

CONSUMO DE PESCADO Y MORTALIDAD CORONARIA EN LA POBLACIÓN GENERAL: META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS DE COHORTE

Eliseo Guallar Castellón¹ / F. Javier Jiménez Jiménez^{2,3} / Mónica Tafalla García^{2,3} / José M. Martín-Moreno¹
¹ Departamento de Epidemiología y Bioestadística. ² Programa Superior de Salud Pública 1992, Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. ³ Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario "San Carlos", Madrid.

Resumen

Con objeto de estimar el efecto del consumo de pescado sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población general, se ha realizado un meta-análisis de los estudios epidemiológicos publicados sobre el tema que incluían individuos inicialmente asintomáticos. De los siete estudios publicados hasta la fecha, todos ellos de cohorte, sólo cinco presentaban los resultados con el detalle suficiente como para poder ser utilizados en un meta-análisis formal. En éstos, participaron un total de 27.656 personas, con un seguimiento medio que varió de 7,5 a 25 años, y un número total de muertes por cardiopatía isquémica de 1.731. El estimador combinado del riesgo relativo para un consumo de 30 g/día de pescado frente al no consumo fue de 0,96 (IC al 95%: 0,93-1,00; P=0,058). Dada la presencia de heterogeneidad significativa entre los estudios, no explicada por factores *a priori*, se procedió a combinar los estudios utilizando un modelo de efectos aleatorios, obteniendo un estimador combinado de riesgo relativo de 0,92 (IC al 95%: 0,84-1,01; P=0,090). Estos resultados, considerados junto con los del único ensayo clínico realizado de consumo de pescado en pacientes que se habían recuperado de un infarto de miocardio, en el que el consumo de 200 a 400 g/semana de pescado graso redujo la mortalidad subsiguiente en un 29% (riesgo relativo del consumo frente al no consumo de 0,71; IC al 95%: 0,54-0,93), sugieren un moderado efecto protector del consumo de pescado en relación a la cardiopatía isquémica.

Palabras clave: Meta-análisis. Enfermedad coronaria. Dieta. Pescado.

FISH INTAKE AND CORONARY MORTALITY IN THE GENERAL POPULATION: META-ANALYSIS OF COHORT STUDIES

Summary

In order to estimate the effect of fish intake on ischemic heart disease mortality in the general population, we performed a meta-analysis of the epidemiologic studies involving participants free of disease at baseline published on the topic. All of the 7 studies published to date were cohort studies; however, only 5 of them reported the results with enough detail to be used in a formal meta-analysis. The total number of participants in these studies was 27,656, with an average follow-up in each study between 7.5 and 25 years and a total of 1,731 coronary deaths. The combined estimate of the relative risk for an intake of 30 g/day of fish compared to no intake was 0.96 (95% CI: 0.93-1.00; P= 0.058). Due to the presence of statistically significant heterogeneity among the studies, unexplained by *a priori* factors, we combined the studies assuming a random effects model, obtaining a relative risk estimate of 0.92 (95% CI: 0.84-1.01; P= 0.090). These results, together with the results of the only clinical trial of fish intake performed in post-myocardial infarction patients, in which an intake of 200-400 g/week of fatty fish reduced total mortality by 29% (relative risk of intake compared to no intake 0.71; 95% CI: 0.54-0.93), suggest a moderate beneficial effect of fish intake on coronary mortality.

Key words: Meta-analysis. Coronary disease. Diet. Fish.

Correspondencia: Eliseo Guallar Castellón. Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Nacional de Sanidad. Sinesio Delgado 10. 28029 Madrid.

Este artículo fue *recibido* el 13 de enero de 1993 y fue *aceptado* tras revisión el 2 de junio de 1993.

Introducción

A pesar de la importancia de los factores dietéticos en la etiología de la enfermedad arterioesclerótica, el posible papel del consumo de pescado en la cardiopatía isquémica (CI) no ha sido objeto de investigación específica hasta fechas recientes¹⁻³. Los primeros indicios de que el consumo de pescado podría reducir la incidencia de la enfermedad cardiovascular se recogieron en poblaciones con un alto consumo habitual de pescado y otros animales marinos. Así, a principios de los años setenta, investigadores daneses describieron la baja incidencia de CI entre los esquimales de Groenlandia, pese a que su ingesta de grasa era de casi el 40% del total de calorías^{4,6}. El origen y composición de la grasa dietética de los esquimales era, sin embargo, sustancialmente diferente a la de la grasa dietética de un grupo de daneses que sirvió de comparación, y cuya tasa de incidencia de CI era marcadamente superior. Los esquimales, cuya dieta consistía principalmente en carne de ballena y morsa (con un consumo medio de 400 g/día), tenían una ingesta de grasa saturada del 9% del total de calorías, con una razón de consumo de grasa poliinsaturada/saturada (P/S) del 0,84 y una ingesta diaria de ácidos grasos (AG) ω -3 y ω -6 de 14 y 5 g, respectivamente. Los daneses, por su parte, seguían una dieta con una proporción de grasa saturada del 22% del total de calorías, una relación P/S de 0,24 y un consumo de AG ω -3 y ω -6 de 3 y 10 g/día, respectivamente.

Otra población caracterizada por un alto consumo de pescado y baja mortalidad cardiovascular estudiada inicialmente fue la japonesa⁷. En Japón, estudios ecológicos mostraron que las menores tasas de mortalidad coronaria correspondían a las comunidades costeras, cuyo consumo de pescado era superior a la media nacional⁸.

Trabajos experimentales pusieron de manifiesto que los principales componentes activos del pescado, al menos en cuanto a sus efectos fisiológicos, eran los AG poliinsaturados ω -3, principalmente los ácidos eicosapentaenoico (C20:5 ω -3) y docosahexaenoico (C22:6 ω -3)⁹⁻¹¹. Como componentes de la dieta, éstos se encuentran principalmente en el pescado y otros productos biológicos marinos. Los diferentes pescados varían ampliamente en cuanto a su contenido de AG ω -3 (determinado principalmente por el tipo de pescado, blanco o azul), y en cuanto a la proporción relativa de cada una de éstos; incluso en pescados del mismo tipo existen amplias variaciones según la especie, la época del año y el origen de los animales¹². Los AG

ω -3, a través de su actividad sobre el metabolismo de prostaglandinas y leucotrienos^{13,14}, disminuyen la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea y el nivel de fibrinógeno, al tiempo que aumentan la deformabilidad eritrocitaria^{15,16}. Todas estas acciones aumentan moderadamente el tiempo de sangrado y disminuyen la capacidad y trombógena de la sangre.

El efecto de los aceites de pescado sobre los lípidos plasmáticos es más controvertido. A pesar de que estos compuestos reducen entre un 30 y un 50% el nivel de triglicéridos plasmáticos, su acción sobre otras fracciones lipídicas es variable e inconsistente. Los problemas metodológicos y de interpretación de los estudios del efecto de los aceites de pescado sobre niveles de colesterol han sido revisados por Harris¹¹, quien concluyó que, en pacientes normotriglicéridémicos, los aceites de pescado prácticamente no modifican los niveles de colesterol LDL y aumentan muy ligeramente los de colesterol HDL. También se ha demostrado que, a dosis relativamente altas, los aceites de pescado reducen la presión arterial, aunque la importancia del efecto hipotensor de estos agentes, en las cantidades en que aparecen habitualmente en la dieta, es probablemente pequeño^{17,18}. El conocimiento del mecanismo de acción y de la actividad fisiológica de los aceites de pescado, a pesar de ser de suma importancia, no es suficiente para valorar el impacto del consumo de pescado sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular. Diversos estudios ecológicos, aparte de los ya mencionados en esquimales y japoneses, han abordado este problema. Crombie et al¹⁹, analizando datos de 21 países, hallaron una débil correlación negativa entre la mortalidad por cardiopatía isquémica y el consumo per cápita de pescado en los años 1976-78. Esta relación, sin embargo, es muy sensible a la inclusión o no de los datos correspondientes a Japón. En dos estudios ecológicos adicionales realizados en Canadá²⁰ y Noruega²¹, se compararon las tasas de mortalidad por CI en provincias costeras frente a provincias interiores. En ambos casos, la mortalidad cardiovascular fue superior en las provincias costeras que, a su vez, presentaban un mayor consumo de pescado.

Información dietética más detallada y estandarizada de diferentes países fue aportada por el estudio "Seven Countries", en el que mediante un diseño ecológico se investigó la relación entre dieta y CI²². En este estudio, en el que se siguieron 16 cohortes en siete países de todo el mundo, se disponía para cada individuo de información detallada sobre los factores de riesgo cardiovascular y la dieta al comienzo del seguimiento. En un análisis de tipo

Tabla 1. Características principales de los estudios observacionales analíticos en los que se relaciona el consumo de pescado con la mortalidad coronaria

Autor	Año	País	Cohorte	N	Seguimiento (años)	Edad (años)	% varones	Valoración dietética	% consumo de pescado=0
Kromhout et al ²⁸	1985	Holanda	Zutphen	852	20	40-59	100	Historia dietética	18,7
Shekelle et al ²⁹	1985	EEUU (Illinois)	Western Electric	1.931	25	40-55	100	Historia dietética	10,6
Vollset et al ³⁰	1985	Noruega		11000	14	ND	100	Encuesta dietética postal	5,8
Curb et al ³¹	1985	EEUU (Hawaii)	Honolulu Heart Program	7.615	12	ND	100	Recuerdo 24 h	55,5
Norell et al ³²	1986	Suecia		10.966	14	ND	ND	Cuestionario auto-administrado	ND
Lapidus et al ³³	1986	Suecia		1.361	12	38-60	0	Recuerdo 24 h	ND
Dolecek et al ³⁴	1991	EEUU (Multicéntrico)	MRFIT (Grupo control)	6.258	7,5	35-57	100	Recuerdo 24 h	20,9

ND= No disponible.

ecológico utilizando todas las cohortes (mortalidad frente a consumo medio en cada cohorte), sólo apareció una débil y no significativa correlación inversa entre consumo de pescado y mortalidad cardiovascular.

Dadas las limitaciones de los estudios ecológicos, la mejor evidencia disponible sobre el efecto del consumo de pescado y mortalidad cardiovascular en la población general procede de estudios epidemiológicos analíticos. En el presente trabajo, se ha realizado un meta-análisis²³⁻²⁵ de los datos disponibles de los estudios observacionales publicados sobre este tema. Los resultados de estos estudios son particularmente importantes, dada la baja probabilidad de que se realice un ensayo clínico para evaluar el efecto del consumo de pescado sobre la mortalidad cardiovascular en la población general, y dado que las conclusiones del único ensayo clínico realizado en pacientes que se han recuperado de un infarto de miocardio²⁶ no son necesariamente aplicables a la población general.

El presente estudio, por tanto, describe e integra los resultados obtenidos en los estudios observacionales analítico que han valorado la relación entre consumo de pescado y mortalidad por CI en individuos sin manifestaciones previas de cardiopatía.

Material y métodos

Identificación y selección de los estudios

Se ha intentado localizar todos los estudios publicados sobre consumo de pescado y mortalidad cardiovascular en población general mediante una revisión de la literatura, utilizando una base informatizada de datos bibliográficos en disco com-

pacto (Medline²⁷), desde enero de 1974 hasta noviembre de 1992. Los descriptores empleados fueron "(fish or fishes or fish oils or dietary habits) and (cardiovascular disease or mortality)". Esta estrategia se ha complementado con la revisión de las referencias de los artículos obtenidos y la consulta directa a autores que trabajan en el tema.

Se han encontrado siete estudios publicados²⁸⁻³⁴, de los cuales tan sólo cinco^{28-31,34} presentaban los resultados de la asociación del consumo de pescado con la CI con el suficiente detalle como para extraer medidas de efecto potencialmente incomparables en un meta-análisis. Estos cinco estudios presentaban información dosis-respuesta de la asociación entre consumo de pescado y mortalidad coronaria. Los resultados de la asociación de consumo de pescado con otras variables de valoración (infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular y mortalidad total) no aparecían uniformemente en los estudios, por lo que éstas no se han considerado en el meta-análisis formal.

Todos los estudios localizados correspondieron a análisis secundarios de estudios de cohorte cuyos resultados principales fueron publicados con anterioridad. No se localizó ningún estudio de casos y controles, ni ningún ensayo clínico de prevención primaria. Las características principales y los resultados de cada uno de estos estudios aparecen en las tablas 1 y 2.

De los dos estudios excluidos del análisis, en uno de ellos³², no se cuantifica el consumo de pescado, sino que se agrupa en categorías ordinales (bajo, medio y alto) sin nivel de referencia libre de exposición (en la categoría de consumo bajo se incluyen participantes que no consumen pescado y participantes de bajo consumo). En este estudio se encontró una discreta reducción en la incidencia de CI en el grupo de consumo alto de pescado comparado con el de consumo bajo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El segundo estudio

Tabla 2. Resultados de los estudios en los que se relaciona el consumo de pescado con la mortalidad coronaria*

Autor	Mortalidad total		Mortalidad coronaria		Factores de ajuste	
Kromhout et al ²⁸	ND			Consumo (g/día)	RR	Edad, tensión arterial, colesterol sérico total, consumo de cigarrillos, pliegue cutáneo subescapular, actividad física, ingesta calórica, ingesta de colesterol, régimen dietético, ocupación.
				0	1,00	
				1-14	0,64	
				15-29	0,56	
				30-44	0,36	
		≥45	0,39			
Shekelle et al ²⁹	Consumo (g/día)		Consumo (g/día)		Edad, tensión arterial, colesterol sérico total, consumo de cigarrillos, índice de masa corporal, diabetes, anomalías ECG, ingesta calórica, ingesta de alcohol, ingesta de colesterol, saturación de la grasa dietética, educación.	
	RR		RR			
	0		0			
	1-17		1-17			
	0,94		0,91			
18-34		18-34				
0,84		0,76				
>35		>35				
0,85		0,63				
b=-0,0075		b=-0,0133				
EE (b)=0,0031		EE (b)=0,0046				
Vollset et al ³⁰	Consumo (raciones/mes)		Consumo (raciones/mes)		Edad, hábito tabáquico, región geográfica, grado de urbanización.	
	SMR		SMR			
	0-4		0-4			
	1,03		0,88			
	5-9		5-9			
	1,07		1,09			
	10-14		10-14			
0,95		0,96				
15-19		15-19				
1,01		0,97				
20-24		20-24				
1,00		1,08				
≥25		≥25				
1,00		0,93				
Curb et al ³¹	ND			Consumo (onzas/día)	RR	Edad.
				0	1,00	
				1-2	0,69	
				3-4	1,11	
				5-6	0,84	
				>6	0,92	
Norell et al ³²	ND			Consumo	RR	Sexo, hábito tabáquico, Índice de masa corporal, estado civil, región geográfica, grado de urbanización, historia de hipertensión.
				Bajo	1,00	
				Moderado	0,94	
				Alto	0,85	
Lapidus et al ³³	ND	Comentan ausencia de efecto				
Dolecek et al ³⁴	Consumo (g ω3/día)		Consumo (g ω3/día)		Edad, raza, hábito tabáquico, tensión arterial, colesterol HDL y LDL.	
	RR		RR			
	0,000		0,000			
	1,00		1,00			
	0,009		0,009			
	1,09		1,08			
	0,046		0,046			
1,02		0,91				
0,153		0,153				
0,85		0,88				
0,664		0,664				
0,76		0,60				
b=-0,1826		b=-0,2877				
EE (b)=0,0711		EE (b)=0,1183				

* En esta tabla se presentan los resultados tal y como aparecen en los artículos originales.

ND= No disponible.

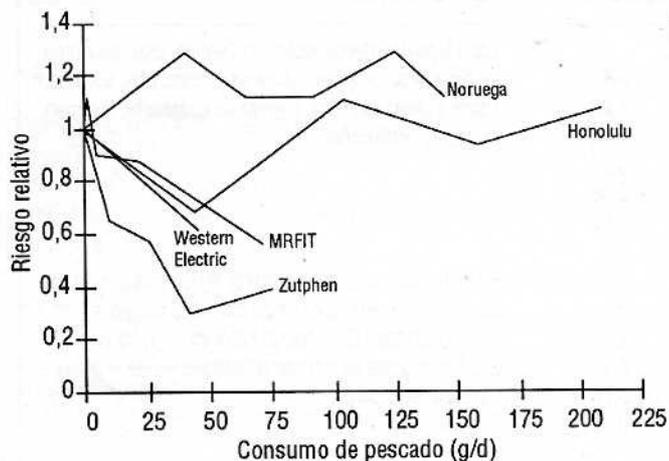
RR= Riesgo relativo, ajustado por los factores que se indican en la cuarta columna.

b= Coeficiente de regresión de Cox.

EE (b)= Error estándar del coeficiente de regresión de Cox.

SMR= Razón estandarizada de mortalidad.

Figura 1. Riesgo relativo de mortalidad coronaria según consumo de pescado para los distintos estudios



del que no se pueden extraer medidas de efecto corresponden al análisis de las hábitos dietéticos de un grupo de 1.361 mujeres suecas seguidas durante un período de 12 años³³. En cuanto al tema objeto de nuestro interés, tan sólo se indica en la discusión que no se encontró relación entre el consumo de pescado y la mortalidad o los factores de riesgos cardiovasculares.

Las diferencias en los distintos estudios en cuanto a seguimiento, metodología dietética, características de los participantes, país de realización del estudio y hábitos dietéticos de los participantes, no parecen ser lo suficientemente importantes, *a priori*, como para desaconsejar la combinación de los distintos resultados.

Extracción de los datos a partir de los artículos publicados

De cada estudio se ha obtenido del efecto del consumo de pescado sobre la incidencia de mortalidad por CI en forma de logaritmo neperiano de riesgo relativo (lnRR) asociado con un aumento del consumo de pescado de un gramo por día. En aquellos estudios en los que no aparecía directamente este coeficiente, calculado a partir de una regresión de Cox con los datos originales, se procedió a calcular, a partir de los riesgos relativos ajustados de cada cuantil, un coeficiente similar al que se hubiera obtenido en un modelo de regresión logística de los datos. Ambos coeficientes tienen la misma interpretación y, en enfermedades de baja tasa de incidencia y con una baja proporción de observaciones censuradas, es posible comprobar que son numéricamente similares²³.

En aquellos estudios en los que no aparecía el consumo medio de pescado de cada categoría, se

tomó como consumo promedio el valor medio de intervalo de clase correspondiente. Para incorporar al meta-análisis los resultados del MRFIT se asumió que 100 g de pescado contienen 1 g de AG ω -3¹². La obtención de los coeficientes a partir de los resultados en cada cuantil se realizó mediante una regresión lineal ponderada de los lnRR de cada nivel de exposición frente al consumo promedio de pescado en dicho nivel, forzando el coeficiente del nivel de referencia a ser 0 (regresión a través del origen). El factor de ponderación de cada categoría fue el inverso de la varianza estimada del lnRR para ese nivel. Con objeto de considerar la correlación de los estimadores de efecto de cada nivel de exposición en los distintos estudios individuales, se corrigieron los coeficientes obtenidos en cada estudio y su error estándar según el método de Greenland y Longneker³⁵.

Combinación de los estudios y síntesis de los resultados

El estimador de efecto global, que sintetiza los diferentes estudios, fue obtenido como la media ponderada de los estimadores individuales de los cinco estudios²³. El factor de ponderación empleado fue el inverso de la varianza estimada coeficiente. Como estadístico indicador de las diferencias entre los estimadores de cada estudio se empleó una χ^2 de heterogeneidad con cuatro grados de libertad (número de estudios menos uno). Asimismo, los resultados se volvieron a combinar asumiendo un modelo de efectos aleatorios para los lnRR^{36,37}, en el que se incorpora un componente inter-estudio en la varianza estimada.

La significación estadística de los estimadores combinados se calculó contrastando el cociente entre el lnRR y su error estándar con los percentiles de la distribución normal estandarizada. Adicionalmente, se presentan estimadores de los riesgos relativos asociados con el consumo de 30 g/d de pescado comparados con no consumo. Todos los valores de P presentados son bilaterales. Las rutinas utilizadas para el cálculo de los estimadores se programaron en GAUSS (versión 3.0)³⁸.

Resultados

Los cinco estudios combinados en este meta-análisis representan un seguimiento de 27.565 personas, todos ellos varones, totalizando 1.731 casos de muertes por CI. En la figura 1 se presentan los riesgos relativos de mortalidad coronaria para

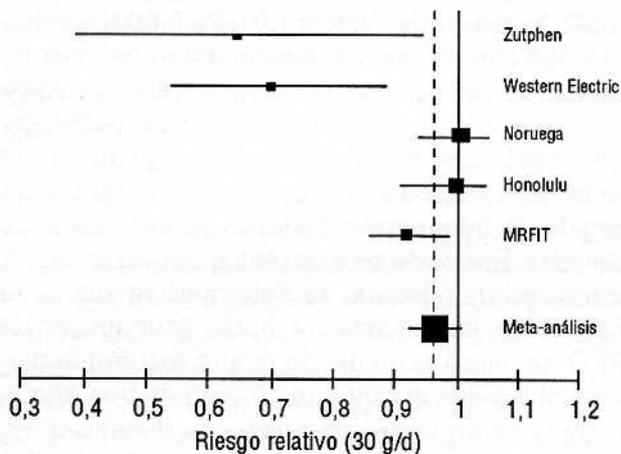
Tabla 3. Coeficientes y medidas de variación de la asociación entre consumo de pescado y mortalidad coronaria para los diferentes estudios†

Estudio	Coeficientes	Varianza	Peso	Lím inf IC*	Lím sup IC*
Zutphen	0,015952	0,0000526	18.998	-0,030172	-0,001732
Western Electric	-0,013300	0,0000211	47.259	-0,022316	-0,004284
Noruega	0,000136	0,0000010	1.007.656	-0,001816	-0,002089
Honolulu	-0,000215	0,0000014	722.531	-0,002520	-0,002091
MRFIT	-0,002877	0,0000014	713.987	-0,005197	-0,000557
Meta-análisis	-0,001196	0,0000004	2.510.670	-0,002433	-0,000041

† Los coeficientes representan el lnRR de la mortalidad coronaria para un incremento en el consumo de pescado de 1g/día.

* Límites inferior y superior del intervalo de confianza al 95%.

Figura 2. Riesgos relativos de mortalidad coronaria de consumo de 30 g/día de pescado frente a no consumo. Las barras horizontales indican intervalos de confianza al 95%. El área de los cuadrados es proporcional al peso de los estudios



cada nivel de consumo de pescado frente al consumo promedio en cada categoría. Los coeficientes correspondientes al lnRR asociado con un aumento de consumo de pescado de 1 g por día extraídos de cada estudio, su varianza estimada, el peso de cada estudio y el intervalo de confianza al 95% de cada

coeficiente aparecen en la tabla 3. El coeficiente combinado a partir de los cinco estudios es de -0,001196 (IC al 95%: -0,002433, 0,000041; P= 0,058). El valor de la χ^2 de heterogeneidad fue de 15,56 con cuatro grados de libertad (P= 0,004). Los riesgos relativos correspondientes al consumo de 30 g/día de pescado aparecen en la figura 2.

En presencia de un nivel de heterogeneidad tan significativo sin explicación aparente según las características de los estudios, se procedió complementariamente a adoptar un modelo de efectos aleatorios, incorporando la variabilidad inter-estudios. Los coeficientes para cada estudio, con sus nuevas varianzas, pesos e intervalos de confianza aparecen en la tabla 4. El nuevo coeficiente combinado según estos pesos fue de -0,002600 (IC al 95%: -0,005611, 0,000411; P=0,09). Los riesgos relativos correspondientes al consumo de 30 g/día de pescado, incorporando la heterogeneidad entre los estudios, aparecen en la figura 3.

Discusión

Existen razones fisiológicas que apoyan el posible efecto beneficioso del consumo de pescado

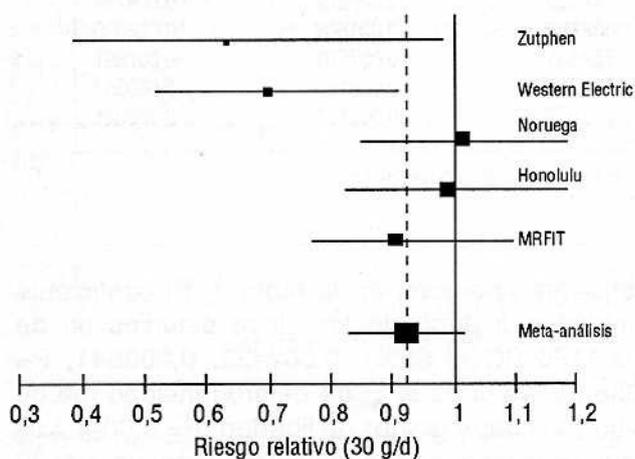
Tabla 4. Coeficientes y medidas de variación de la asociación entre consumo de pescado y mortalidad coronaria para los diferentes estudios en un modelo de efectos aleatorios†

Estudio	Coeficientes	Varianza	Peso	Lím inf IC*	Lím sup IC*
Zutphen	-0,015952	0,0000595	16.817	-0,031066	-0,000838
Western Electric	-0,013300	0,0000280	35.732	-0,023669	-0,002931
Noruega	0,000136	0,0000078	127.910	-0,005344	0,005616
Honolulu	-0,000214	0,0000082	121.809	-0,005830	0,005401
MRFIT	-0,002877	0,0000082	121.563	-0,008498	0,002744
Meta-análisis	-0,002600	0,0000024	423.836	-0,005611	0,000410

† Los coeficientes representan el lnRR de la mortalidad coronaria para un incremento en el consumo de pescado de 1g/día.

* Límites inferior y superior del intervalo de confianza al 95%.

Figura 3. Riesgos relativos de mortalidad coronaria de consumo de 30 g/día de pescado frente a no consumo, una vez incorporada la heterogeneidad entre los estudios. Las barras horizontales indican intervalos de confianza al 95%. El área de los cuadrados es proporcional al peso de los estudios



sobre la enfermedad coronaria, fundamentalmente a través de los AG ω -3. Estos ácidos grasos disminuyen la capacidad trombotógena de la sangre^{15,16} y modifican la composición de los lípidos plasmáticos (disminuyendo los niveles de triglicéridos y aumentando ligeramente los niveles de colesterol HDL en plasma)¹¹. Estos efectos aparecen rápidamente tras la administración de los ácidos grasos ω -3 y desaparecen al eliminarlos de la dieta. De todas formas, para poder hacer recomendaciones a la población general con respecto al consumo de pescado, necesitamos estimaciones de su efecto sobre variables de mortalidad y morbilidad.

Se han publicado siete estudios de cohortes²⁸⁻³⁴ analizando el efecto del consumo de pescado sobre la mortalidad por CI, de los que sólo en cinco aparecen datos suficientes como para combinarlos en un meta-análisis^{28-31,34}, y un ensayo clínico realizado en pacientes que habían sufrido previamente un infarto de miocardio²⁶. Hay que destacar el hecho de que no ha aparecido ningún estudio de casos y controles en el que se haya abordado específicamente esta cuestión. Por otro lado, es llamativo el hecho de que todos los estudios de cohorte considerados en el meta-análisis formal han incluido exclusivamente varones, lo que puede aumentar la comparabilidad inter-estudio y limitar relativamente la generalizabilidad de las conclusiones.

En este trabajo hemos integrado los resultados obtenidos en los distintos estudios observacionales analíticos (en este caso, todos ellos de cohortes) que se han publicado sobre este tema, obteniéndose una pequeña reducción en el riesgo de mortalidad por CI marginalmente significativa (RR para el con-

sumo de 30 g/día de pescado de 0,96; IC al 95% de 0,93 a 1,00; $P=0,058$).

Sin embargo, al realizar el test de homogeneidad de los resultados obtenidos en los distintos estudios, observamos una heterogeneidad estadísticamente significativa no explicada por razones fisiológicas ni por diferencias en el diseño de los estudios. Consideramos que esta heterogeneidad es debida probablemente, a pequeñas diferencias difícilmente sistematizables entre los estudios; de hecho, el valor tan elevado del estadístico de heterogeneidad ($\chi^2=15,56$ con cuatro grados de libertad, $P=0,004$) se debe principalmente a los grandes tamaños muestrales de los estudios, más que a diferencias marcadas entre los coeficientes. Por esta razón, hemos considerado que tenía sentido introducir la heterogeneidad en un modelo de efectos aleatorios. Ello no ha conllevado una variación sustancial del coeficiente combinado (RR para el consumo de 30 g/d de pescado de 0,92; IC al 95% de 0.845 a 1,01; $P=0,090$) aunque ha aumentado el nivel de incertidumbre del mismo, expresado en un aumento del tamaño del intervalo de confianza al añadir la varianza inter-estudios^{36,37}.

Al interpretar estos datos, hay que tener en cuenta la influencia que los distintos sistemas de recogida de información dietética tienen sobre los resultados. En dos de los cinco estudios utilizados^{31,34}, el consumo de pescado se determinó mediante el recuerdo de las últimas 24 horas (aunque en el MRFIT se utilizó la media de cuatro recuerdos dietéticos obtenidos durante un período de tres años); en otros dos se emplearon historias dietéticas^{28,29}, mientras que el estudio restante³⁰ no da detalles suficientes del método dietético empleado. Este problema se podría abordar en un meta-análisis, al menos, desde dos perspectivas metodológicas no excluyentes. Por un lado, los coeficientes de los estudios originales podrían corregirse según estimaciones externas de los errores de medida no diferenciales de los métodos dietéticos³⁹. Por otro, las ponderaciones de los estudios podrían establecerse en función de la calidad de la metodología aplicada. En nuestro caso, y dada la estructura de los resultados de los estudios, las correcciones de los errores de medida tenderían a incrementar la heterogeneidad de los estimadores (convertirían los coeficientes positivos en más positivos y los negativos en más negativos), lo que restaría importancia a las ponderaciones de los estudios individuales en un modelo de efectos aleatorios.

Adicionalmente, y dado que no existen criterios comúnmente aceptados de cuantificación de la calidad de la metodología dietética, la interpretación de estos análisis quedaría sujeta a un grado considerable de arbitrariedad.

Una complicación metodológica adicional consiste en la falta de uniformidad en el método de cuantificación del consumo, así como las diferencias en las covariables por las que se ajustaron los riesgos relativos. A este respecto, en dos de los estudios los resultados estaban ajustados para el consumo calórico total. Aunque podría haber controversia sobre la idoneidad del ajuste por consumo calórico total a la hora de estimar el efecto de la ingesta de pescado, en los estudios que dieron los coeficientes ajustados, éstos no eran sustancialmente diferentes de los derivados de modelos en los que no se incluyó la ingesta calórica total.

Por otra parte, en todos los estudios se considera el consumo de pescado total, no teniéndose en cuenta las diferentes clases de pescado. El contenido de ácidos grasos ω -3 en los pescados grasos es mayor que en los no grasos e incluso entre las diferentes especies existe una considerable variabilidad. Estos factores han de ser valorados a la hora de buscar un relación dosis-respuesta, y la interpretación en este caso está condicionada por las limitaciones de los estudios originales¹².

La información dietética se recogió, en todos los casos, entre 7,5 y 25 años antes que los datos de mortalidad, pudiendo la dieta de los participantes en los estudios haber sufrido variaciones en este tiempo; así por ejemplo, en Holanda, el consumo de pescado ha aumentado desde una media de 25 g/día a 40 g/d durante el tiempo de seguimiento del estudio²⁸. Todos estos factores que estamos comentando suponen fuentes de error no diferencial (dada la comparabilidad interna de los estudios), probablemente de cierta magnitud, aunque los artículos originales no ofrecen ninguna estimación de la magnitud de los errores de medida.

En una revisión reciente sobre el tema⁴⁰, en la que se dispuso prácticamente de la misma información que la disponibilidad para este meta-análisis pero en la que se describieron los resultados de los estudios en lugar de integrarlos, se obtuvo un efecto del consumo de pescado sobre la CI mucho más pronunciado. Nuestro método tiene la ventaja de combinar los resultados de los distintos estudios de una manera sistemática, aprovechando al máximo toda la información disponible.

Un punto de referencia importante a la hora de interpretar nuestros resultados es el ensayo clínico "Diet and Reinfarction Trial"²⁶, en el que 2.033 pacientes que se habían recuperado de un infarto de miocardio fueron aleatorizados, siguiendo un diseño factorial, a recibir consejo o no sobre tres intervenciones dietéticas: disminución del consumo de grasas, aumento del consumo de fibra y aumento del consumo de pescado (se recomendó a los participantes en el grupo de intervención sobre el consumo de pescado tomar un mínimo de dos porciones semanales de pescado graso, lo que supone de 200 a 400 g de consumo de pescado semanal). En este estudio, los participantes en el grupo de intervención sobre el consumo de pescado, presentaron una reducción en la mortalidad por todas las causas (aunque eran casi todas de origen cardiovascular) del 29% a los dos años de seguimiento (RR= 0,71; IC 95% de 0,54 a 0,93). Esta reducción en mortalidad era ya manifiesta a los tres meses de seguimiento, y persistió durante todo el estudio. Aunque estos resultados se basen en un solo estudio, la evidencia de que el pescado protege en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio es bastante fuerte, y nos induce a pensar que el pequeño efecto protector del consumo de pescado en la CI que hemos obtenido en nuestro meta-análisis sea real e, incluso, esté infraestimado.

Por tanto, aunque los datos de que disponemos no permiten concluir que el consumo de pescado sea un determinante importante del nivel de mortalidad por CI, los errores de medida no diferencial en la metodología dietética y los resultados del ensayo clínico nos hacen sospechar que el consumo de pescado puede tener un pequeño papel en la reducción del riesgo coronario.

De cualquier forma, la principal limitación de nuestro meta-análisis parece ser la escasa disponibilidad de datos publicados sobre el tema comparado con la información potencialmente disponible. Así, por ejemplo, de las 16 cohortes del estudio "Seven Countries"²² sólo se han publicado los resultados en dos de ellas (Zutphen y Western Electric). Creemos que este meta-análisis debería servir, principalmente, para promover la publicación de los datos disponibles y fomentar nuevas investigaciones que aborden esta importante cuestión.

Bibliografía

1. Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE (dir). *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods*. Orlando, FL: Academic Press, 1986.
2. Kinsella JE (dir). *Seafoods and fish oils in human health and disease*. New York: Dekker, 1987.
3. Lees RS, Karel M (dir). *Omega-3 fatty acids in health and disease*. New York: Dekker, 1990.
4. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117-9.
5. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in North Western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1990; 33: 2657-61.
6. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. En: Draper HH (ed). *Adv in Nutrition Research, Volume 3*. New York: Plenum Press 1980; 1-22.

7. Hirai A, Hamazaki T, Terano T, et al. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980; 2: 1132-3.
8. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al. Eicosapolyenoic acid serum lipids of Japanese Islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1982; 28: 441-53.
9. Pfeiffer JJ, Janssen F, Muesing R, Lundberg WO. The lipid depressant activities of whole fish and their components oils. *J Am Oil Chem Soc* 1962; 39: 292-6.
10. Imachi K, Michaels GD, Gunning B, Grasso G, Fukayama G, Kinsell L. Studies with the use of fish oil fractions in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1963; 13: 158-68.
11. Harris SW. Fish oils and plasma lipids and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-801.
12. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438-63.
13. Needleman P, Raz A, Minkes MS, Ferrendeli JA, Sprecher H. Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 944-8.
14. von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids: a comprehensive strategy. *Ann Intern Med* 1988; 107: 890-9.
15. Siess W, Scherer B, Bohlig B, Roth P, Kurzmann I, Weber PC. Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980; 1: 1441-4.
16. Knapp HR, Reilly IAG, Alessandrini P, FitzGerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 938-42.
17. Knapp HR, FitzGerald GA. The antihypertensive effects of fish oils. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320: 1037-43.
18. Bonna KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromso Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
19. Crombie K, McLoone P, Smith WCS, Thompson M, Tunstall Pedoe H. International differences in coronary heart disease mortality and consumption of fish and other foodstuffs. *Eur Heart J* 1987; 8: 560-3.
20. Hunter DJ, Kazda J, Chockalingan A, Fodor JG. Fish consumption and cardiovascular mortality in Canada: an inter-regional comparison. *Am J Prev Med* 1988; 4: 5-10.
21. Simonsen T, Vårtun Å, Lyngmo V, Nordoy A. Coronary heart disease, serum lipids platelets and dietary fish in two communities in Northern Norway. *Acta Med Scand* 1987; 222: 237-45.
22. Keys A. *Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
23. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiology literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.
24. Delgado M, Sillero M, Gálvez R. Metaanálisis en epidemiología. I. Características generales. *Gac Sanit* 1991; 5: 265-72.
25. Delgado M, Sillero M, Gálvez R. Metaanálisis en epidemiología. II. Métodos cuantitativos. *Gac Sanit* 1992; 6: 30-9.
26. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, 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.
27. Cambridge Scientific Abstracts. *Mediline. CD-ROM reference manual*. Bethesda MD; Cambridge Scientific Abstracts, 1991.
28. 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.
29. Shekelle RB, Missell L, Paul O, Shryock AM, Stamler J. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Carta). *N Engl J Med* 1985; 313: 820.
30. Vollset SE, Heuch I, Bjelke E. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Carta). *N Engl J Med* 1985; 313: 820-1.
31. Curb JD, Reed DW. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Carta). *N Engl J Med* 1985; 313: 821-2.
32. Norell S, Ahlbom A, Feychting M. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (Carta). *Br Med J* 1986; 293: 426.
33. Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C, Bosaeus I. Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 444-8.
34. Dolecek I, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). En: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM (dir). *Health effects of w-3 polyunsaturated fatty acids in seafoods*. *World Rev Nutr Diet*. Basel: Karger, 1991; 66: 205-16.
35. Greenland S, Longnecker P. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1301-9.
36. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
37. Bailey KR. Inter-study differences: how should they influence the interpretation and analysis of results? *Statist Med* 1987; 6: 351-8.
38. Aptech Systems, Inc. *The GAUSS system version 3.0*. Maple Valley, WA: Aptech Systems, 1992.
39. Willett WC. *Nutritional epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press, 1990.
40. Kromhout D. n-3 fatty acids and coronary heart disease: epidemiology from Eskimos to Western populations. *J Int Med* 1989; 225(1): 47-51.

