

ORIGINALES

Ingestión de ácidos grasos omega-3 y riesgo de infarto de miocardio: un estudio de casos y controles

Elena Fernández-Jarne^{a,b}, Félix Alegre Garrido^b, Álvaro Alonso Gutiérrez^b, Carmen de la Fuente Arrillaga^b y Miguel Ángel Martínez-González^b

^aDepartamento de Cardiología. Clínica Universitaria. ^bUnidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.



FUNDAMENTO: Existen dudas acerca del posible papel protector del consumo de pescado y ácidos grasos omega-3 en la prevención de la enfermedad coronaria. El objetivo del presente estudio ha sido analizar la relación entre el consumo de ácidos grasos omega-3 y de pescado y el riesgo de un primer infarto agudo de miocardio (IAM) en una población española de bajo riesgo.

MÉTODO: Se realizó un estudio de casos y controles emparejados de base hospitalaria en Navarra. Se eligieron 171 casos incidentes (81% varones, < 80 años) ingresados por un primer episodio de IAM, y se emparejaron por sexo, edad y hospital con 171 controles. Se administraron cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos previamente validados y se realizaron entrevistas protocolizadas y estructuradas. La asociación entre el consumo de pescado o de ácidos grasos omega-3 y el riesgo de un primer IAM se calculó mediante un análisis multivariante de regresión logística condicional. Se ajustó por posibles factores de confusión.

RESULTADOS: Las *odds ratios* (OR) ajustadas e intervalos de confianza (IC) del 95% para el segundo y tercer tercil de ingestión de ácidos grasos omega-3 fueron 0,44 (IC del 95%, 0,21-0,91) y 0,47 (IC del 95%, 0,22-1,00). El test de tendencia lineal no fue estadísticamente significativo. Las OR ajustadas e IC del 95% para el segundo y tercer tercil de ingestión de pescado y otros alimentos de origen marino fueron 0,40 (IC del 95%, 0,19-0,83) y 0,42 (IC del 95%, 0,19-0,93). Tras un ajuste adicional por omega-3, desaparecía la significación estadística para la asociación entre consumo de pescado e infarto de miocardio.

CONCLUSIONES: El estudio encontró un efecto protector de la ingestión de ácidos grasos omega-3 y pescado frente al IAM. Nuestros resultados indican que existe un valor umbral a partir del cual ya no aumenta más la protección que puede derivarse del consumo de pescado.

Palabras clave: Dieta. Epidemiología. Enfermedad coronaria. Ácidos grasos.

Dietary intake of n-3 fatty acids and the risk of acute myocardial infarction: a case-control study

BACKGROUND: There is some dispute about the role of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) consumption on the prevention of coronary heart disease. The aim of this study was to analyze the relationship between n-3 PUFA and fish consumption and the risk of a first acute myocardial infarction (AMI) in a low risk population from Navarre (Spain).

METHOD: A hospital-based case-control study was conducted in Pamplona (Spain). We included 171 patients (81% males, age < 80 years) who were admitted with a first acute myocardial infarction and 171 age-, gender- and hospital-matched controls were selected. A validated semi-quantitative food frequency questionnaire was administered and face-to-face interviews were performed. Conditional logistic regression modeling was used to take into account potential confounders.

RESULTS: Adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the second and third tertile of n-3 PUFA intake were 0.44 (95% CI, 0.21-0.91) and 0.47 (95% CI, 0.22-1.00), respectively. Trend test was not statistically significant. Adjusted OR and 95% CI for the second and third tertile of fish consumption were 0.40 (95% CI, 0.19-0.83) and 0.42 (95% CI, 0.19-0.93), respectively. Additional adjusting for n-3 PUFA led to a non-significant association between fish consumption and AMI.

CONCLUSIONS: This study reveals a protective effect of n-3 PUFA and fish consumption against AMI. Our results suggest that a threshold exists in the quantitative dose-response relationship between fish intake and AMI.

Key words: Diet. Epidemiology. Coronary disease. Fatty acids.

Subvencionado parcialmente por el FIS (01/0619) y el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (Proyecto 24/99) y por una beca del Banco Santander-Central-Hispano.

Correspondencia: Dr. M.Á. Martínez-González.
Unidad de Epidemiología y Salud Pública.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona. Navarra.
Correo electrónico: mamartinez@unav.es

Recibido el 11-6-2001; aceptado para su publicación el 30-10-2001.

Diversos estudios de diseño ecológico han hallado una mortalidad inferior por enfermedad coronaria en aquellos países en los que el consumo de pescado es un componente importante de la dieta^{1,2}. Esto llevó a considerar el posible papel protector de la ingestión de pescado para la enfermedad coronaria. Algunas razones etiopatogénicas referentes a posibles efectos beneficiosos del pescado o de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, especialmente presentes en el pescado, refuerzan esta hipótesis³. Entre estas razones destacan los siguientes efectos: disminución de los valores de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)^{4,5}, reducción de las cifras de presión arterial⁴, modificación del perfil de eicosanoides y de la agregación plaquetaria^{5,6}, modificación de la excitabilidad cardíaca⁷, y probable efecto antitrombótico⁸. No obstante, también se han encontrado otros efectos asociados al consumo de pescado, como un retraso en el aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un aumento en la oxidación de esta misma lipoproteína^{9,10}, que serían perjudiciales. No existe, sin embargo, una evidencia consistente cuando se revisan los estudios epidemiológicos que han analizado la asociación entre la ingestión de pescado y una menor incidencia de enfermedad coronaria. Mientras algunos estudios aprecian un efecto protector del consumo de pescado para la EC¹¹⁻¹⁴ otros no lo encuentran¹⁵⁻²⁰. Esta inconsistencia entre los diversos estudios se ha intentado explicar postulando que el consumo de pescado se asociaría a una reducción de la mortalidad coronaria (probablemente por reducir el riesgo de fibrilación ventricular), no de la incidencia global de enfermedad coronaria^{11,13,17}. Por otro lado, algunas revisiones sistemáticas de distintos estudios prospectivos sobre el tema han señalado que este efecto protector sobre la enfermedad coronaria sólo se daría en poblaciones de alto riesgo coronario y no en las de bajo riesgo²¹. Aunque en la población española el consumo de pescado es particularmente abundante, no nos consta que se haya estudiado previamente en España con un diseño epidemiológico analítico la

asociación entre el consumo de pescado o de ácidos grasos omega-3 y la incidencia de enfermedad coronaria, si bien ya en 1996 Rodríguez Artalejo et al²² apuntaron, siguiendo una aproximación ecológica, que el alto consumo de pescado podría estar asociado a una menor mortalidad coronaria en España. Se presentan en este artículo los resultados de un estudio de casos y controles realizado en Navarra en el que se valoró el posible efecto protector de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y de pescado frente al riesgo de padecer un primer infarto de miocardio.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio de casos y controles emparejados de base hospitalaria. El tamaño de la muestra se calculó asumiendo un error alfa de 0,05, y una potencia del 80% para detectar *odds ratios* $\geq 2,0$, con un 20% de expuestos entre los controles y una correlación de la exposición entre casos y controles inferior a 0,45. El estudio incluyó únicamente casos incidentes. Se eligieron como casos aquellos pacientes de ambos sexos menores de 80 años que acababan de ingresar en el hospital por haber padecido un primer infarto agudo de miocardio (IAM) (código 410 de la CIE). Se incluyeron todos los pacientes de los tres grandes hospitales de Pamplona (Hospital de Navarra, Hospital Virgen del Camino y Clínica Universitaria) que reunían los criterios de admisión en el estudio. El reclutamiento se realizó desde octubre de 1999 hasta junio de 2000 y desde octubre de 2000 hasta febrero de 2001. Los casos se consideraban elegibles si cumplían los criterios del proyecto MONICA para ser etiquetados como «infarto definitivo»²³ (dos o más electrocardiogramas [ECG] que objetivaban cambios concluyentes, si los ECG evidenciaban cambios probables y hubo anomalías enzimáticas [≥ 2 veces el valor superior del límite de la normalidad del hospital respectivo], o síntomas típicos con elevación enzimática). Se excluyeron aquellos pacientes con alguna historia previa de angina de pecho o diagnóstico previo de enfermedad coronaria, así como los afectados por alguna incapacidad física o psíquica que les impidiese responder al cuestionario. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio y el proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Facultad de Medicina. El estudio identificó 180 casos elegibles; 9 de ellos rehusaron participar en él (participación: 95%). Cada caso se emparejó con un sujeto control de la misma edad (estratificando en bandas de 5 años), y del mismo sexo y hospital. Los controles elegibles fueron pacientes ingresados por enfermedades presumiblemente no relacionadas con la dieta en los Departamentos de Cirugía, Traumatología o Urología del mismo hospital durante el mismo mes que su caso correspondiente. Los criterios de exclusión de los controles, al igual que los casos, fueron la historia previa de angina de pecho o el diagnóstico previo de enfermedad coronaria, y la existencia de incapacidad física o psíquica que impidiera contestar el cuestionario. Ocho controles elegibles rehusaron participar (participación: 96%) y fueron sustituidos por otros sujetos de similares características. Los casos y los controles se entrevistaron de forma protocolizada y estructurada con el mismo cuestionario. Todas las entrevistas fueron dirigidas por médicos pertenecientes al equipo investigador. El mismo médico que entrevistaba a un caso también lo hacía con el sujeto control emparejado con dicho caso. Tras contactar con el paciente, se le invitaba a participar y se le proporcionaba el cuestionario autoadministrable. Éste incluía un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado en España²⁴, ampliado ligeramente para este estudio (sumaba en total 136 ítems más suplementos vitamínicos). Para cada alimento, se especificó un tamaño de porción comúnmente utilizado, y se preguntó a los participantes con qué frecuencia media con-

sumieron ese alimento durante el año previo. Se prestó especial atención para conseguir que las respuestas se refirieran a exposiciones dietéticas a largo plazo, no a cambios recientes en la dieta. A fin de elegir la frecuencia de consumo, se ofrecieron 9 posibilidades (desde «nunca o casi nunca» hasta más de 6 veces al día). Una dietista (CFA) actualizó el banco de datos nutricional utilizando la información disponible más reciente incluida en las tablas de composición de alimentos en España^{25,26}. Los ítems del cuestionario referentes al pescado y otros alimentos de origen marino, con la cantidad de ácidos grasos omega-3 (g/100 g de porción comestible), son los siguientes: a) pescado blanco (0,62); b) pescado azul (1,87); c) bacalao (0,7); d) pescados salados y/o ahumados (4,44); e) ostras, almejas, mejillones (2,2); f) gambas, langostinos, cigalas (0,9), y g) pulpo, calamares, chipirones (0,71). Todos los valores de ingesta de ácidos grasos o de consumo de pescado se analizaron ajustándolos previamente por energía total, utilizando para ello el método de los residuales²⁷.

Se preguntó a los participantes el tiempo dedicado habitualmente a las siguientes actividades: caminar, carrera suave, atletismo, bicicleta, bicicleta estática, natación, deportes de raqueta, fútbol, otros deportes de equipo, baile, senderismo, gimnasia, jardinería, esquí, pesca, artes marciales, vela y otros deportes. Para cuantificar el volumen y la intensidad de la actividad física en el tiempo libre, se calculó un índice de equivalentes de actividad metabólica, asignando a cada actividad un múltiplo de la tasa metabólica basal (equivalentes metabólicos o MET). El tiempo dedicado a cada una de estas actividades se multiplicó por el valor de MET correspondiente a cada actividad, y después se sumó el de todas las actividades, con lo que se obtuvo un valor semanal en MET-h. Esta medida representa tanto la cantidad como la intensidad relativa del ejercicio físico semanal para cada participante²⁸. No se incluyó en el cálculo de MET la actividad física laboral.

El médico esclareció todas las dudas del paciente al completar el cuestionario, y posteriormente dirigió una entrevista cara a cara sobre los factores de riesgo cardiovascular del participante: tabaco, para lo que se preguntaba por el número de cigarrillos fumados al día, en 6 categorías desde «0» a «45 o más», para 7 intervalos de edad, así como la exposición pasiva al tabaco, en el hogar y en el ámbito laboral; diagnóstico previo de diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia, seguimiento de tratamiento (médico o higienicodietético) y cifras habituales de presión arterial sistólica, diastólica, colesterol total y HDL, y sus antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (IAM, muerte súbita y cirugía coronaria). El médico realizó tomas de la presión arterial sistólica y diastólica (quinta fase de Korotkoff) y midió el peso y la altura del individuo de acuerdo con un protocolo estandarizado, con el sujeto descalzo y vestido con ropas ligeras. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para cada participante, dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la altura en m (kg/m²). Las entrevistas a los casos se desarrollaron casi todas (166/171) en la sala de cardiología, una vez que los pacientes fueron dados de alta de la unidad coronaria. Dos de ellos fueron entrevistados en sus casas después de recibir el alta hospitalaria. Se entrevistó a todos los controles en el hospital, exceptuando uno que fue entrevistado en su domicilio. La asociación del consumo de ácidos grasos omega-3 con el infarto de miocardio se calculó mediante modelos de regresión logística condicional, utilizando los datos de 171 casos y sus respectivos controles emparejados. Se comparó la distribución de varios posibles factores de confusión²⁹ entre los quintiles de ingesta de ácidos grasos omega-3 en los controles. Para la aplicación del modelo multivariable de regresión logística se utilizaron los terciles en lugar de los quintiles, con el fin de solventar problemas de potencia estadística. En este modelo multivariable se usaron los valores de ácidos grasos omega-3 ajustados por energía como variable independiente, y también se introdujeron los términos cuadráticos de algunos factores de confusión (IMC, MET-h/semana) para tener en cuenta posibles relaciones no lineales en el logit. Los factores de confusión considerados en el modelo y controlados por ajuste multivariable han sido aquéllos ya descritos como factores de riesgo cardiovascular empleando criterios biológicos. Por tanto, no

se utilizaron el algoritmo *stepwise* ni otros procedimientos automatizados por pasos o criterios meramente estadísticos (valores p) para la inclusión de factores de confusión en el modelo. Los tests para la tendencia lineal se realizaron utilizando la mediana de cada quintil como una variable continua. Con el consumo de pescado se realizó el mismo procedimiento, añadiéndose al análisis la ingesta de ácidos grasos omega-3. Los valores de p indicados son a dos colas; los valores < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La distribución de los factores sociodemográficos fue similar entre los casos y los controles (tabla 1). Sin embargo, existía una proporción ligeramente mayor de casos que de controles que tenían estudios superiores, mientras que una mayor proporción de los controles tenía estudios secundarios. Como era de esperar, los factores de riesgo cardiovascular clásicos estaban más presentes entre los casos que entre los controles. Así, entre los casos había más fumadores, la media del IMC era mayor y era más frecuente la historia previa de hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Asimismo, la actividad física en el tiempo libre era menor entre los casos que entre los controles. La mayoría de las diferencias entre casos y controles en las medias de ingesta de nutrientes no fueron significativas.

En la tabla 2 se expone la distribución de algunas variables de potencial confusión según los terciles de ingestión de ácidos grasos omega-3 ajustada por energía en el grupo control. En el tercil de mayor ingesta de ácidos grasos omega-3 se ob-

TABLA 1

Características de los casos y de los controles

	Casos (n = 171)	Controles (n = 171)
Ingestión de ácidos grasos omega-3 ajustada por energía (g/día, media)	1,056	1,059
Edad (años, media)	61,7	61,4
Sexo (% varones)	81	81
Estudios realizados (%)		
< Primarios	28	29
Primarios	44	45
Secundarios	12	16
Universitarios	16	10
Estadio civil (% casados)	79	76
Tabaquismo (%)		
Nunca	32	44
Actual	40	23
Ex fumador	29	33
Índice de masa corporal (kg/m ² , media)	27,7	27,3
Antecedentes de hipertensión (%)	42	30
Antecedentes de diabetes (%)	16	8
Antecedentes de hipercolesterolemia (%)	53	26
Actividad física en el tiempo libre (MET-h/semana, media)	31,5	34,5
Ingesta calórica total (kcal/día, media)	2.631	2.578

MET: equivalentes metabólicos.

servó un menor porcentaje de personas con estudios primarios o inferiores y menor proporción de fumadores actuales. Asimismo, en el tercil superior de ingestión de ácidos grasos omega-3 se encontró un mayor porcentaje de casados y de sujetos con historia de diabetes e hipercolesterolemia. Se observó también una asociación positiva de los ácidos grasos omega-3 con la actividad física y el IMC. Todas estas asociaciones pusieron de relieve la necesidad de efectuar un ajuste multivariante para controlar estos factores de confusión²⁹.

El resultado del análisis de regresión logística condicional univariante que controló sólo por edad, sexo y hospital se recoge en la tabla 3. Se observó un efecto protector de la ingesta de ácidos grasos omega-3 sobre la enfermedad coronaria en los dos terciles superiores. Esta asociación no fue estadísticamente significativa para ninguno de los dos terciles. A continuación se ajustó mediante un análisis multivariante de regresión logística condicional por las principales variables que podían ser factores de confusión (nivel de estudios en 4 categorías, estado civil, hábito tabáquico en 4 categorías, historia previa de hipercolesterolemia, de hipertensión arterial y de diabetes mellitus, IMC y actividad física en el tiempo libre, estas dos últimas como variables continuas y añadiendo sus términos cuadráticos para tener en cuenta la no linealidad). Los resultados se presentan en la tabla 3. Una vez ajustadas las estimaciones por estas variables de confusión, se observó un efecto protector acentuado y estadísticamente significativo para los dos terciles superiores de ingestión de ácidos grasos omega-3 (medianas de ingesta: 0,87 y 1,80 g/día, respectivamente) respecto al primer tercil (mediana de ingestión, 0,54 g/día), con una reducción relativa del riesgo de aproximadamente el 55% en los dos terciles superiores. No se objetivó linealidad en la asociación, sino más bien un posible efecto umbral (a partir de 0,73 g/día, límite superior del primer tercil de ingestión) desde el cual no aumentaba ya más el efecto protector. Se realizó también el análisis multivariante de regresión logística condicional para el consumo de pescado y otros alimentos de origen marino (tabla 4). Tras ajustar por posibles factores de confusión se observó un efecto protector estadísticamente significativo en los dos terciles superiores de consumo de pescado y otros alimentos de origen marino. Finalmente, se efectuó un último análisis de la asociación entre consumo de pescado e infarto de miocardio, ajustando adicionalmente por la ingestión de ácidos grasos omega-3, para comprobar si el efecto protector del pescado se explicaba por la ingestión de estas grasas. Al introducir los ácidos

TABLA 2

Distribución de variables de potencial confusión según los terciles de ingestión de ácidos grasos omega-3 ajustada por energía en el grupo control (n = 171)

	Terciles de ingestión de ácidos grasos omega-3 ajustada por energía		
	Tercil inferior	Tercil intermedio	Tercil superior
Estudios primarios o inferiores (%)	88	67	67
Casados (%)	70	75	83
Fumadores actuales (%)	26	30	14
Antecedentes de hipercolesterolemia (%)	14	32	32
Antecedentes de hipertensión (%)	28	32	30
Antecedentes de diabetes (%)	2	12	9
Índice de Quetelet (kg/m ² , media)	27,2	26,8	27,9
Actividad física (MET-h/semana, media)	33,2	26,9	43,4

MET: equivalentes metabólicos.

TABLA 3

Odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% de padecer un primer infarto de miocardio según la ingestión de ácidos grasos omega-3 (ajustada por energía): análisis univariante (sin ajustar por posibles factores de confusión) y análisis multivariante (ajustando por posibles factores de confusión)

	Mediana de ingestión de ácidos grasos	Casos/controles	OR univariante* (IC del 95%)	p	OR** ajustada (IC del 95%)	p
Tercil 1	0,54	60/54	1 (ref.)		1 (ref.)	
Tercil 2	0,87	54/60	0,75 (0,44-1,27)	0,28	0,44 (0,21-0,91)	0,03
Tercil 3	1,80	57/57	0,86 (0,50-1,47)	0,57	0,47 (0,22-1,00)	0,05
Prueba de tendencia lineal (valor p)						0,26

*Odds ratio: regresión logística condicional (emparejamiento de casos y controles por edad, sexo y hospital), análisis univariante; **odds ratio: regresión logística condicional (emparejamiento de casos y controles por edad, sexo y hospital) ajustada por hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, tabaco, índice de masa corporal (añadiendo el término cuadrático para tener en cuenta la no linealidad), ejercicio físico en el tiempo libre (añadiendo el término cuadrático para tener en cuenta la no linealidad), nivel de estudios y estado civil.

TABLA 4

Odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% de padecer un primer infarto de miocardio según terciles de consumo total de pescado y mariscos (ajustado por energía)

	Mediana de ingestión de pescado y mariscos (g/día)	Casos/controles	OR univariante* (IC del 95%)	OR ajustada por factores de riesgo** (IC del 95%)	p	OR ajustada por factores de riesgo y omega-3*** (IC del 95%)	p
Tercil 1	52,9	62/52	1 (ref.)	1 (ref.)		1 (ref.)	
Tercil 2	84,6	52/62	0,84 (0,58-1,21)	0,40 (0,19-0,83)	0,014	0,49 (0,14-1,66)	0,252
Tercil 3	149,6	57/57	0,92 (0,64-1,32)	0,42 (0,19-0,93)	0,032	0,54 (0,10-2,91)	0,472

*Odds ratio: regresión logística condicional (emparejamiento de casos y controles por edad, sexo y hospital), análisis univariante; **odds ratio: regresión logística condicional (emparejamiento de casos y controles por edad, sexo y hospital) ajustada por hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, tabaco, índice de masa corporal (añadiendo el término cuadrático para tener en cuenta la no linealidad), ejercicio físico en el tiempo libre (añadiendo el término cuadrático para tener en cuenta la no linealidad), nivel de estudios y estado civil; ***odds ratio: regresión logística condicional (emparejamiento de casos y controles por edad, sexo y hospital) ajustando por las variables anteriores y por ingestión de ácidos grasos omega-3.

grasos omega-3 en el modelo, se reducía la magnitud de la asociación entre pescado e infarto de miocardio y dejaba de ser estadísticamente significativa.

Discusión

En el presente estudio se encontró un efecto beneficioso de la ingestión de ácidos grasos omega-3, con una reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en los dos terciles superiores que fue estadísticamente significativa cuando se ajustó por diversas variables que podían actuar como factores de confusión. La re-

ducción relativa del riesgo fue aproximadamente del 55% para los dos terciles superiores. Un efecto protector similar se observó cuando se consideró el consumo de pescado en vez de la ingestión de ácidos grasos omega-3, cuya significación estadística desaparecía al ajustar adicionalmente por estos últimos nutrientes.

Estos resultados se corresponden bien con los efectos biológicos de estas grasas. Así, en estudios sobre perros, Leaf⁷ ha demostrado un claro efecto antiarrítmico de los omega-3 de origen marino. Se supone que los ácidos grasos omega-3 estabilizarían la actividad eléctrica del

miocito cardíaco, inhibiendo canales iónicos del sarcolema, lo que resultaría en una prolongación del período refractario relativo. Además, la ingestión de ácidos grasos omega-3 inhibe la síntesis de tromboxano A₂, prostaglandina vasoconstrictora y proagregante. Por último, existe un efecto antiaterogénico sobre el perfil lipídico, ya que la ingestión de grasas omega-3 reduce la síntesis hepática de VLDL y triglicéridos^{4,5}. En un estudio de seguimiento realizado en España, los triglicéridos se comportaron como factor de riesgo coronario³⁰. También se ha demostrado un efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 sobre la presión arterial media³¹. Todas estas evidencias apoyan un efecto protector causal de la alta ingestión de ácidos grasos omega-3. Por el contrario, se ha postulado en algunos estudios que los ácidos grasos omega-3 podrían tener efecto aterogénico al aumentar la concentración de LDL y su oxidación. Sin embargo, estos últimos resultados no han sido consistentes¹⁰. La evidencia epidemiológica existente sobre este asunto es controvertida. En diversos estudios de cohortes se ha observado una reducción importante de la incidencia de enfermedad coronaria en aquellos individuos con mayor ingestión de ácidos grasos omega-3. En todos ellos se observa un efecto umbral, bastando una mínima cantidad de omega-3 para producir el efecto protector¹¹⁻¹⁴. Este hallazgo queda bien patente también en los resultados aquí presentados. Se aprecia la existencia de un valor umbral a partir del cual no aumenta más la protección. Sin embargo, los resultados de otros estudios observacionales, con cohortes numerosas, no han permitido observar ningún efecto protector^{15,16}. Se ha intentado explicar esta discrepancia en los resultados valorando la posibilidad de que el efecto protector del consumo de pescado frente a la enfermedad coronaria apreciada en algunos estudios se deba sobre todo a una disminución en la tasa de letalidad coronaria (probablemente por disminuir el riesgo de fibrilación ventricular), no a una disminución de la incidencia¹⁷. Esta hipótesis es consistente con la evidencia de que los efectos favorables del consumo de pescado se apreciaban sobre todo en estudios en los que el desenlace era la mortalidad por enfermedad coronaria¹¹. También se ha propuesto recientemente, basándose en el análisis de diversos estudios prospectivos, que el efecto protector del consumo de pescado sobre la enfermedad coronaria sólo se daría en poblaciones de alto riesgo de padecer enfermedad coronaria, no en las de bajo riesgo^{21,32}. Sin embargo, este estudio aporta datos que apoyan la existencia de esta asociación en una población de bajo riesgo como la española.

No obstante, el presente trabajo tiene algunas limitaciones. Se trata de un estudio de casos y controles con una selección exclusivamente hospitalaria de los participantes y con un tamaño muestral relativamente pequeño. Sin embargo, la magnitud del efecto observado fue importante y significativa, aunque únicamente tras ajustar por múltiples factores de confusión. La diferencia entre los valores sin ajustar y ajustados es importante y apunta a una fuerte confusión negativa²⁹. Se podría explicar en gran parte por la mayor presencia de dos importantes factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia y diabetes) entre los participantes con mayor ingestión de ácidos grasos omega-3, lo cual enmascararía el efecto protector en el análisis univariante, haciéndolo inválido²⁹. Por otro lado, es preciso reconocer que el tamaño muestral utilizado no permite muchos más ajustes multivariantes, pues se reduce mucho la potencia estadística. Por ejemplo, una limitación de nuestras estimaciones es que no están ajustadas en el análisis multivariable por otros nutrientes (otros tipos de grasas, ácido fólico o carga glucémica).

Otra posible limitación podría ser la existencia de un sesgo de recuerdo, pero éste suele encontrarse sobre todo cuando se da una sobrestimación de la ingestión en los casos debido a que pueden recordar con mayor claridad que los controles la exposición a determinantes conocidos de la enfermedad. Esto no es tan probable que ocurra cuando se analiza la ingestión de factores protectores. También podría plantearse la existencia de un posible sesgo de Berkson (la selección de controles hospitalarios estaría condicionada por la exposición que se estudia). La selección de controles hospitalarios favorece una alta participación, pero también exige una mayor precaución en la interpretación de los hallazgos, ya que la exposición podría estar relacionada con la probabilidad de que los controles ingresaran en el hospital. Sin embargo, no parece lógico que el consumo de pescado se asocie a una mayor probabilidad de ser ingresado en un hospital por enfermedad traumatológica o genitourinaria; tampoco parece que tenga que ver con motivos frecuentes de ingreso para cirugía menor. Por consiguiente, nuestros hallazgos no podrían ser explicados por un supuesto sesgo de selección debido a una asociación entre la exposición al consumo de pescado y una mayor probabilidad de ser ingresado en el hospital por los diagnósticos más presentes en el grupo control.

Todos nuestros casos eran pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio. No se puede, por tanto, descartar totalmente un posible sesgo de selección

por limitarse a incluir casos supervivientes de un primer infarto. No obstante, y debido al propuesto efecto protector del pescado sobre la letalidad coronaria, este último sesgo, de estar presente, no invalidaría el estudio, ya que en caso de darse no haría sino subestimar el efecto de la asociación. Su presencia apoyaría, en todo caso, la existencia de un efecto todavía más importante que el observado.

Otra posible limitación se refiere al hecho de que no se aprecie una tendencia lineal progresivamente decreciente en el riesgo coronario a medida que aumenta la ingestión, es decir, que un mayor riesgo se haya observado únicamente en los individuos del tercil inferior. Esto pudiera hacer pensar que el efecto observado pudiera ser un artefacto por características particulares de los individuos situados en la categoría de menor consumo de ácidos grasos omega-3. Aunque existe la posibilidad de que la falta de tendencia lineal se deba a tal artefacto, también es posible que el efecto biológico de los ácidos grasos omega-3 presente en realidad un umbral en el patrón dosis-respuesta. La explicación basada en el artefacto o las características peculiares de los individuos del primer tercil es poco probable porque se ha ajustado por los principales predictores de riesgo coronario y sería difícil buscar otras características que actuaran como potentes factores de riesgo y se concentrasen en ese tercil. Ya que el patrón dosis-respuesta observado en nuestro estudio es consistente con el efecto umbral que han hallado otros estudios epidemiológicos con adecuado diseño y gran tamaño de muestra^{3,32}, no parece lo más lógico atribuirlo a un artefacto.

Por otro lado, el consumo de pescado y de ácidos grasos omega-3 en España es elevado. Esto implica una mayor variabilidad entre sujetos, lo que supone una ventaja para detectar una posible asociación³³. Sin embargo, no debe olvidarse que, aunque algunos ensayos de intervención sí apoyan el efecto beneficioso de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 con respecto al riesgo de enfermedad coronaria³²⁻³⁵, otros no han demostrado que su consumo reduzca significativamente ningún factor de riesgo de enfermedad coronaria ni de aterosclerosis^{36,37}, por lo que existen dudas de que el efecto cardioprotector del consumo de pescado sea debido únicamente a los posibles efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3. Esto ha llevado a algunos investigadores a plantearse que la reducción del riesgo de enfermedad coronaria que se aprecia en algunos estudios observacionales podría asociarse no tanto a los ácidos grasos omega-3 como a otros componentes del pescado. Sin embargo, nuestros resultados no proporcionarían evidencias suficientes para apoyar

esta idea, dado que el efecto protector del pescado dejó de ser significativo al ajustar por la ingestión de ácidos grasos omega-3.

Por todo lo referido, se precisan estudios epidemiológicos, sobre todo prospectivos, en países con alta ingestión de pescado, como España, que confirmen estos hallazgos e identifiquen otros nutrientes procedentes del pescado que puedan asociarse a una protección cardiovascular. También son necesarios nuevos estudios de intervención para confirmar con evidencias más fuertes el posible papel protector del consumo de pescado y de ácidos grasos omega-3 en la prevención de la enfermedad coronaria.

Agradecimiento

Agradecemos a las siguientes personas su trabajo en este proyecto, su apoyo y su asistencia técnica: Manuel Serrano Martínez, Ernesto Martínez Losa, Claudia Brugarolas Brufau, María Prado Santamaría, Jokin de Irala Estévez, J. Alfredo Martínez, Isabel Coma, Almudena Sánchez Villegas y Estefanía Ruiz de Gaona. Queremos también expresar nuestra gratitud a los directores de los Departamentos de Cardiología de los tres hospitales que participaron en el estudio: Hospital de Navarra (Enrique de los Arcos), Hospital Virgen del Camino (Eugenio Torrano) y Clínica Universitaria (Joaquín Barba).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976;200:69-73.
- Hirai A, Hamazaki T, Terano T, Nishikawa T, Tamura Y, Kumagai A, et al. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980;2:1132-3.
- Harper CR, Jacobson TA. The fats of life. The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161:2185-92.
- Kestin M, Clifton P, Belling GB, Nestel PJ. n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1028-34.
- Von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985;76:1626-31.
- Nordoy A, Hatcher L, Goodnight S, Fitzgerald CA, Conner WE. Effects of dietary fat content, saturated fatty acids, and fish oil on eicosanoid production and hemostatic parameters in normal men. *J Lab Clin Med* 1994;123:914-20.
- Leaf A. Omega-3 fatty acids and prevention of ventricular fibrillation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;52:197-8.
- Mutanen M, Freese R. Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:25-9.
- Schectman G, Boerboom LE, Hannah J, Howard BV, Mueller RA, Kissebah AH. Dietary fish oil decreases low-density-lipoprotein clearance in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996;64: 215-1.
- Trevor AM, Bao BQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight loss diet: effect on serum lipids, glucose and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 817-25.
- 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.
- Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995;24 340-5.
- Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-82.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1046-53.
- Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995;332:977-98.
- Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the Physicians' Health Study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995;142:166-75.
- 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.
- Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-87.
- Rodríguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfield CM, Masaki K, Chyou PH, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996;94:952-6.
- Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1111-8.
- Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:585-90.
- Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Del Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol* 1996;25:1196-201.
- WHO MONICA Project. MONICA manual. Geneva: WHO, 1990; part IV(a): 11-32.
- Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-9.
- Moreiras O. Tablas de composición de alimentos. Madrid: Pirámide, S.A., 2001.
- Mataix J. Tablas de composición de alimentos españoles. 3.ª ed. Universidad de Granada, 1998.
- Willett WC, Stampfer MJ. Implications of total energy intake for epidemiologic analysis. En: Willett WC, editor. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998; p. 273-301.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:71-80.
- De Irala J, Martínez-González MA, Guillén Grima F. ¿Qué es una variable de confusión? *Med Clin (Barc)* 2001;117:377-85.
- Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Ángel Rubio M, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-9.
- Lahoz C, Alonso R, Porres A, Mata P. Las dietas enriquecidas en ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados omega 3 disminuyen la presión arterial, sin modificar la concentración de insulina plasmática en sujetos sanos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:133-7.
- Tavani A, Pelucchi C, Negri L, Bertuzzi M, La Vecchia C. N-3 Polyunsaturated fatty acids, fish, and non-fatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2.269-72.
- Willett WC. Diet and coronary heart disease. En: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998; p. 429-30.
- Brousseau ME, Schaefer EJ. Diet and coronary heart disease: clinical trials. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:487-93.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. 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.
- Lervang HH, Schmidt EB, Moller J, Svaneborg N, Varming K, Madsen PH, et al. The effect of low-dose supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on some risk markers of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:417-23.
- Marckmann P, Bladbjerg EM, Jespersen J. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3384-91.