

ACIDO EICOSAPENTAENOICO Y ARTERIOESCLEROSIS

Efecto de la suplementación dietética con ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 sobre el tiempo de sangría y el perfil lipídico en pacientes hiperlipidémicos. Clínica León XIII ISS. Medellín. 1989-1990

O. Zuluaga O. *, F. Tirado V. **, M.I. Tirado B. ***

PALABRAS CLAVES: *Acido Eicosapentaenoico; función plaquetaria; lípidos, ácidos grasos Omega-3; aceites de pescado y dieta; EVA: Enfermedad vascular aterosclerótica.*

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo experimental (ensayo clínico) para lo cual se estudiaron cambios en tiempo de sangría y perfil lipídico en dos grupos de personas con alto índice aterogénico (Colesterol total/C-HDL) mayor de 6.0 en hombres y de 5.0 en mujeres. Un primer grupo llamado "CASOS" o "A", tomó 2.1 gms diarios de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (AGPI-03) durante seis semanas: 1.260 mgms de EPA y 840 mgms de DHA. el segundo grupo llamado "CONTROLES" o "B" tomó placebo durante seis semanas. El grupo "A", compuesto por 65 personas (31 a 52 años; 41 hombres y 24 mujeres). El grupo "B" integrado por 25 personas (37 a 64 años; 22 hombres y 3 mujeres); todos de condiciones semejantes en edad, riesgo y hábitos alimenticios. A todos se les hizo colesterol total, C-HDL, índice de Castelli, C-LDL, C-VLDL, triglicéridos, tiempo de sangría y fibrinógeno. Se tomó muestra previa de sangre; un primer control a las seis semanas de estar tomando el

EPA y un segundo control a las dos semanas de haberlo suprimido.

En los "CASOS", el tiempo de sangría se prolongó + 17% y los triglicéridos descendieron -30%. Las modificaciones en colesterol total e índice aterogénico no fueron tan significativas pero en todo caso benéficas. Así mismo se observó en este mismo grupo "A", tendencia a disminuir las cifras de presión arterial, especialmente cuando éstas eran altas. En los controles la variación no fue tan significativa. Los resultados confirman los efectos protectores del EPA en la prevención y manejo de la enfermedad vascular aterosclerótica (EVA), reportados en la literatura médica mundial. Muy probablemente las alteraciones descritas en tiempo de sangría y perfil lipídico sean más ostensibles si se usan mayores dosis de EPA y por mayor tiempo.

Tanto los "CASOS" como los "CONTROLES" eran pacientes de la Clínica León XIII, durante el período 1989-1990.

ABSTRACT

To realize a study of experimental type (essay clinic) for which study the therapeutic effects of eicosapentaenoic acid on bleeding time and lipidic profile were compared in two groups of patients with high atherogenic index (over 6:0 in men and 5:0 in women). "Group A" comprised 41 men and 24 women aged from 31 to 62 years. The "Group B" was a control group of 22 men and 3 women, aged from 37

* Dr. Orlando Zuluaga O.
Médico Internista Clínica León XIII-ISS

** Dr. Fernando Tirado V.
Médico Epidemiólogo Clínica León XIII-ISS

*** María Isabel Tirado B.
Estudiante X Semestre Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín - Colombia

to 64 years. The two groups were considered to have similar socioeconomic level and similar feeding habits.

The patients of "Group A" received 2.1 grms daily of polyunsaturated fatty acids (Omega 3) for six weeks (1.260 mgs EPA and 840 mgs DHA), while those of "Group B" were given a placebo for the same period of time.

The following tests were performed on each patient at the beginning of the study and immediately after administration of the last dose of the fatty acid or the placebo: Bleeding time, total cholesterol, castelli index, C-LDL, CVLDL, triglycerides, and fibrinogen in the blood.

The results showed in "Group A" that the bleeding time was increased 17% and that the amount of triglycerides descended 30% after the administration of the drug. The changes in total cholesterol and atherogenic index were not significant but improved in majority. In the control group there were not changes.

Incidentally, it was noticed a decrease in the blood pressure in patients of "Group A", specially in patients with high blood pressure.

This results point to the protective effects of EPA against the atherosclerotic vascular disease (AVD) as previously reported.

So much the "Case" as to the "Controls" were patients for Clinic Leon XIII during the period 1989-1990.

KEY WORDS: Eicosapentaenoic Acid; platelet function; lipids; N-3 fatty acids; fish oil and diet; AVD; atherosclerotic vascular disease.

INTRODUCCION

La Enfermedad Vascular Aterosclerótica (EVA), coronaria y cerebral es la primera causa de muerte en población mayor de 15 años en Estados Unidos (1,2). Desde hace muchos años se conoce el efecto aterogénico de las dietas ricas en ácidos grasos saturados y colesterol. Pero solamente en los cinco últimos años fue aceptada ampliamente la hiperlipidemia como un factor de riesgo para enfermedad cardíaca aterosclerótica (3,4,5,6). Los mecanismos implicados en estos procesos están muy estu-

diados; con mayor enfoque en la actividad plaquetaria, la pared vascular, el balance de prostaglandinas entre ambas y el metabolismo general de los lípidos. Tales mecanismos incluyen la adherencia y migración de los monocitos; el daño endotelial; la agresión plaquetaria con liberación de distintas sustancias como factor de crecimiento, factor tumoral de necrosis, interleukinas, etc.; acumulación de lípidos y la presencia de macrógrafos. Las prostaglandinas juegan un papel muy importante en estos mecanismos (7,8,9). Si modulamos y modificamos su participación en la aterogénesis, ello significa que podemos intervenir en la iniciación, en el desarrollo y en la regresión de la misma (10).

Los Omega 3 (también llamados N-3) son ácidos grasos poliinsaturados en los cuales el último enlace doble está colocado entre el tercero y cuarto átomos de carbono, a partir del grupo carboxilo terminal. Múltiples estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales apoyan el papel benéfico de los ácidos Omega 3 en la prevención de la aterosclerosis, merced a sus acciones sobre los lípidos, sobre las plaquetas, monocitos, polinucleares y macrógrafos. Estos ácidos son escasos en la dieta occidental corriente y en cambio forman parte importante en la alimentación a base de pescados en regiones bañadas por aguas marinas frías (11). Los estudios epidemiológicos realizados en esquimales (12,13), japoneses (14), holandeses (15), lo mismo que en el de la Western Electric Company (16) demostraron que una ingesta alta en ácidos grasos N-3 (Omega 3) se correlaciona con baja incidencia de enfermedad cardiovascular y enfermedades inflamatorias tales como el asma, además de la diabetes tipo I (13). Se ha podido conocer en humanos la modificación de la composición de ácidos grasos en la membrana plaquetaria y de la formación de eicosanoides, gracias a la suplementación dietética con AG-N3 (17,18). También se comprobó que estos ácidos son capaces de suprimir la síntesis de interleukina I y factor tumoral de necrosis (19) e inhibir la vía de la lipoxigenasa en los neutrófilos y monocitos, interfiriendo así las funciones relacionadas con el leucotrieno B4 (20,21). En voluntarios sanos y en pacientes con asma (22) la suplementación con AGP1-03 resulta en una disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos. En estudios clínicos esta misma suplementación con AG-N3 condujo a una mejoría en pacientes con artritis reumatoidea (23) y psoriasis (24). Phillipson *et al* (25), redujeron ostensiblemente los niveles de colesterol (entre 27 y 45%) y de triglicéridos (entre 64 y 79%) en pacientes con hiperlipidemia tipo IIB y V, tratados con aceite de pescado marino. De otro lado utilizando cerdos

hipercolesterolémicas y Ateroscleróticas como modelos experimentales, se pudo concluir que los ácidos grasos Omega 3 retardan el desarrollo de la aterosclerosis coronaria, a través de cambios en el metabolismo de las prostaglandinas (10), de aumento en la liberación del factor de relajación dependiente del endotelio y por mayor relajación del músculo liso coronario en respuesta a dicho factor (26). Fueron descritos resultados antiateromatosos convincentes obtenidos por varios investigadores, así: Coronarias de cerdos hipercolesterolémicos (10,26), en injertos venosos autólogos de perros, evitándose la hiperplasia de la íntima (27) y en aortas de primates (28). La cantidad de necrosis miocárdica o cerebral debido a la ligadura de coronarias o carótidas fue menor en ratas y en perros alimentados con aceites de pescado marino (29,30, 31, 18). Estos últimos experimentos apuntan hacia un papel más dinámico en la protección de los AG-03 contra el infarto del miocardio y la trombosis cerebral.

El presente estudio evaluó el uso del EPA para el control y tratamiento de los desórdenes lípidos; tratando de establecer si es posible ofrecer a la comunidad alternativas terapéuticas más asequibles, menos costosas y riesgosas a fin de disminuir la EVA bajo las siguientes hipótesis: EL EPA tiene efectos hipolipemiantes y modifica favorablemente los factores de coagulación sanguínea.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio experimental midiendo el tiempo de sangría y perfil lipídico en personas con índice aterogénico mayor de 5.0 en hombres y 6.0 en mujeres, separados en dos grupos en forma aleatoria y doble ciego. Un primer grupo de 65 pacientes (41 hombres y 24 mujeres) y con 51 años de edad promedio llamado "A" o "CASOS", el cual tomo 2.1 gms diarios de ácidos grasos poliinsaturados de la serie Omega 3 (AGPI-03), durante seis semanas; y un segundo grupo de 25 pacientes (22 hombres y 3 mujeres), llamado "B" o "CONTROLES", el cual tomó placebo por igual tiempo (edad promedio 50). La mayoría de ellos había sufrido antiguo infarto del miocardio (IM) y/o apoplejía isquémica (AI), y asistía al programa de rehabilitación cardíaca del I.S.S., Clínica León XIII durante el período 1989-1990.

Fueron excluidos los pacientes diabéticos, los que hubieran sufrido IM o AI en los dos últimos meses, y los que usaban anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, reguladores prostaglandínicos como Aspirina, Dipiridamol, Ac. mefenámico, AINE e hipolipemiantes.

Fueron admitidos pacientes que tomaban otras drogas necesarias para su manejo médico y sin efecto tan directo o inmediato en la coagulación o en el perfil lipídico, inhibidores de la ECA, betabloqueadores, otros normotensores, diuréticos, digitálicos y anticonvulsivantes. Todas las personas continuaron sus hábitos higiénicos, alimenticios y tóxicos. La asignación de los pacientes a un grupo u otro se hizo en forma aleatoria por el sistema doble ciego. Se rotularon "A" los frascos que contenían EPA y "B" los que contenían las cápsulas de placebo. El aspecto físico de dichas cápsulas era idéntico; las cápsulas "A" contenían 700 mgms de AGPI-03, de los cuales 60% era EPA y 40% era DHA. Las cápsulas "B" eran de contenido inerte, sin actividad farmacológica intrínseca por estar compuesta de gelatina blanda únicamente.

Las muestras de sangre se tomaron luego de 12 a 14 horas de ayuno, siguiendo las recomendaciones standar tanto para la toma misma, como en el procesamiento para conocer los niveles séricos de colesterol total CT, LDL, HDL, VLDL, triglicéridos y tiempo de sangría por la técnica SIMPLATE. A 45 de los pacientes se les hizo mediciones de fibrinógeno. A cada paciente se le tomó una muestra antes de iniciar el ensayo o "PREVIA"; otra a las seis semanas de estar tomando "la droga" o PRIMER CONTROL, y una última, dos semanas después de haberla suprimido, o SEGUNDO CONTROL.

Se hizo tarjeta individual para cada paciente, en la cual se registraron los signos vitales, talla y peso, enfermedad subyacente (cardíaca o cerebral), hábitos, dirección domiciliaria y teléfono.

Semanalmente se constataba que estuvieran tomando el EPA tres veces al día, que no tomaran agentes antiplaquetarios ni hipolipemiantes y que no estuvieran en ese momento sufriendo enfermedad cardiovascular aguda.

De todos los individuos seleccionados fue necesario eliminar cinco en el grupo de "CASOS" y dos en el grupo de "CONTROLES". Uno de ellos, médico, por perfil lipídico muy patológico, distorsionante del patrón global. (Este necesitó posteriormente revascularización coronaria por angina inestable). Otro se excluyó por muerte (nuevo infarto); otro por hipertrigliceridemia endógena familiar, con cifras de triglicéridos mayores de 2.500 mgms/dl las cuales creaban un desfase en el análisis de conjunto; los otros cuatro se excluyeron por toma regular del suplemento EPA.

Previamente a la iniciación del estudio, se llevó a cabo una reunión en la cual participaron los investi-

gadores con todas las personas involucradas en el mismo. Por medios audiovisuales se les ilustró sobre la naturaleza de EPA, sus características como suplemento alimenticio y sobre el objetivo de la investigación. Aceptaron gustosamente participar en ella y firmaron tal aceptación ciñéndose así a los requisitos de la Asamblea Mundial para la Investigación Médica, de la Declaración de Helsinki (1964), su revisión en Tokio (1975) y en Venecia (1983).

El estudio contó con la aprobación de las directivas médicas del I.S.S., incluyendo la División de Servicios de Apoyo y Química Farmacéutica de la Clínica León XIII.

Se utilizaron las siguientes técnicas de laboratorio:

Tiempo de sangría (T.S.): Estandarizado por el método SIMPLATE el cual emplea un dispositivo mecánico para hacer una incisión uniforme en el antebrazo, de 6 mm de longitud por 1 mm de profundidad, 30 segundos después de colocar un tensiómetro en el mismo brazo, a una presión de 40 mm de mercurio.(32).

Colesterol total (CT): Medición enzimática por el método CHODPAP. El colesterol y sus ésteres se liberan de las lipoproteínas mediante detergentes. Los ésteres se hidrolizan por medio de la hidrolasa de colesterol. Como consecuencia de la oxidación enzimática producida por el colesterol oxidasa, hay formación de H₂O₂, la cual reacciona en presencia de peroxidasa con 4 aminoantipirina y fenol.

Por copulación oxidante se forma quinono-imina de color rojo.

Colesterol HDL: Método CHOD-PAP. Las VDL y LDL se precipitan específicamente y son eliminadas por centrifugación. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) permanecen disueltas en el sobrenadante donde se determinan fotométricamente.

Triglicéridos: Por el método GPO-PAP, test colorimétrico, completamente enzimático.

Colesterol VLDL: Se dividieron los triglicéridos por 5, cuando sus cifras sean menores a 500.

Colesterol LDL: Se aplicó la fórmula de Friedwald, consistente en restar del colesterol total la suma de HDL más VLDL.

Fibrinógeno: El cual se hizo por el método colorimétrico, mezclando el plasma del paciente con reactivo de Partenjev, compuesto de sulfato de amonio, cloruro de sodio y agua.

Se hizo control de calidad para todos los métodos con muestras de control Gifford debidamente nume-

radas, con registro estadístico de coeficientes de variación y variación estándar.

A los resultados se les calculó la media y la desviación típica; las diferencias entre los dos grupos se analizaron mediante la distribución *t* de Student para muestras independientes, utilizando el paquete TADPOLE.

Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando sólo se puede explicar por el azar 5 veces o menos en 100 (P menor de 0.05).

RESULTADOS

El grupo que recibió EPA durante 6 semanas estuvo compuesto por 65 pacientes, 41 hombres y 24 mujeres, con un promedio de 51 años y una DS más o menos 12 años.

Recibieron el placebo 25 pacientes, 22 hombres y 3 mujeres, con una DS de más o menos 14 y un promedio de edad de 50 años. Tanto en el grupo de casos como en el de controles había obreros, empleados, oficinistas y trabajadores independientes.

El peso promedio fue de 71 kilos en hombres (DS 6.5); 67 kilos en mujeres (DS 5.3), durante el tiempo de ensayo no hubo variaciones significativas.

T. de sangría, en el grupo "A" el tiempo de sangría en segundos (TS) aumentó 17% en el primer control y 8% en el segundo control. En el grupo "B" fue menor ese aumento: 9% para el primer control y 8% para el segundo. (Gráficos 1,2)

GRAFICO 1

TIEMPO DE SANGRIA PROMEDIO EN LAS TRES MUESTRAS SEGUN GRUPO "EPA Y ARTERIOESCLEROSIS".
CLINICA LEON XIII • ISS • 1989 • 1990

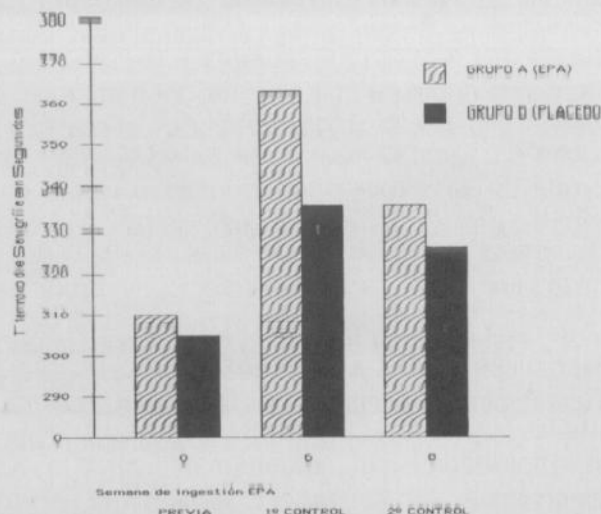
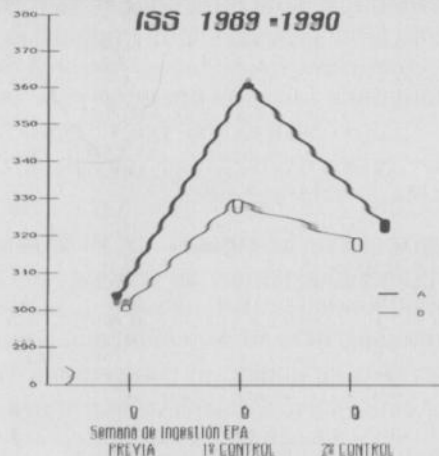


GRAFICO 2

TIEMPO DE SANGRIA PROMEDIO EN LAS TRES MUESTRAS SEGUN GRUPO "EPA V ARTERIOESCLEROSIS" CLINICA LEON XIII - ISS 1989 - 1990



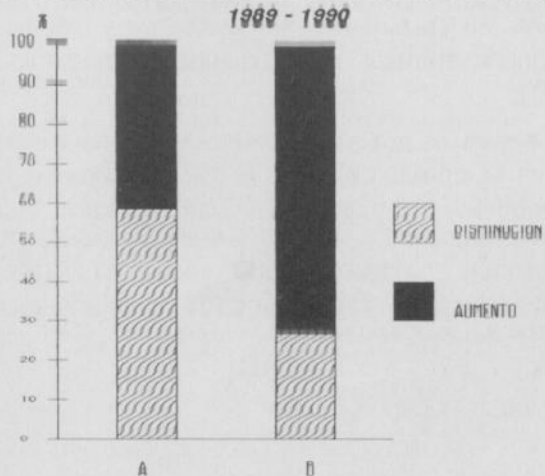
Dicho tiempo de sangría aumentó en el 80% de los pacientes del grupo "CASOS" el primer control y en 54% de los pacientes en el grupo "PLACEBO"; todavía en el segundo control, se mantenía más prolongado en el grupo "A" que en el "B".

Colesterol Total: En el grupo "A" disminuyó 5% en el primer control y 1.5% en el segundo control. En el grupo "B" por el contrario aumentó 1.5% en el primer control y 3.5% en el segundo control.

Dicho colesterol total disminuyó en el 56% de los pacientes del grupo "CASOS" en el primer control y en 26% de los pacientes del grupo placebo (Ver gráfico 3).

GRAFICO 3

VARIACION DEL COLESTEROL AL PRIMER CONTROL "EPA Y ARTERIOESCLEROSIS", CLINICA LEON XIII - ISS 1989 - 1990



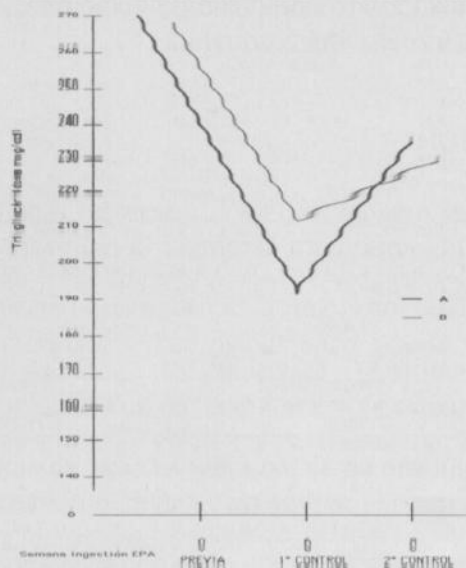
*SEGUN NUMERO DE PERSONAS

A= GRUPO (EPA)
B= GRUPO (PLACEBO)

Triglicéridos: En el grupo "A" disminuyeron 30% en el primer control y 15% en el segundo control. En el grupo "B" ese descenso fue mucho menor; 20% al primer control y 17% al segundo control. (gráficos 4,5). Tales triglicéridos disminuyeron en el 88% de los pacientes del grupo "CASOS" en el primer control y en 59% de los pacientes del grupo Placebo o "B".

GRAFICO 4

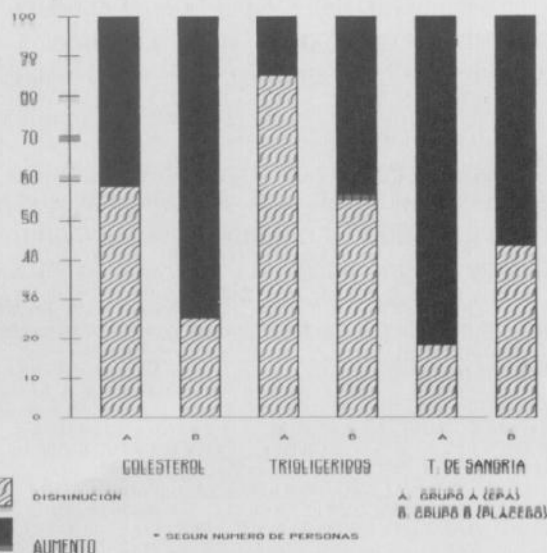
VARIACION DE LOS TRIGLICERIDOS SEGUN GRUPO "EPA V ARTERIOESCLEROSIS". CLINICA LEON XIII - ISS - 1989 - 1990



P= 0.01 para 1º control
P= 0.05 para 2º control

GRAFICO 5

PORCENTAJE DE VARIACION DE COLESTEROL, TRIGLICERIDOS Y T. DE SANGRIA AL PRIMER CONTROL "EPA V ARTERIOESCLEROSIS". CLINICA LEON XIII - ISS 1989 - 1990



Disminución
Aumento

* SEGUN NUMERO DE PERSONAS

A= GRUPO A (EPA)
B= GRUPO B (PLACEBO)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en HDL, LDL, índice CT/HDL y fibrinógeno.

Los registros de presión arterial mostraron una definida tendencia a la disminución tanto en la máxima como en la mínima al momento del primer control de los pacientes que tomaron el EPA en contraste con los del grupo "B" que no mostraron variación consistente. No se presentaron efectos secundarios atribuibles al suplemento utilizado; únicamente un 3% de los pacientes del grupo "A" refirió inquietud por el sabor a pescado unos instantes luego de la ingesta; esto fue comprendido por tales pacientes y no los hizo retirar del programa.

DISCUSION

Los esfuerzos, tanto para prevenir la aparición y progresión, como para favorecer la regresión de la aterosclerosis, han estado encaminados a eliminar y a modificar los factores de riesgo que la producen de acuerdo con los estudios epidemiológicos y de intervención (1,5). La hiperlipidemia es uno de los factores conocidos controlables que favorecen la aparición y progresión de la patología aterosclerótica (2). Así mismo es de los más difíciles de controlar debido a que las drogas disponibles a menudo son poco eficaces, costosas, de uso prolongado y pueden producir efectos colaterales no deseables. Por otra parte las modificaciones de los hábitos dietéticos son difícil de obtener; para que sean útiles, deben ser rigurosos y permanentes (4). Por fortuna, sin que se produzcan modificaciones demasiado drásticas en los hábitos alimentarios, la introducción en la dieta de aceites de pescado que contengan EPA en cantidad adecuada, se refleja en disminución de los TG y aumento del T de S lo cual conduce a la larga a modificar el perfil lipídico general y a la disminución de la progresión de la arterioesclerosis (33, 34, 35, 36, 37).

En el presente estudio se encontró, tal como ha sido reportado en la Literatura Médica Mundial, que quienes han padecido IM o apoplejía A.I. tienen menor tiempo de sangría basal, lo cual nos está indicando mayor índice de agregación plaquetaria y por lo tanto mayor riesgo de formación de trombos espontáneos (7,38,39,40,41).

Debe hacerse mención especial del "tiempo de sangría", por estar involucrada en él la actividad plaquetaria, "llave de la aterogénesis". Se hace énfasis en que el bloqueo producido por los ácidos EPA y DHA no sólo ocurre para el (Tx A2) sino también para leucotrienas, interfiriendo así la participación de monocitos, macrófagos, factores de crecimiento derivados de plaquetas y del endotelio vascular. Estos ácidos son pues "agentes antiplaquetarios" aparte de modificadores del perfil lipídico y por lo tanto antiaterogénicos.

En nuestro estudio la ingesta de EPA durante 6 semanas aumentó el tiempo de sangría en +17% en quienes han padecido enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y esta cifra se mantiene después de 2 semanas de suspendido el suplemento dietético. Los niveles séricos de TG disminuyeron con la ingesta de EPA (-30%) y siendo éstos los precursores de los LDL-C el uso prolongado de este suplemento dietético seguramente mejorará el perfil lipídico general y los demás efectos benéficos reportados por la ingesta de ácidos grasos N3 (42,43,44,45,46).

Por nuestra observación creemos que el tiempo de sangría, además del perfil lipídico, la presión arterial, cuantificación del stress, estilo de vida, etc. debe incluirse como examen importante en el estudio de las personas para riesgo o con riesgo aterogénico.

Anotamos finalmente en que nuestro estudio confirma los conceptos ya aceptados sobre los cambios en el perfil lipídico, concretamente en triglicéridos, y el tiempo de sangría, los cuales mostraron modificaciones sustanciales, independientes de los hábitos alimenticios y tóxicos de las personas estudiadas.

Así mismo encontramos modificaciones favorables de las cifras de presión arterial en personas que tomaron EPA (15,46,47,48,49), quedaría el interrogante de su eventual capacidad para inducir regresión de aterosclerosis por esos mismos mecanismos (50,51).

En cuanto a los posibles efectos colaterales producidos por la ingesta del EPA, el 3% de los participantes manifestó ligera dispepsia gastrointestinal, lo cual no duró más de 2 a 3 días. En algunos pocos que padecían de constipación, el suplemento tuvo efecto laxante favorable. En ninguna fue necesario la suspensión del suplemento en razón de efectos secundarios.

BIBLIOGRAFIA

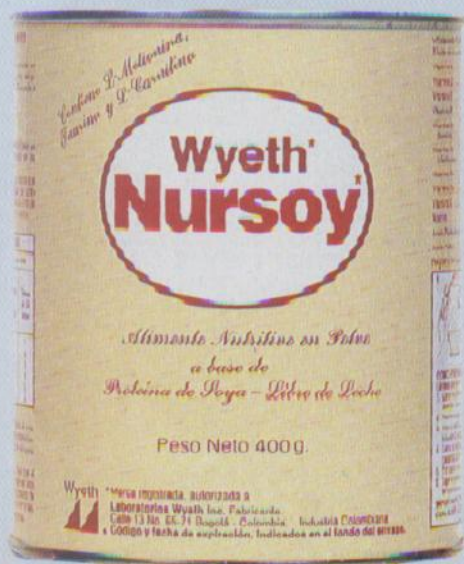
1. SIMONS LA. Interrelation of Lipide and Lipoproteins With Coronary Artery Disease. Mortality in 10 Countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 56-106.
2. DAYBER TR. Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge Mass: Harvard University Press 1989.
3. SCHUCKER R., BAILEY K., HEIMBACH J. Reunión Anual de la American Heart Association. *JAMA* 1987; 526: 3,527-31.
4. KUSHI L, LEW R, STARE F. Diet and 20 Year Mortality From Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 811-18.
5. LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM *JAMA* 1984; 251: 351-94.
6. GARBER A, SOX H, LITTENBERG B. Screening Asymptomatic Adults For Cardiac Risk Factors: The Serum Cholesterol Level. *Ann of Med Int* 1986; 116 (8): 622-36.
7. ROOS R. Atherosclerosis. A Problem of the Biology of Arterial Walls and Their Interactions With Blood Components. *Atherosclerosis* 1981; 1: 293-311.
8. HAASAL BG. Influence of Plasma Lipoproteins on Platelet Aggregation in a Normal Male Population. *Atherosclerosis* 1983; 3: 322-338.
9. RAO A, MINTZ P, LAVINE S. Coagulant Activities of Platelet in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1984; 80: 1: 15-24.
10. WEINER BM, WOKENS IS, LEVINE PM, GUEBOUD H, FISHER M. Inhibition of Atherosclerosis by Cod Liver Oil in a Hyperlipidemic Swine Model. *N Engl J Med* 1986; 315: 841-46.
11. BANG HO, BVERBERG J, HJORNE N. The Composition of food Consumed by Greenland Eskimos. *Act. Med. Scand* 1976; 200: 66-73.
12. NIELSEN AB. Plasma Lipids and Lipoprotein Pattern in Greenlandic, West-Coast, Eskimos. *Lancet* 1971; 1: 1. 143-45.
13. KROMANN N., GREENA. Epidemiological Studies in the Upernivik District, Greenland: Incidence of Some Chronic Disease. 1950-1954 *Act Med Scand* 1988; 288: 481-8.
14. ROBERTSON TL, KATO H., GORDON T. Epidemiologic Studies of Coronary Heart Disease and Stroke in Japanese Men Living in Japan, Hawaii and California; Coronary Heart Disease Factors in Japan and Hawaii *Am L Cardiol* 1977; 39: 244-9.
15. KROMHOUT O, BOSSCHUETER EN, DE LEZENNE C. The Inverse Relation Between Fish Consumption and 20 Year Mortality From Coronary Disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 205-9.
16. WESTERN ELECTRIC COMPANY STUDY, SHEKELLE RB, MISSELE L, PAUL G. Fish Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 929.
17. SISS W., ROTH P., SCHERER B. Platelet Membrane Fatty Acids, Platelet aggregation and Thromboxane Formation During Mackerel Diet. *Lancet* 1988; 1: 444-4.
18. BLACK KL, GULP B, MADISON D. The Protective Effects of Dietary Fish Oil on Focal Cerebral Infarction. *Prostaglandins* 1979; 3: 297-99.
19. ANDRES S, GHORBANY BS, KELLY VE. The Effects of Dietary Supplementations With N-3 Polyunsaturated Acids on the Synthesis of Interleukin-1 an Tumoral Necrosis Factor by Mononuclear Cell. *N Engl J Med* 1988; 328: 365-74.
20. STRASSER T., FISHER S., WEBER PG. Leucotriene D-5 Is Formed in Human Neutrophils After Dietary Supplementation With EPA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1540-3.
21. LEE T., HOSVER BL, WILLIAMS JB. Effects of Dietary enrichment With EPA and DHA on In Vivo Neutrophils and Monocyte Leukotriene Generation and Neutrophil Function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1: 217-24.
22. PAYAN DG, WONG MY, CHERNOV ROGAN T. Alterations in Human Leukocyte Induced by Ingestion of EPA. *J Clin Immunol* 1986; 6: 402-10.
23. KREMER, JUBIZ W., MICHALEK A. Fish Oil Fatty Acid Supplementation in Active Rheumatoid Arthritis: a Double Blinded, Controlled, Crossover Study. *Ann Int Med* 1987; 199: 497-503.
24. BITTNER SB, TUCKER WF, CARTWRIGHT. A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial of Fish Oil in Psoriasis. *LANCET* 1988 1: 378-80.
25. PHILLIPSON BE, THROCK DW, CONNOR WE. Reduction of Plasma Lipids, Lipoproteins and Apoproteins by Dietary Fish Oil in Patients With hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*; 1985; 312; 1,210-16.
26. SHIMOKAWA, VANHOUT P. Dietary Cod Liver Oil Improves Endothelium Dependent Responses in Hypocholesterolemia and Atherosclerotic Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 1988; 78:421-36.
27. LANDYMORE WR, MAGAULAY M, SHERIDAN B. Comparison of Cod-Liver Oil and Aspirin Dipyridamol for the Prevention of Intimal Hyperplasia in Autologous Vein Grafts. *Ann Thoracic Surg* 1986; 41: 54-57.
28. DAYIS MR, BRIDENSTINE RT, YESSSELINYOTICH B. Fish Oil Inhibits Development of atherosclerosis in Rhesus Monkey. *Atherosclerosis* 1987; 441-9.
29. CUP BR, LANDS W, LUCCHESI BR. The Effect of Dietary Supplementation of Fish Oil on experimental Myocardial Infarction. *Prostaglandins* 1980; 20: 1. 021-31.
30. HOCK CE, HOLMAN MA, REIBEL DK. Effect of Dietary Fish Oil on Myocardial Phospholipids and Myocardial Ischemia Damage. *Am J Physiol* 1987; 252: H 554-60.
31. LEAF A., WEBER P. Cardiovascular Effects on N-3 Fatty Acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549-57.
32. KUMAR R., ANELL J., CANOSO R. Clinical Trial Of a New Bleeding Time Device. *Am J Clin Path* 1978; 70: 642-45.
33. MONCADA S. Progress in Cerebrovascular Disease. Biology and Therapeutic Potential of Prostacyclin. *stroke* 1983; 14: 157-67.
34. LANDS WEM. Fish and Human Health. Florida Academic Press, 1986; 193-196.
35. BVERBERG J, BANG HO, HJORNE N. Fatty Acid Composition of the Plasma Lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 256-66.
36. ROSS R. The pathogenesis of Atherosclerosis. *Ann Update N Engl J Med* 1986; 314: 488-50.
37. STEINBERG B. Lipoproteins and Atherosclerosis: A Look Back and a Look Ahead. *Atherosclerosis* 1988; 3: 283-284.
38. PARKS VS, BULLOCK BC. Effects of Fish Oil Versus Hard Diets on the Chemical and Physical Properties of LDL of on Human Primates. *Atherosclerosis* 1983;
39. HORNSTRA CHRIST. Fish Oil Feeding Lowers Thromboxane Prostaglandins 1981.
40. TERANO T., HIRAI A, HAMASAKI T. Effect of Oral administration of Highly Purified EPA on Platelet Function, Blood Viscosity and Red Cell Deformability in Healthy Subjects. *Atherosclerosis* 1983; 46: 321-31.
41. BARCELLI U, ALASS GREENWALT F, BOLLACK VE. Enhancing Effect of Dietary Supplementation With N-3 Fatty Acids on Plasma fibrinolysis in Normal Subjects. *Thromb Res* 1985 39 307-12.
42. LORENZ R, SPENGLER U, FISHER S. Platelet Function Formation and Blood Pressure Control During Supplement of the Western Diet With Cod Liver Oil. *Circulation* 1983; 67: 504-11.
43. SINGER P, WIRTH M., VOIGTS. Blood Pressure and Lipid Lowering Effect of Mackerel and Herring Diet in Patients With Mild Essential Hypertension. *Atherosclerosis* 1985; 56: 223-35.
44. MORRIS PG, JONES GJ, WESTON MJ. Effect of Dietary Supplementation With Fish Oil on systolic Pressure in Mild Essential Hypertension. *Br Med J* 1986; 293: 104-5.
45. MORTENSEN JZ, SCHMIDT EB, NIELSEN AH. The Effect of N-6 and N-3 PUFA on Hemostasis Blood Pressure. *Thromb Haemost* 1983; 50: 543-6.
46. KNAPP H, FITZGERALD G. The Antihypertensive Effects of Fish Oil *N Engl J Med* 1980; 320: 1. 037-49.
47. SHIMOKAWA LAM JY, CHESEBRO JH. Effects of Dietary Supplementation With Cod Liver Oil on Endothelium Dependent Response in Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 1987; 76: 998-995.
48. FUSTER V. Pathophysiology of the Acute Coronary Ischemic Syndrome. *Circulation* 1988; 77: 1219-28.
49. EIGHNER ER. Platelets, Carotids, and Coronaries. *Am J of Med* 1984; 77: 513-23.
50. BLANKENHORN B, KRAMSCH B. Reversal of Atherosclerosis and Sclerosis. *Circulation*. 1988; 78: 4-7.
51. MILNER MR, GALLINO RA, LEFFINGWELL A. Usefulness of Fish Oil Supplements in Preventing Clinical Evidence of Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 64: 294-299.

¿Problemas de
alimentación durante
los episodios
diarréicos?

Nursoy*

Wyeth*

La solución a los problemas de
alimentación durante y después de
episodios diarreicos, vómitos, cólicos,
trastornos gastrointestinales,
intolerancias* y alergias*.



LIBRE DE LACTOSA

FACIL DIGESTION

**APORTE ENERGETICO
ADECUADO**

RAPIDA RECUPERACION

SABOR AGRADABLE

La leche materna es la mejor para el bebé. La fórmula infantil Nursoy, a base de proteína de soya, se ha creado para satisfacer las necesidades nutricionales de lactantes y niños alérgicos a las proteínas de la leche de vaca o que presentan intolerancia a lactosa. Se recomienda seguir los consejos del profesional respectivo.



Colaborando para una mejor nutrición infantil

