

Mortalidad cardiovascular: ¿cómo prevenirla?

Ramón Estruch

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona. CIBER Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Nefrología 2014;34(5):561-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12481

RESUMEN

El primer escalón en la prevención y tratamiento de muchas enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares es el seguimiento de una dieta saludable. Varios estudios epidemiológicos han mostrado que el seguimiento de una dieta mediterránea tradicional reduce la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y la incidencia de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, el cáncer y las patologías neurodegenerativas. No obstante, un único estudio ha analizado los efectos de la dieta mediterránea en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea). Este ensayo incluyó 7447 sujetos con alto riesgo vascular que se aleatorizaron a tres grupos de intervención: dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, dieta mediterránea suplementada con frutos secos o dieta control (baja en todo tipo de grasa). Los análisis de marcadores intermedios mostraron los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre la presión arterial, el perfil lipídico, las partículas de lipoproteínas, los marcadores de oxidación e inflamación y la aterosclerosis carotídea. No obstante, el hallazgo más llamativo fue la reducción del 30 % en el riesgo relativo de sufrir complicaciones cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte cardiovascular) en ambos grupos de dieta mediterránea, comparados con los que siguieron una dieta baja en grasa. Los resultados del estudio PREDIMED demuestran, pues, que un patrón de alimentación rico en grasa no saturada y productos antioxidantes y antiinflamatorios como la dieta mediterránea resulta ser una herramienta muy útil en la reducción de la mortalidad global y en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Dieta mediterránea. Mortalidad. Infarto de miocardio. Accidente vascular cerebral. Riesgo cardiovascular. Presión arterial. Inflamación. Oxidación. Dislipidemia.

INTRODUCCIÓN

A pesar de un descenso de la mortalidad cardiovascular en Europa de casi un 50 % en las últimas tres décadas, las enfer-

Cardiovascular mortality: how can it be prevented?

ABSTRACT

The first step in the prevention and treatment of many chronic diseases such as cardiovascular diseases is to follow a healthy diet. Several epidemiological studies have observed that following a traditional Mediterranean diet reduces overall and cardiovascular mortality, as well as the incidence of chronic diseases such as cardiovascular diseases, cancer and neurodegenerative diseases. However, up to now, only one study has analysed the effects of the Mediterranean diet on the primary prevention of cardiovascular disease, the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) study. This trial included 7447 high vascular risk individuals who were randomly divided into three dietary intervention groups: Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil, Mediterranean diet supplemented with nuts, and a control diet (low in all types of fat). Analyses of intermediate markers demonstrated beneficial effects of the Mediterranean diet on blood pressure, lipid profile, lipoprotein particles, oxidative stress and inflammation markers and carotid atherosclerosis. However, the most important finding was the 30% reduction in the relative risk of major cardiovascular complications (heart attack, stroke and cardiovascular mortality) in both Mediterranean diet groups compared to those who followed a low-fat diet. The results of the PREDIMED trial demonstrate that a high unsaturated fat, antioxidant and anti-inflammatory diet plan such as the Mediterranean diet is a useful tool in reducing overall mortality and in preventing cardiovascular disease.

Keywords: Mediterranean diet. Mortality. Myocardial infarction. Stroke. Vascular risk. Blood pressure. Inflammation. Oxidative stress. Dislipidaemia.

medades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo, responsables del 42 % de los fallecimientos en varones y del 52 % de los acontecidos en mujeres^{1,2}. En este contexto, de acuerdo con las previsiones de la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales continuarán siendo la principal causa de muerte en el año 2030³. Se trata, pues, de una auténtica epidemia que podría limitarse con un retorno a un estilo de vida y una alimentación más sanos, como, por

Correspondencia: Ramón Estruch

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
restruch@clinic.ub.es
restruch@ub.edu

ejemplo la dieta mediterránea⁴. El estilo de vida y la alimentación que se sigue en la juventud y en las etapas medias de la vida parecen ser los principales determinantes de la aparición de enfermedades crónicas en etapas posteriores. Por este motivo, las medidas dirigidas a lograr una alimentación saludable y un estilo de vida sano deberían ser el ingrediente indispensable de toda prevención y el primer escalón de todo tratamiento de estas enfermedades, así como una prioridad en materia de salud pública para todas las instituciones científicas y sanitarias.

Lamentablemente, aunque esto parezca evidente, la realidad es muy diferente, ya que en la práctica clínica la falta de tiempo, pero también de convicción, por parte de los profesionales de la salud hace que este tipo de medidas y consejos frecuentemente se obvien, se pospongan o únicamente se esbocen. Así, por ejemplo, los esfuerzos realizados tanto por los médicos de atención primaria como por los especialistas suelen dirigirse más a la prescripción de tratamientos «preventivos» basados únicamente en fármacos (hipolipemiantes, antihipertensivos y otros) que a la educación de sus pacientes para conseguir corregir sus malos hábitos y mejorar su estilo de vida. Si se consiguiera inculcar esta prioridad de las medidas higiénico-dietéticas frente a los tratamientos farmacológicos, especialmente en los centros de atención primaria, no solo disminuiría el gasto farmacéutico a corto y largo plazo, sino que también se lograría reducir comorbilidades y efectos adversos derivados del amplio uso de los fármacos preventivos, con el consiguiente beneficio global para la salud de la población⁵.

PATRONES DIETÉTICOS, ALIMENTOS Y NUTRIENTES

Las recomendaciones dietéticas para promocionar la salud se han basado en los patrones dietéticos, los alimentos y los nutrientes predictivos de riesgo de sufrir una enfermedad crónica, especialmente una enfermedad cardiovascular⁶. No obstante, actualmente se considera que la aproximación ideal al estudio de los efectos de la alimentación sobre la salud es el análisis de los patrones dietéticos, más que el de determinados alimentos o nutrientes, ya que en la dieta concurren los efectos sinérgicos de todos los alimentos y nutrientes que la componen⁷. Así, algunos estudios han observado que los efectos protectores de determinados patrones dietéticos sobre el sistema cardiovascular son mayores que los de alimentos o nutrientes aislados^{8,9}. En este mismo sentido, una reciente revisión sistemática que ha examinado la relación causal entre factores dietéticos y enfermedad coronaria clasificó la dieta mediterránea como el modelo dietético sobre cuyo efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular disponemos mayor evidencias científicas¹⁰. De hecho, son muchos los estudios prospectivos de cohorte que han concluido que un incremento en la adherencia a la dieta mediterránea tradicional se acompaña de una reducción significativa del riesgo de sufrir tanto una complicación cardiovascular como una muerte por cualquier causa^{4,11}.

Asimismo, muchos estudios han analizado los mecanismos probablemente implicados, hecho que añade plausibilidad al supuesto efecto protector de la dieta mediterránea sobre el sistema cardiovascular¹².

Muchos estudios epidemiológicos y de intervención dietética han analizado los efectos de la dieta mediterránea o sus principales componentes sobre marcadores intermedios de enfermedad (presión arterial, perfil lipídico, marcadores de estrés oxidativo o moléculas de inflamación) como medidas del riesgo cardiovascular¹³⁻¹⁸. No obstante, esta aproximación no está exenta de defectos, ya que el riesgo vascular global no se limita a la suma de los diferentes factores de riesgo conocidos, no todos los factores de riesgo tienen ni el mismo período de inducción ni el mismo efecto potencial, y posiblemente existen muchos otros factores de riesgo no conocidos que también puedan jugar un papel importante en la aparición o no de una complicación cardiovascular. Planteadas así las cosas, las recomendaciones que se efectúen a determinados grupos pacientes y sobre todo a la sociedad en general deberían basarse en los resultados de grandes ensayos clínicos aleatorizados de intervención nutricional en los que se valoren variables finales muy potentes (*hard end-points*) como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, mortalidad cardiovascular o también mortalidad general. Las conclusiones obtenidas en los estudios epidemiológicos de grandes cohortes solo tienen un nivel intermedio de calidad de evidencia científica y no permiten inferir causalidad debido a la existencia de factores de confusión residuales y/o efectos no conocidos. Son necesarios, pues, estudios aleatorizados de intervención nutricional en los que se valoren los efectos protectores de diferentes patrones dietéticos sobre la mortalidad global y la incidencia de las principales patologías crónicas, como enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

En este sentido, hasta el momento actual solo se han realizado dos ensayos clínicos, el estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea)¹⁹ y el Lyon Diet Heart Study²⁰, que han analizado los efectos de una intervención con dieta mediterránea en la prevención primaria y secundaria, respectivamente, de la enfermedad cardiovascular. El Lyon Diet Heart Study mostró una marcada reducción de las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad en pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio y que siguieron una dieta mediterránea enriquecida con ácido α -linolénico, comparada con una dieta control²⁰. Asimismo, recientemente se han publicado los resultados finales del estudio PREDIMED, en el que se ha demostrado que el seguimiento de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos (nueces, avellanas y almendras) reduce en un 30 % el riesgo relativo de sufrir una complicación cardiovascular en pacientes asintomáticos con alto riesgo vascular, comparada con una dieta baja en todo tipo de grasa²¹.

PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA TRADICIONAL

La dieta mediterránea se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, Grecia y sur de Italia y España) de finales de la década de los cincuenta y principios de los sesenta. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que sus principales características son las siguientes: a) un consumo alto de grasas (incluso superior al 40 % de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20 % de la energía total); b) un consumo elevado de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo), y productos lácteos, principalmente en forma de yogur o queso fresco; e) un consumo bajo de carne roja y productos derivados de la carne; y f) un consumo moderado de vino, principalmente con las comidas⁴. Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestran gráficamente en forma de una «pirámide alimentaria» que se va actualizando (figura 1). Merece destacarse que en esta pirámide de alimentación se han añadido otros aspectos relacionados con los hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y el compartir la mesa con familiares y amigos²².

Como se ha señalado anteriormente, en un metaanálisis de estudios observacionales¹¹ tras el análisis de 8 cohortes que incluían un total de 534 064 sujetos, se observó que un in-

cremento de 2 puntos en una escala de adhesión a la dieta mediterránea de 9 puntos se acompañaba de una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales de un 10 %. Desde la publicación del metaanálisis de Sofi et al.¹¹, se han comunicado los resultados de siete estudios adicionales, que se han incluido en otro metaanálisis utilizando los mismos criterios de Sofi et al.¹¹, y se ha comprobado que la reducción en el riesgo relativo de sufrir complicaciones cardiovasculares se mantenía en un 10 % (riesgo relativo 0,90; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,86-0,94).²³

No obstante, estos metaanálisis se han basado en estudios de cohorte. Los estudios aleatorizados de intervención aportan resultados de mayor calidad de evidencia científica. A este respecto, merecen destacarse el ensayo francés Lyon Diet Heart Study²⁰, que demostró la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular superior a un 50 %, y el ensayo español PREDIMED, que mostró una eficacia de la dieta en la prevención primaria de un 30 %.

EFFECTOS DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA MORTALIDAD Y LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Tras la publicación de los resultados del estudio de Lyon, se señaló que este presentaba algunas limitaciones que reducían su utilidad como base de futuras recomendaciones en materia

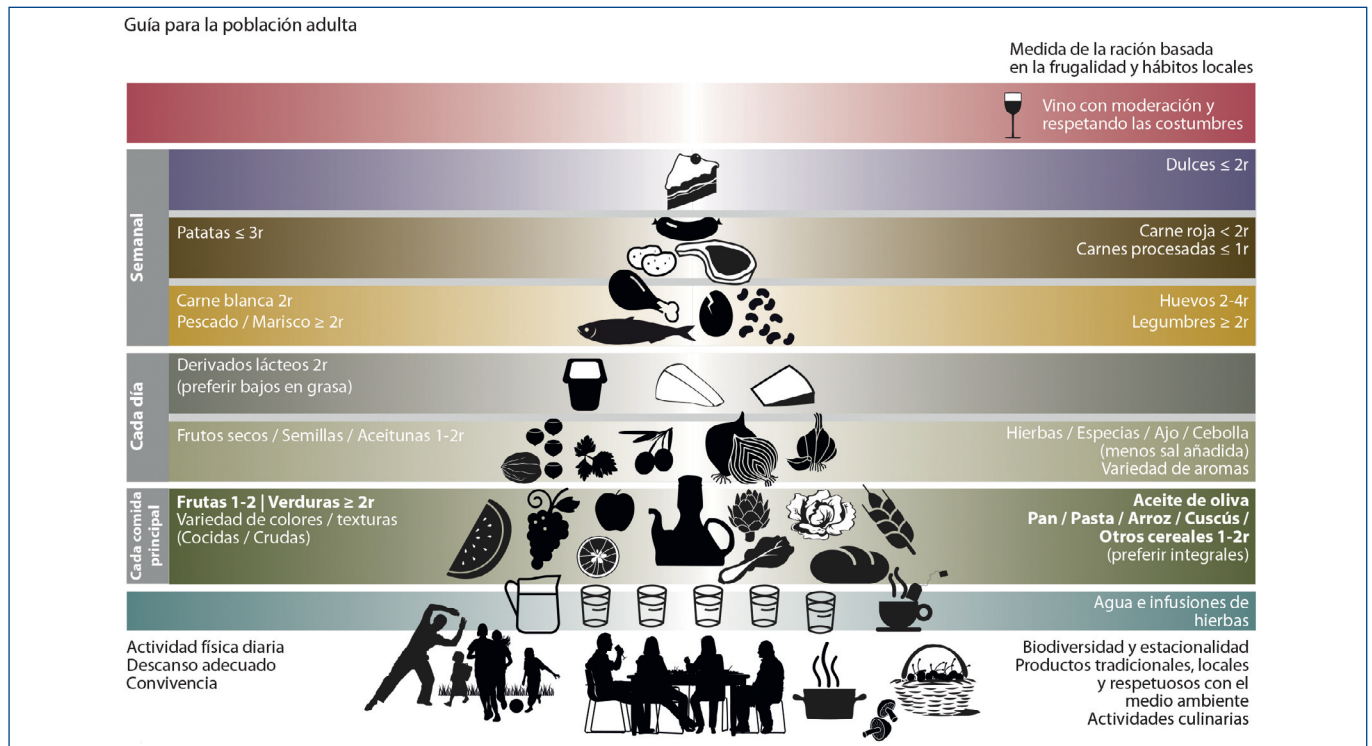


Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea confeccionada por la Fundación de la Dieta Mediterránea de Barcelona (2010) (Fuente: Mediterranean Diet Foundation, www.dfmed.org)²².

r: ración

de salud pública. Se indicaba que: a) las conclusiones observadas solo son aplicables para prevención secundaria, pues analizó la tasa de reinfartos y muertes coronarias en pacientes que ya habían sufrido un evento coronario; b) la fuente de grasa que se empleó (ácido linolénico administrado en forma de una margarina a base de aceite de canola) es peculiar y no se encuentra comercializada ni disponible para el público; c) la dieta del grupo control era más rica en grasa que la del grupo de intervención; d) el tamaño muestral era reducido y en consecuencia el número de eventos fue relativamente bajo (14 eventos en un grupo y 44 en otro); y e) la valoración dietética durante el seguimiento no fue completa. Era necesario, por tanto, ensayar otro tipo de intervenciones con dieta mediterránea para cubrir esta importante laguna de conocimientos.

El ensayo clínico PREDIMED se diseñó para demostrar con el máximo nivel de evidencia científica los efectos de una dieta mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular^{19,21}. En total se incluyeron 7447 participantes, de edades comprendidas entre 55 y 80 años (varones) o 60 y 80 años (mujeres) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con una alta probabilidad de presentarlas, ya que se trataba de sujetos con riesgo vascular alto. La mitad, aproximadamente, presentaban diabetes mellitus, y la otra mitad, tres o más factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia [colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) elevado y/o colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo], sobrepeso u obesidad, o historia familiar de cardiopatía isquémica precoz). Estos participantes se asignaron de forma aleatoria a tres grupos de intervención dietética: una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (2487 participantes), una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (2396 participantes) o una dieta baja en todo tipo de grasa (2349 participantes). A todos ellos se les convocó a una sesión individual y grupal con una dietista cada tres meses y fueron evaluados anualmente. El estudio finalizó a finales del año 2011, lo que implica un seguimiento medio de los participantes de seis años.

Tras la visita basal, todos ellos fueron entrevistados por una dietista del PREDIMED, que realizó: a) una valoración simplificada de la adherencia al patrón tradicional de dieta mediterránea con una escala validada de 14 puntos²⁴; b) la administración de recomendaciones para seguir una dieta mediterránea o una dieta baja en grasa (guías de la American Heart Association y del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III); c) entrega de folletos con recomendaciones escritas para el seguimiento de la dieta correspondiente, que incluía un listado de la cesta de la compra adaptado a la estación del año y 14 menús que sirvieran de ejemplo de la dieta que se recomendaba; y d) una intervención individual en función de los resultados del cuestionario de 14 puntos, en la que el participante recibía consejos personalizados de los cambios que debía introducir en su alimentación dirigidos a la adquisición de un patrón

de dieta mediterránea tradicional o de dieta baja en grasa. Los participantes asignados al grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra recibían un folleto adicional con los beneficios para la salud, el uso y la conservación del aceite, mientras que los asignados al grupo de dieta mediterránea suplementada con frutos secos recibían información sobre los tres tipos de frutos secos usados en el ensayo (ver www.predimed.org).

En el grupo de dieta mediterránea y aceite, el objetivo era consumir > 40 g/día de aceite de oliva virgen extra, porque este es el consumo medio que se ha visto protector en países con una incidencia baja de enfermedad cardiovascular^{25,26}. Los participantes pertenecientes al grupo de dieta mediterránea y frutos secos recibieron nueces, avellanas y almendras. Como se dispone de evidencia acerca de un efecto cardioprotector de los alimentos ricos en ácido α -linolénico, especialmente presente en las nueces, el aporte de nueces es mayor²⁷. A pesar de que los ensayos de campo nutricionales a corto plazo²⁸ empleen dosis de 50 g/día o aun mayores, una ingesta media de 30 g/día pareció ser más aceptable para una consumo a largo plazo durante 4-6 años. Los efectos beneficiosos añadidos de una ingesta a largo plazo a dosis similares o menores probablemente sean el origen de la protección frente a cardiopatía isquémica que se observa en estudios epidemiológicos²⁹⁻³².

Los participantes incluidos en el PREDIMED fueron evaluados anualmente, momento en el que se les repetían las mismas mediciones y exploraciones realizadas en la visita inicial. El objetivo principal del estudio era la valoración de la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de un agregado que incluía como **variables primarias** la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio y el accidente vascular cerebral. Otras variables que se consideran como resultados con carácter secundario (*secondary end-points*) son la incidencia de cáncer (mama, colorrectal, pulmón y gástrico), diabetes y la mortalidad global. También se valoraron los efectos sobre la presión arterial, la adiposidad, la glucemia, el perfil lipídico y los marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular.

Durante el seguimiento, los participantes incluidos en ambos grupos de dieta mediterránea mejoraron una media de casi 2 puntos de la escala de 14 puntos utilizada, con cambios significativos en 12 de los 14 puntos. Este incremento respecto al grupo control se observó pronto (a los tres meses) y se mantuvo más o menos constante durante todo el estudio. No obstante, los principales cambios se observaron en el consumo de aceite de oliva virgen extra, que aumentó a 50 g y 32 g al día, y en los frutos secos, cuyo consumo se incrementó a 0,9 y 6 raciones (30 g cada ración) por semana en los grupos de dieta mediterránea suplementada con aceite y frutos secos, respectivamente. En cambio, no se observó ningún efecto adverso relacionado con la alimentación en ninguno de los tres grupos estudiados.

A los 4,8 años de seguimiento, se detectaron 288 complicaciones cardiovasculares mayores: 96 en el grupo de aceite de oliva virgen extra (3,8 %), 83 en el de frutos secos (3,4 %) y 109 en el grupo control (4,5 %)²¹. Las tasas respectivas de presentar un evento cardiovascular primario fueron de 8,1, 8,0 y 11,2 por 1000 personas-año y las *hazard ratios* respectivas de 0,70 (IC 95 %, 0,53-0,91) para el grupo de aceite de oliva virgen extra y 0,70 (IC, 0,53-0,94) para el grupo de frutos secos (figura 2). El análisis multivariado mostró una protección similar para ambos grupos de dieta mediterránea respecto a la dieta control después de ajustar por edad, sexo, variables de adiposidad y factores de riesgo basales. Asimismo, estos efectos protectores de la dieta mediterránea no variaron en función de la edad (mayores/menores de 70 años), el sexo (varones/mujeres), diabéticos (sí/no), hipertensos (sí/no), dislipémicos (sí/no), participantes con sobrepeso u obesidad (sí/no), o con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (sí/no). Respecto a la mortalidad global, se observó una tendencia a una reducción de la mortalidad general en el grupo de dieta mediterránea suplementado con aceite de oliva virgen extra, con una *hazard ratio* de 0,81 (IC, 0,63-1,05; P = 0,11) respecto al grupo control (figura 3). Por lo tanto, el estudio PREDIMED

ha demostrado por primera vez con un diseño aleatorizado que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos es muy eficaz en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. En este mismo sentido, otro hallazgo importante es la gran reducción del riesgo relativo (> 50 %) de sufrir otra complicación cardiovascular, la arteriopatía periférica, en ambos grupos de dieta mediterránea, comparados con el grupo control³³.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA: EFECTOS SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Diabetes mellitus

En el estudio PREDIMED también se analizó la eficacia de la dieta mediterránea sobre la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus, lógicamente en los participantes que no habían sido diagnosticados de esta enfermedad al inicio del ensayo. Estudios previos tanto de cohorte como de intervención ya habían observado la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de la diabetes³⁴. Existen también

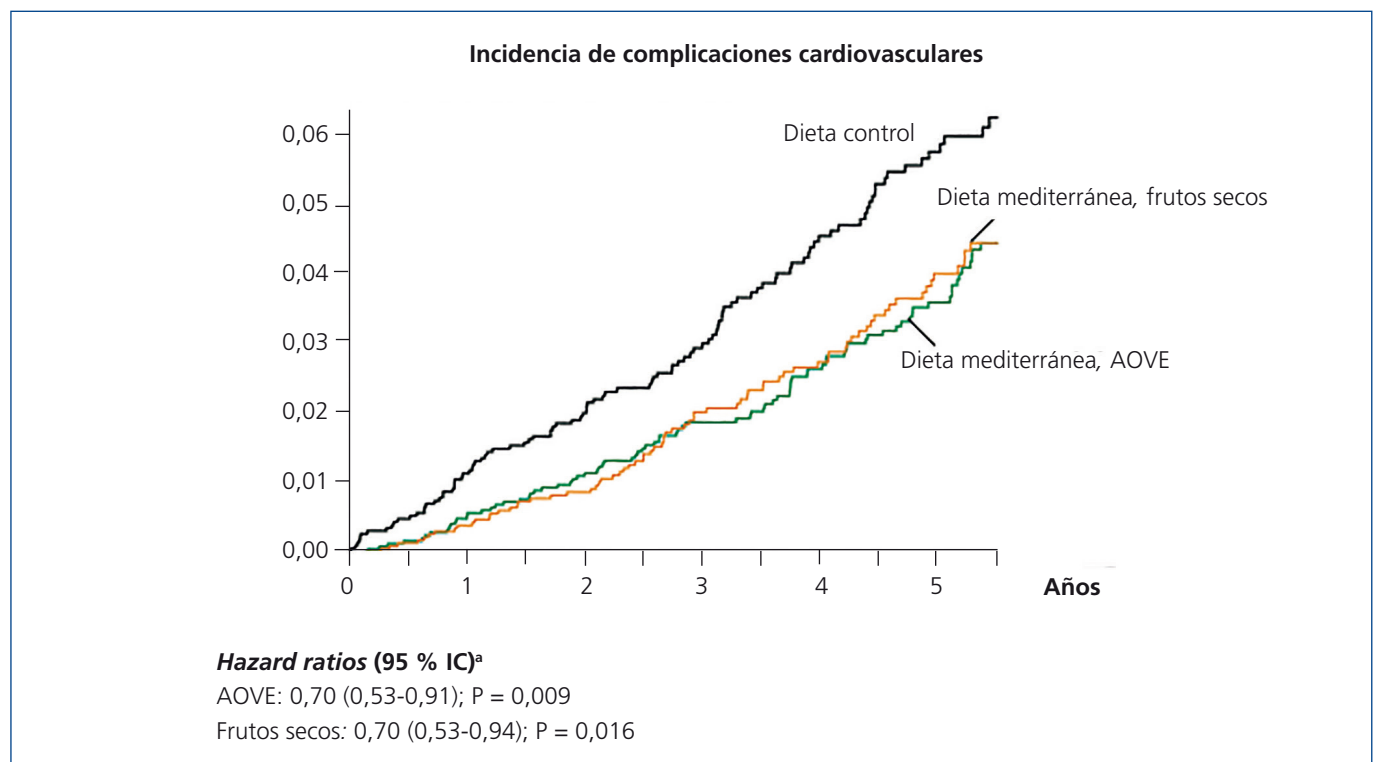


Figura 2. Incidencia de complicaciones cardiovasculares en los 7447 participantes en el estudio PREDIMED según análisis de estimaciones de Kaplan-Meier.

La variable final analizada es un agregado de complicaciones cardiovasculares que incluye muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral (modificado de Estruch et al.²¹).

^a *Hazard ratios* estratificadas por centro (modelo de Cox).

AOVE: aceite de oliva virgen extra; IC: intervalo de confianza.

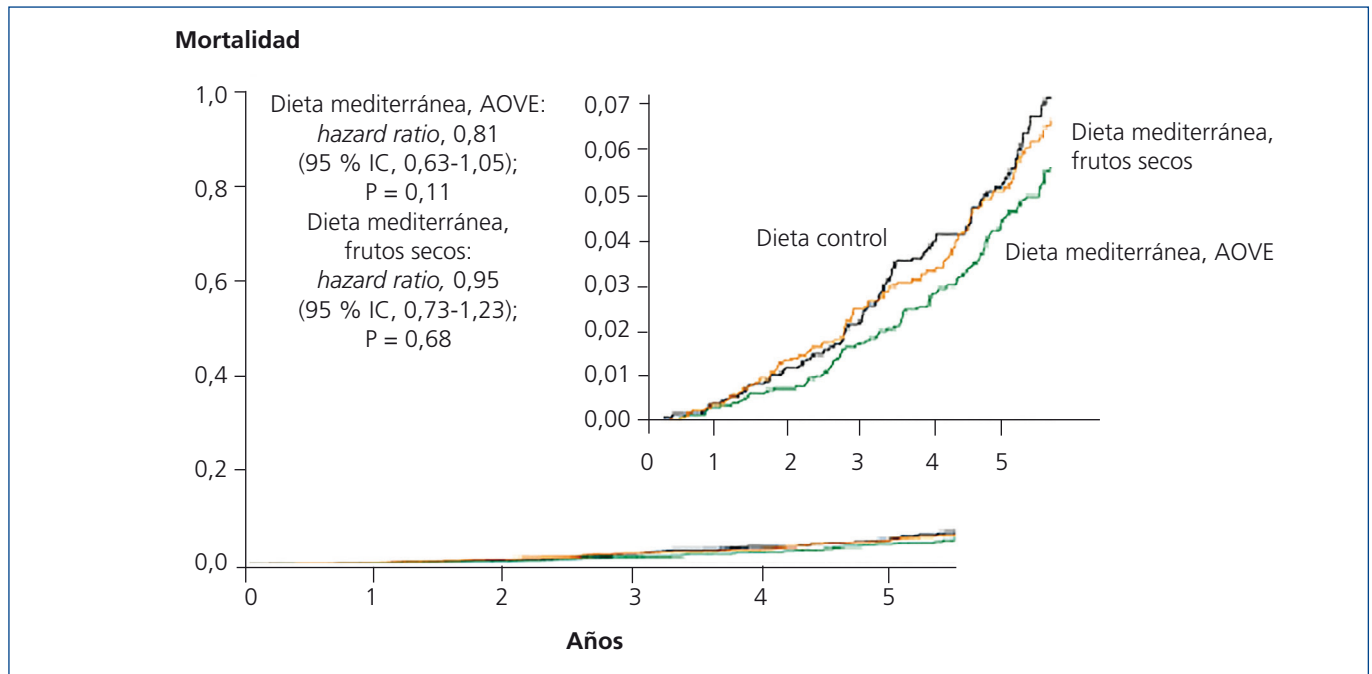


Figura 3. Mortalidad global en los 7447 participantes en el estudio PREDIMED según análisis de estimaciones de Kaplan-Meier.

Las *hazard ratios* han sido estratificadas por centro (modelo de Cox) (modificado de Estruch et al.²¹).

AOVE: aceite de oliva virgen extra; IC: intervalo de confianza.

numerosos trabajos que han analizado el papel de intervenciones de modificaciones de estilo de vida dirigidas a conseguir una reducción de peso a través de dietas hipocalóricas junto con un aumento de la actividad física³⁴. Sin embargo, no se sabía qué papel podía ejercer el seguimiento de una dieta mediterránea tradicional, sin restricción energética o cambios en la actividad física, en la prevención de la diabetes. En un estudio preliminar ya se observó que ambos grupos de intervención con dieta mediterránea en el estudio PREDIMED presentaban una reducción próxima al 50 % en la incidencia de nuevos casos de diabetes, comparados con el grupo control, tras un seguimiento medio de cuatro años³⁵. Más recientemente, se ha analizado la incidencia de casos de diabetes en toda la cohorte PREDIMED y detectado 273 nuevos casos de diabetes entre 3541 participantes, 80 en el grupo de aceite de oliva, 92 en el grupo de frutos secos y 101 en el grupo control. Tras ajustar por diferentes variables, las *hazard ratios* para diabetes fueron de 0,60 (IC, 0,43-0,85) para el grupo de aceite de oliva y de 0,82 (IC, 0,61-1,10) para el grupo de frutos secos, comparados con el grupo control³⁶. Estos resultados confirman la eficacia de la dieta mediterránea por sí misma, sin otros cambios en el estilo de vida, en la prevención de la diabetes mellitus.

Otros factores de riesgo vascular

En el estudio PREDIMED también se han analizado los efectos de la dieta mediterránea sobre otros factores de

riesgo vascular. Los resultados de los primeros 772 participantes incluidos en el estudio mostraron que ambas intervenciones con dieta mediterránea reducían las cifras de presión arterial, mejoraban el perfil lipídico y disminuían las moléculas inflamatorias circulantes relacionadas con la arteriosclerosis³⁷. Asimismo, se comprobó que ambas dietas mediterráneas aumentaban la concentración de las partículas de HDL de mayor tamaño, y que la dieta mediterránea suplementada con frutos secos incrementaba además la fracción de partículas de colesterol LDL menos aterogénicas³⁸. En otro trabajo con toda la cohorte del PREDIMED y tras un seguimiento medio de cuatro años, se observó que la intervención con dieta mediterránea reducía la presión arterial diastólica, pero no la sistólica, comparada con la dieta control³⁹. Merece destacarse que estos efectos se observaron sin apreciarse cambios significativos en el peso ni a los tres meses³⁷ ni al año de seguimiento⁴⁰.

Mientras que los factores de riesgo tradicionales juegan un papel crítico en el desarrollo de la arteriosclerosis, los mecanismos relacionados con estos factores de riesgo y la propia enfermedad cardiovascular incluyen disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y factores genéticos, entre otros. Una concentración plasmática elevada de colesterol LDL es un potente factor aterogénico, pero las partículas de LDL oxidadas resultan críticas en los procesos de inicio y progresión de la arteriosclerosis. En el estudio PREDIMED también observamos una reducción de las partículas circulantes de LDL oxidadas en los dos grupos de dieta mediterránea a

los tres meses de intervención⁴¹. La inflamación, igualmente, juega un papel importante en la patogenia de muchas enfermedades crónicas, incluidas las cardiovasculares. La disminución de las moléculas inflamatorias circulantes, tanto séricas como celulares, observada a los tres meses de intervención³⁷ y al año^{42,43}, confirma la reducción de la expresión de genes proateroscleróticos relacionados con la inflamación vascular⁴⁴.

En un subestudio del PREDIMED se comprobó que aquellos participantes con un grosor elevado de la capa íntima-media incluidos en ambos grupos de dieta mediterránea presentaban una reducción del grosor de esta capa, lo que implicaría una regresión de las lesiones arterioscleróticas⁴⁵. En un estudio posterior, se confirmó que el grupo que siguió la dieta mediterránea suplementada con frutos secos presentaba además una regresión de las placas de ateroma, y los que siguieron la intervención con dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, un retraso en la progresión de las lesiones, comparados con el grupo control⁴⁶. Aunque los mecanismos de esta protección no son bien conocidos, estos efectos se atribuyen a los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la dieta mediterránea⁴⁷. De hecho, como se ha señalado, los estudios nutrigenómicos practicados revelan que la dieta mediterránea reduciría la expresión de genes proaterogénicos relacionados con la inflamación, la formación de células espumosas y la trombosis⁴⁴. En otras palabras, los efectos protectores de la dieta mediterránea sobre el sistema cardiovascular se explican, al menos en parte, por su acción sobre los factores clásicos y emergentes de riesgo vascular, así como por sus efectos nutrigenómicos de inhibición de genes proaterogénicos y promoción de la expresión de genes antiaterogénicos.

En el estudio PREDIMED también se analizó si los efectos protectores de la dieta mediterránea o sus componentes diferían en función del genoma de cada participante, y así comprobar los efectos de diferentes variables genéticas sobre los fenotipos intermedios (presión arterial, lípidos, etc.) y su interacción con la dieta, así como los efectos de estas interacciones sobre los fenotipos finales (enfermedad cardiovascular y cáncer, principalmente).

La ciclooxigenasa-2 (*COX-2*) y la interleucina-6 (*IL-6*) son dos genes importantes relacionados con la inflamación. En el estudio PREDIMED se ha comprobado que el polimorfismo *COX-2-765G>C* se asocia a menores concentraciones séricas de *IL-6* y de *ICAM-1* (*intercellular adhesion molecule-1*) en los portadores del alelo variante y el polimorfismo *IL-6-174G>C* (portadores CC frente a G) se asociaba a mayores concentraciones de *ICAM-1*, pero en cambio no se apreció ninguna interacción gen-dieta tras la intervención. De este modo, la dieta mediterránea disminuyó los marcadores inflamatorios en todos los participantes, independientemente de su genotipo. En otras palabras, el efecto antiinflamatorio se relacionó más con el grado de ad-

herencia a la dieta que con las características genotípicas de los participantes⁴⁸. Finalmente, merece destacarse que la dieta mediterránea también ha resultado útil para reducir el riesgo genético de presentar determinadas patologías, en este caso, un accidente vascular cerebral⁴⁹. En el estudio PREDIMED se analizó el gen de transcripción del factor *7-like 2 (TCF7L2)*, fuertemente asociado a la diabetes, y se halló que la intervención con ambas dietas mediterráneas anulaba el efecto adverso del polimorfismo *TCF7L2 rs7903146 (C>T)* sobre los factores de riesgo vascular (glucosa y lípidos) y, lo más importante, sobre la incidencia de accidente vascular cerebral.

CONCLUSIONES

El estudio PREDIMED ha demostrado por primera vez que la dieta mediterránea tradicional incrementa la longevidad y ejerce un potente efecto protector frente a la aparición y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, confirman los efectos beneficiosos de este patrón de alimentación sobre los principales factores de riesgo vascular, tanto clásicos como emergentes. Merece destacarse que la dieta mediterránea ejerce este efecto protector independientemente de la edad, el género y los factores de riesgo vascular, y que es especialmente eficaz en las personas genéticamente susceptibles de sufrir una enfermedad cardiovascular. Sus efectos protectores son de una magnitud similar a la observada, por ejemplo, con las estatinas, pero sin los efectos secundarios que muchas veces causan estos fármacos. Así pues, nunca es tarde para cambiar nuestros hábitos alimentarios y mejorarlos hacia una dieta más saludable, como la mediterránea tradicional. No obstante, incluso podría mejorarse esta dieta si se cambia el aceite de oliva común por aceite de oliva virgen extra, se aumenta el consumo de frutos secos, pescado azul, verduras y legumbres, se sustituye el pan y cereales refinados por integrales, se mantiene un consumo moderado de vino con las comidas, se reduce el de sal y de carnes, especialmente la carne roja, y se evita la ingesta de refrescos azucarados, bollería y dulces industriales⁵⁰.

Conflictos de interés

El autor declara conflictos de interés potenciales. Becas: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Honorarios por ponencias: Sociedad Española de Trasplante, Laboratorios Lilly. Instituto Cervantes. Honorarios como consultor: FIVIN - Fundación de Investigación en Vino y Nutrición, Fundación Cerveza y Salud. Es miembro de algún consejo: ERAB-European Research on Alcoholism, FIVIN-Fundación de Investigación en Vino y Nutrición, Fundación Cerveza y Salud. Recibe bolsas de viaje o financiación para viajar: Harvard University, Boston, Estados Unidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013;34:3028-34.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006;3:e442.
4. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-47.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530-40.
6. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;123:2870-91.
7. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
8. Appel LJ. Dietary patterns and longevity: expanding the blue zones. *Circulation* 2008;118:214-5.
9. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helming E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
10. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
11. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.
12. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.
13. Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr* 2004;23:1113-21.
14. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000;132:538-46.
15. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:221-7.
16. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
17. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152-8.
18. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
19. Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Rosa E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2012;41:377-85.
20. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
21. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
22. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274-84.
23. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:20-6.
24. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al.; on behalf of the PREDIMED Study Investigators. A short screener is valid for assessing Mediterranean Diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141:1140-5.
25. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, González CA, Thiébaud A, Trichopoulos A, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr* 2002;5:1227-42.
26. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
27. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 2004;134:919-22.
28. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005;135:2082-9.
29. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24.
30. Ellsworth JL, Kushi LH, Folsom AR. Frequent nut intake and risk of death from coronary heart disease and all causes in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:372-7.
31. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-5.
32. Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382-7.
33. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA. Mediterranean diet inversely associated with pe-

- ripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *JAMA* 2014;311:415-7.
34. Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:B32-48.
35. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.
36. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al.; for the PREDIMED Study Investigators. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
37. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
38. Damasceno NR, Sala-Vila A, Cofán M, Pérez-Heras AM, Fitó M, Ruiz-Gutiérrez V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2013;230:347-53.
39. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207.
40. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al.; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168:2449-58.
41. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-203.
42. Mena MP, Sacanella E, Vázquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* 2009;89:248-56.
43. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012;65:577-83.
44. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fitó M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010;208:442-50.
45. Murie-Fernández M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: A randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis* 2011;219:158-62.
46. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Núñez I, de la Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet. A sub-study of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:439-45.
47. Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, Khymenets O, de la Torre R, Saez G, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J* 2010;24:2546-57.
48. Corella D, González JI, Bulló M, Carrasco P, Portolés O, Díez-Espino J, et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J Nutr* 2009;139:128-34.
49. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care* 2013;36:3803-11.
50. Estruch R, Salas-Salvadó J. Towards an even healthier Mediterranean diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1163-6.