heart.2005</p>	

Resumen GPC Base:

En las guía que se han utilizado como referencia, se aconseja el consumo de pescado graso al menos 2 veces a la semana, no estando claro el beneficio de los suplementos de omega-3 en la dieta.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X (para acidos grasos omega-3)	

Conclusión:

Precisa actualización

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	ECA o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 18.

clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 18.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

4.1. GRADE evidence profile

Bibliografía: Rizos EC. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2012;308(10):1024-33.

Comparación: suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total (seguimiento medio de 2 años; de 1,0 a 6,2 años)												
17	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable ¹	31.674 (3.084 eventos)	31.605 (3.211 eventos)	RR 0,96 (0,91-1,02)	NNT 236 [IC 95% 112 a -2108]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardíaca												
13	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable ¹	56.407 (3.480 eventos)		RR 0,91 (0,85-0,98)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace3: Muerte súbita												
7	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable ¹	41.751 (1.030 eventos)		RR 0,87 (0,75-1,01)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace4: Infarto de miocardio												
13	ECA	No serio	seria ²	no serio	no serio	probable ^{1,3}	53.875 (1.755 eventos)		RR 0,89 (0,76-1,04)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA
Desenlace5: Ictus												
9	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable ¹	52.589 (1.490 eventos)		RR 1,05 (0,93-1,18)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

¹ Puede haber influencia de otras co-intervenciones, sólo en 2 estudios la intervención se basó exclusivamente en el uso de suplementos de ácidos grasos omega 3

² Test de heterogeneidad I² 35%

³ Inspección visual del funnel plot presenta asimetría. Test Begg-Mazumbar para sesgo publicación es significativo (p= 0.01)

4.2. Resumen de la evidencia.

Ácidos grasos omega-3

Desde la publicación de la anterior edición de la guía son varios los metaanálisis que se han publicado con el propósito de analizar el papel de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, fundamentalmente ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

En un metaanálisis (1) publicado en el 2009 se observó que los suplementos de omega 3 (EPA/DHA) en la dieta durante un año o más, reducían el riesgo de muerte cardiovascular, muerte súbita cardíaca, mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares no fatales en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Los resultados de este metaanálisis estuvieron dominados por los estudios GISSI y JELIS, dos estudios que fueron de diseño abierto y con un grupo de control sin placebo.

Sin embargo, en otro metaanálisis posterior (2) realizado en el 2010 y que incluyó 29 ECA, los ácidos grasos omega-3 no se asociaron con reducción en mortalidad total (RR 0,88; IC95% de 0,64 a 1,03) o re-estenosis coronaria. La meta-regresión identificó fuentes importantes de heterogeneidad en los ensayos que estudiaron la mortalidad referente al tamaño del ensayo y el tiempo de seguimiento. Específicamente, en los estudios grandes y de seguimiento largo no se observaron beneficios significativos en mortalidad (RR 95; 0,76-1,13), sugiriendo que el beneficio general observado en los ensayos de menor tamaño (RR 0,47; 0,18-0,83) y tiempo de seguimiento podría ser, al menos parcialmente, inflado debido al sesgo.

Posteriormente a estos metaanálisis se han publicados varios ensayos clínicos (3-5) (uno ya incluido en el metaanálisis anterior) en pacientes con antecedente de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular, en los que no se han observado diferencias en la reducción de eventos cardiovasculares mayores entre omega-3 y placebo.

Kwat et al, en el 2012 (6), llevaron a cabo un metaanálisis que incluyó, además de los 3 ECA publicados posteriormente, los mismos estudios del metaanálisis de Marik et al, excepto los estudios GISSI y JELIS (los estudios con más riesgo de sesgo). Se observó que los suplementos de omega-3 no reducen el riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad total, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, AIT o ictus. Se observó una pequeña reducción en mortalidad cardiovascular, que desaparece cuando se excluyó el estudio con mayores problemas metodológicos.

El metaanálisis de Chowdhury et al (7) recientemente publicado, con el objetivo de clarificar la asociación del consumo de pescado y ácidos grasos omega-3 con el riesgo de enfermedad cerebrovascular en prevención primaria y secundaria, incluyó 26 estudios de cohortes y 12 ensayos clínicos con una población de 794.000 personas. En el metaanálisis de los estudios de cohortes el mayor consumo de pescado se asoció a una reducción de la enfermedad cerebrovascular con un RR 0,94 (0,90-0,98) para el consumo de 2-4 raciones a la semana en comparación con < 1 raciones. Sin embargo, el metaanálisis de los ensayos clínicos con suplementos de omega-3, tanto en prevención primaria [0,98(0,89-1,08)] como secundaria [1,17 (0,99-1,38)] no sustentan la evidencia observacional. Los autores concluyen que el efecto beneficioso del consumo de pescado en la enfermedad cerebrovascular puede estar mediado por una compleja interrelación entre un amplio rango de nutrientes comúnmente encontrados en el pescado.

Un efecto beneficioso del consumo de pescado también se observó en el metaanálisis (8) de estudios prospectivos publicado en el 2012. El análisis agregado de 5 estudios de cohortes que evaluaron la asociación entre el consumo de pescado y la incidencia de insuficiencia cardíaca observó que un mayor consumo disminuyó el riesgo un 15%.

El metaanálisis de Kotwal et al (9), que incluyó 20 estudios que utilizaron suplementos dietéticos, intervenciones dietéticas o ambos en comparación con placebo o dieta habitual, con una población de 63.000 participantes no encontró beneficios en términos de reducción de la variable principal (compuesta de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular), mortalidad total, muerte súbita, eventos coronarios, arritmias o eventos cerebrovasculares. Se observó una reducción en la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la heterogeneidad sustancial no explicada hallada en estos resultados hace difícil extraer una conclusión clara.

En otro metaanálisis (10) de 18 ECA y 11 estudios de cohortes publicado en el 2012, no hubo disminución de la mortalidad total estadísticamente significativa (RR de 0,95; IC95% de 0,89 a 1,01), aunque si se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular (RR de 0,89; IC95% de 0,83 a 0,93). En el análisis de meta-regresión dosis-respuesta de los estudios de cohortes, sugieren evidencia de una asociación entre el mayor consumo de omega-3 con menor riesgo de mortalidad cardíaca hasta un límite de 0,20 g/día.

En el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de Larsson (11), realizado con el objetivo de analizar la relación entre el consumo de pescado e ictus, se encontró que el consumo de pescado se asociaba débilmente de forma inversa con el riesgo de ictus (RR 0,94; IC95% de 0,89 a 0,99). Sin embargo, en un metaanálisis (12) posterior de la misma autora con el objetivo de analizar la relación entre el consumo de omega-3 y riesgo de ictus, no se obtuvo diferencias en ictus total entre la categoría de mayor consumo en comparación a la de menor consumo de omega-3.

En la evaluación del efecto de los omega-3 en las variables de morbimortalidad hemos utilizado el metaanálisis de Rizos et al (13) (2012) para la evaluación GRADE. La razón de esta elección se debe a la calidad del metaanálisis y a que incluye todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta el 2012, incluido el estudio ORIGIN realizado en una muestra de 12.536 pacientes y publicado el mismo año.

En este metaanálisis de Rizos, se valoró el papel de los omega-3 en los resultados cardiovasculares mayores. En la mayoría de los estudios incluidos en dicho meta-análisis incluyeron pacientes en prevención secundaria. No se observó asociación entre los suplementos de omega-3 en la dieta y mortalidad por todas las causas (RR de 0,96; IC95% de 0,91 a 1,02)). La utilización de omega-3 no redujo la mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus.

Posteriormente a este metaanálisis se ha publicado un ensayo clínico (14) en 12.513 pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular o enfermedad arteriosclerótica pero no infarto de miocardio. Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a recibir una cápsula diaria conteniendo 1 g de ácidos omega-3 o placebo. Tras un seguimiento de 5 años no se encontró diferencia en la reducción de eventos en la variable principal (muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por causas cardiovasculares) entre el grupo asignado a los ácidos grasos omega-3 y placebo.

Varios metaanálisis (15-17) de ensayos clínicos han sido publicados en 2013. Uno (15) realizado en pacientes con IM reciente, pendientes de angioplastia programada o portadores de desfibrilador implantable, analizó el efecto de omega-3 comparado con placebo en prevención de la muerte súbita o arritmias ventriculares fatales. En un total de 32.919 pacientes aleatorizados, que utilizaron suplementos de omega-3 entre 0,5 a 1,08 g/día no se observó una reducción del riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares (OR=0,82; IC95% de 0,60 a 1,21). Sin embargo, la heterogeneidad encontrada ($I^2=55,2\%$) hace que los resultados deban ser analizados con reservas.

El otro metaanálisis (16) se realizó en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Se incluyeron 11 ECA no encontrándose diferencias en mortalidad total ni ictus entre los pacientes asignados a suplementos de omega-3 y el grupo placebo. Se encontró una reducción en el riesgo de muerte coronaria, muerte súbita e infarto de miocardio. Sin embargo, en el análisis de influencia se observó que el efecto protector en estas variables desaparecía si se excluía el estudio GISSI.

Fitosteroles

No hay publicados hasta la fecha actual ensayos clínicos que investiguen el efectos de los fitosteroles (estanoles/esteroles) en la reducción de eventos cardiovasculares. Todos los estudios se han dirigido a conocer el efecto de estos esteroides vegetales en el perfil lipídico.

Hemos encontrado varios metaanálisis (18-23) que han tenido como objetivo, la mayoría de ellos, estudiar el efecto de los fitosteroles en los lípidos séricos en pacientes hipercolesterolémicos.

En una RS del 2009 (18), que incluyó 8 ECA con 306 pacientes y dirigida a estudiar el efecto de los esteroides/estanoles en los lípidos séricos en pacientes hipercolesterolémicos en tratamiento con estatinas, se observó una reducción adicional de 14 mg/dl del CT y de 13,26 mg/dl en el LDL, sin modificación en el HDL ni TG.

No parece que el uso de uno u otro esteroide vegetal (esteroide/estanol) tenga diferencias en el efecto sobre el perfil lipídico. En un metaanálisis (19) que compara el efecto de los esteroides vs estanoles en el nivel de lípidos séricos no muestra diferencias clínicamente relevantes en CT, LDL, HDL o TG.

Un meta-análisis (20) publicado en 2012 se dirigió a investigar si existe asociación entre la concentración sérica de 2 esteroides (sitosterol/campesterol) y la enfermedad cardiovascular. Se utilizaron para ello estudios de cohortes, transversales y casos-controles. No se encontró ninguna evidencia de asociación entre las concentraciones de esteroides y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el análisis muestra una alta heterogeneidad entre los estudios, en parte debido al diferente diseño de los mismos, además de inconsistencia de los resultados, lo que no permite sacar conclusiones de este estudio.

Soja

No se han realizado ensayos clínicos que investiguen el efecto de la soja en la reducción de eventos cardiovasculares.

Los estudios realizados (24-26) han sido dirigidos al estudio de variables subrogadas (efectos sobre los lípidos o sobre indicadores de progresión de la aterosclerosis).

En este sentido, en un ensayo clínico (27) reciente realizado en mujeres postmenopáusicas entre 45 y 92 años, los suplementos de isoflavonas de soja no redujeron la progresión de la aterosclerosis subclínica en este grupo de mujeres.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N°18: ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?

Población: población con alteración lipídica
Intervención: suplementos de ácidos grasos omega-3
Comparación: placebo/otra dieta
Perspectiva: clínica

C: suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta

Calidad	Beneficios y Riesgos	Criterios	Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD		¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Moderada	<i>Desenlaces:</i>		Los ácidos grasos omega-3 no se asocian a una reducción de la muerte por todas las causas, muerte cardíaca, muerte súbita, IAM o ictus en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.	
				<i>Calidad</i>			
				1. Mortalidad total	Alta		
				2. Mortalidad cardíaca	Alta		
				3. Muerte súbita	Alta		
				4.IAM	Moderada		
5. Ictus	Alta						
BENEFICIOS Y RIESGOS		¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	Los riesgos/inconvenientes superan los beneficios	<i>Desenlaces:</i>		Ausencia de beneficio de los ácidos grasos omega 3. Riesgo de efectos adversos gastrointestinales aumentado. Falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo.	
				<i>Balance</i>			
				1. Mortalidad total	Sin efecto		
				2. Mortalidad cardíaca	Sin efecto		
				3. Muerte súbita	Sin efecto		
				4. Infarto de miocardio	Sin efecto		
5. Ictus	Sin efecto						

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 18.

<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Parcialmente de acuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>	<p>En la población general está muy extendida la idea de que el consumo de ácidos grasos omega-3 es beneficioso a nivel cardiovascular (evidencias anteriores, campañas publicitarias en televisión, ...)</p>	
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>En desacuerdo</p> <p>En desacuerdo</p>	<p>Con omega-3 ante la ausencia de beneficio cualquier coste es alto.</p>	

Balance de las consecuencias:	
Suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta	No se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:

No se recomienda utilizar suplementos de omega-3 para disminuir la morbilidad cardiovascular, ni en prevención primaria ni secundaria.

No se recomienda utilizar suplementos de fitosteroles en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

No se recomienda la utilización de soja en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Los últimos estudios y metaanálisis no han observado que los suplementos de omega-3 disminuyan la morbilidad cardiovascular.

No hay evidencia que sustente la utilización de fitosteroles o soja en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Consideraciones para la implementación:

La intervención, en este caso, la no utilización de alimentos funcionales para la prevención de la enfermedad cardiovascular, requiere la información a los profesionales sanitarios y a la población.

Factibilidad:

Su aplicación es factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Se requieren estudios de morbilidad sobre la eficacia del empleo de fitosteroles y soja para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh] AND "Cardiovascular Disease"[Mesh] OR Coronary Diseases [Mesh]AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Coronary Disesease"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).</p> <p>"Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesease"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesease"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).</p> <p>(("Soy Foods"[Mesh] OR "Soybean Proteins"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).</p>	2008-2013
Embase (Ovid)	<p>"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh] AND "Cardiovascular Disease"[Mesh] OR Coronary Diseases [Mesh]AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Coronary Disesease"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).</p> <p>"Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesease"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesease"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).</p> <p>(("Soy Foods"[Mesh] OR "Soybean Proteins"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).</p>	2008-2013
Cochrane (Willey)	Fatty acids omega 3	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Rizos 2012	Sí

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 18.

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

- (1) Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
- (2) Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24.
- (3) Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
- (4) Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Group AOT. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
- (5) Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *Bmj* 2010;341:c6273.
- (6) Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Group KMS. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94.
- (7) Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2012;345:e6698.
- (8) Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr* 2012;31:846-53.
- (9) Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2012;5:808-18.
- (10) Trikalinos TA, Lee J, Moorthy D, Yu WW, Lau J, Lichtenstein AH, et al. Effects of Eicosapentanoic Acid and Docosahexanoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts. Technical Review 17, Vol. 4. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10055-1.). AHRQ Publication No. 12-EHC040-EF. 2012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- (11) Larsson SC, Orsini N. Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Stroke* 2011;42:3621-3.
- (12) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2012;27:895-901.
- (13) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2012;308(10):1024-33.
- (14) Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-8.
- (15) Khoueiry G, Abi Rafeh N, Sullivan E, Saiful F, Jaffery Z, Kenigsberg DN, et al. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. *Heart Lung* 2013;42:251-6.
- (16) Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atherosclerosis Supplements* 2013;14:243-51.
- (17) Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Richter D, Ziaouridis K, Oakeimidis N, Stefanadis CI. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements dose and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2013 Mar 12;61(10_S).
- (18) Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009;28:517-24.
- (19) Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010;110:719-26.
- (20) Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:444-51.
- (21) Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18:179-86.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 18.

- (22) Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009;84:e33-e37.
- (23) Shaghghi M.A., Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2013 Nov;113(11):1494-503.
- (24) Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: a Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2012;22:182-91.
- (25) Harland JI, Haffner TA. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis* 2008;200:13-27.
- (26) Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. 2011;30:79-91.
- (27) Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J, et al. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011;42:3168-75.