

**ESTUDIO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA DIETA
MEDITERRANEA, RICA EN ACEITE DE OLIVA, EN LA
REDUCCION DEL RIESGO CORONARIO DE PACIENTES
CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

Versión 2 de 2 de Marzo de 2009

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Francisco Pérez Jiménez: *Catedrático y Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía.*

CENTRO DE REALIZACION DEL ESTUDIO:

**Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba**

Coordinadores para el desarrollo del Proyecto:

Francisco Pérez Jiménez: *Catedrático y Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía.*

José Suárez de Lezo Cruz Conde: *Profesor Titular y Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía..*

José López Miranda: *Profesor Titular y Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Diplomado en Epidemiología e Investigación clínica por la Escuela Andaluza de Salud Pública.*

Fernando López Segura: *Médico especialista de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía.*

Comisión Asesora y de control científico:

Lina Badimón: *Catedrática de Investigación. Directora del Centro de Investigación Cardiovascular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y del Hospital de la Santa Creu et Sant Pau. Barcelona*

Juán José Badimón: *Associate Professor of Medicine. The Cardiovascular institute. Mount Sinai Medical Center. Nueva York. USA*

Pedro Mata: *Jefe Asociado de Medicina Interna. Director de la Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

José María Ordovás: *Profesor de Nutrición. Experto en epidemiología nutricional y director del Laboratorio de Biología Molecular del Human Nutrition Research Center and aging. Tufts University, Boston, USA.*

INDICE

I. RESUMEN	Página 4
II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL	
1.- Dieta y arteriosclerosis coronaria	Página 5
2.- Justificación del tipo de dieta que se desea estudiar	Página 9
III.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO	Página 18
IV.- DISEÑO EXPERIMENTAL	
1. Población de estudio	Página 20
2. Puntos clínicos finales	Página 30
3. Descripción de los modelos alimentarios	Página 31
4. Seguimiento de la población	Página 37
5. Plan de trabajo	Página 40
A.- Desarrollo cronológico	página 40
B.- Tarea de los investigadores	página 41
6. Estudio estadístico	Página 43
7. Aspectos éticos	Página 44
8. Plan de difusión científico-técnico	Página 45
9. Presupuesto total del proyecto	Página 47
V.- BIBLIOGRAFIA	Página 51
VI.- ABREVIATURAS	Página 56

I.- RESUMEN

Antecedentes: Existen dos patrones dietéticos, con efecto potencialmente beneficioso en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis: *la dieta pobre en grasa* y *la dieta Mediterránea*, rica en aceite de oliva. Los expertos de la American Heart Association (AHA) recomiendan la primera, como la más adecuada para prevenir la cardiopatía isquémica, ya que varios estudios han demostrado que dicha dieta reduce el riesgo coronario. En los países mediterráneos la cardiopatía isquémica es menos prevalente que en otros países industrializados, tal vez por el consumo de la denominada dieta Mediterránea. Esta tiene mayor contenido graso, pero procedente mayoritariamente del aceite de oliva, por lo que es principalmente grasa monoinsaturada. No hay estudios randomizados que demuestren que la dieta rica en dicha grasa sea beneficiosa para el curso clínico de la enfermedad coronaria.

Hipótesis: Demostrar que la *dieta Mediterránea*, rica en aceite de oliva, es mejor que *la dieta pobre en grasa*, para prevenir las complicaciones y la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo. La hipótesis será nula si no se observan diferencias entre ambos grupos de intervención.

Diseño experimental: Estudio, randomizado, simple ciego y controlado, de cinco años de duración, en pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria de alto riesgo (infarto agudo de miocardio, angor inestable y cardiopatía isquémica crónica de alto riesgo). El grupo control (dieta pobre en grasa) y el de intervención (dieta rica en aceite de oliva) tendrán 437 enfermos cada uno. El tamaño de la muestra se ha calculado para una recurrencia de 35% en el grupo control y de 25% en el de intervención en 5 años, con una pérdida anual de 2%, un error alfa=0.05 y una potencia de 0,90. La dieta control será pobre en grasa, rica en carbohidratos complejos (Dieta de la AHA: 28% de calorías en forma de grasa, con 12% en forma de grasa monoinsaturada, 8% poliinsaturada y 8% saturada). La dieta experimental será rica en aceite de oliva (34% de grasa, con 22% de grasa MUFA, 6% PUFA y 7% SAT).

Puntos clínicos finales: Mortalidad cardiaca, infarto agudo de miocardio, angor inestable, realización de revascularización o trasplante cardiaco. Además se investigará el efecto de la dieta Mediterránea sobre la tensión arterial, colesterol plasmático total, HDL, LDL, metabolismo de los carbohidratos y tasa de isquemia miocárdica (ergometría).

Análisis estadístico: Se han programado análisis intermedios anuales, que interrumpirán el estudio si se alcanza un valor significativo de $p < 0,029$. Para valorar los resultados se utilizarán los tests siguientes: Test de la "t" de Student, análisis de ANOVA, curvas de Kaplan-Meier, regresión logística condicional y regresión de Cox.

Presupuesto global: 3,40 millones de euros.

II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

1.- DIETA Y ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA

La arteriosclerosis es la principal causa de muerte en los países occidentales y, según las estimaciones hechas para el año 2020, su prevalencia global aumentará en los próximos 25 años (1). El desarrollo de esta enfermedad va unido a la presencia de varios factores de riesgo, entre los que destacan la hipertensión arterial, los niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL) y disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL), la diabetes mellitus, el consumo de tabaco y el sedentarismo. De ellos los tres primeros están íntimamente relacionados con el tipo de la dieta, y su aparición se asocia a la presencia de sobrepeso u obesidad (2,3). En los años 50 se estudió el efecto de los distintos nutrientes de la dieta sobre el colesterol plasmático. Se observó que los que más influían sobre él eran las grasas, aunque cada tipo de ácido graso tenía un efecto diferente. Tras los estudios de Keys et al (4) quedó establecido que los ácidos grasos saturados (SAT) elevan el colesterol plasmático total, por lo que se consideraron aterógenos, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) lo disminuyen. Por dicha acción se argumentó que los alimentos ricos en PUFA, sobre todo los aceites vegetales y el pescado, serían los productos más beneficiosos para la prevención de la arteriosclerosis. Por el contrario, los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) tendrían un efecto neutro, al no influir sobre los niveles plasmáticos de colesterol. Tales hechos llevaron a desarrollar varios estudios de intervención, para confirmar si el efecto bioquímico sobre el colesterol se correspondía con un efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad coronaria. Los resultados de dichos estudios concluyeron que el aumento del cociente PUFA/SAT en la dieta, induce un descenso de la mortalidad, especialmente manifiesto en enfermos con cardiopatía isquémica previa. Dicho efecto se relacionó con el descenso de colesterol plasmático.

A continuación se reseñan los trabajos de intervención dietética, más importantes, realizados con dietas ricas en grasas poliinsaturadas.

1.- Estudio de los Veteranos de los Angeles (5).

Es un estudio de prevención secundaria, de 8 años de duración, con una dieta pobre en colesterol y muy rica en PUFA (el total de consumo de grasa fue del 40% del aporte calórico global y el cociente P/S fue 6 veces superior en el grupo de intervención). Al comparar los dos grupos de individuos (422 en el grupo control y 424 en el de intervención) se demostró una reducción de los episodios coronarios, en los casos de muerte súbita y en infartos cerebrales. No hubo cambios en mortalidad no cardiovascular y los efectos beneficiosos fueron más

marcados en los individuos más jóvenes y en los hipercolesterolémicos. Se observaron 44 episodios coronarios no fatales y 70 muertes de causa coronaria en el control, frente a 36 episodios no mortales y 48 muertes en el grupo de intervención.

2.- Estudio de los Hospitales Mentales de Finlandia (6).

Es un estudio de prevención primaria iniciado en 1958 y realizado en dos hospitales finlandeses, en el que se comparó una dieta habitual, rica en grasa animal, con otra rica en grasa poliinsaturada (las dietas fueron similares al estudio de los veteranos de los Angeles). Participaron 922 enfermos hospitalizados y la duración del estudio fue de 6 años. No hubo diferencias significativas, con respecto a la mortalidad por enfermedad coronaria (6 en el de intervención y 12 en el de control), pero sí en el número de episodios coronarios (39 en el de intervención y 85 en el control), con una reducción de un 43%. Los efectos beneficiosos se correspondieron con un descenso del colesterol plasmático.

3.- The Oslo diet-heart study (7).

Consiste en un estudio de prevención secundaria, en el que se aleatorizaron 412 hombres que habían tenido un infarto de miocardio el año anterior. Se compararon dos dietas ricas en grasa (39%), una habitual y otra rica en grasa poliinsaturada (8,5% SAT; 10,1% MUFA y 20,7% PUFA). A los 5 años se redujeron los infartos fatales y no fatales y a los 11 años se habían producido 32 muertes por infarto en el grupo experimental y 52 en el control ($p=0,04$), sin modificarse la mortalidad total. Los efectos beneficiosos se correspondieron con un descenso del colesterol plasmático.

4.- Medical Research Council Study (MRC) (8).

Es un estudio de prevención secundaria en el que se comparó la adición de 85 gramos de aceite soja (46 % de aporte graso total) a la dieta de 199 varones que habían sufrido un infarto. El grupo control estuvo constituido por otros 194 varones, que recibieron grasa de origen animal (44 % de aporte graso total). Duró 8 años y se redujo la enfermedad coronaria en un 14%, aunque no alcanzó nivel de significación. Junto al efecto beneficioso se observó un descenso del colesterol plasmático.

Los efectos beneficiosos derivados de estos estudios, reforzaron la hipótesis lipídica, según la cual el consumo de dietas ricas en PUFA reduce el colesterol sérico y, por tanto, reducen el riesgo coronario. Sin embargo a lo largo de estos años se plantearon varias incertidumbres que han llevado a ver con precaución el aumento del contenido de PUFA en la dieta. Con la introducción de los métodos para valorar el colesterol HDL se observó que el consumo de dichos ácidos grasos reduce dicha fracción lipídica, lo que se puede considerar potencialmente perjudicial (9). Además se realizaron varios estudios experimentales, en animales, que demostraron que la dieta rica en PUFA puede favorecer el desarrollo de tumores sólidos (10). Por otra parte, con el conocimiento de que la oxidación es un paso previo fundamental en el desarrollo de arteriosclerosis, surgió la preocupación de que las

dietas ricas en PUFA podrían favorecer la oxidación de las estructuras enriquecidas en PUFAs, como son las lipoproteínas y las membranas celulares. Todo esto, junto a la ausencia de poblaciones humanas que hayan consumido dietas ricas en PUFA largo tiempo, ha hecho que las organizaciones médicas internacionales recomienden que el consumo de PUFA en la dieta debe ser inferior al 10% del aporte calórico global e, incluso, se recomienda no sobrepasar el 7% de dicho aporte (11), incluyendo tanto PUFA de origen vegetal, como los de origen animal, terrestres o marítimos. Estos hechos hacen que las dietas ricas en PUFA no se consideren la alternativa ideal para sustituir el exceso de SAT presentes en la dieta de las poblaciones industrializadas. Por todo ello, muchos de los grupos de expertos, entre los que destacan la AHA y el National Cholesterol Education Program (NCEP-USA), han elaborado unas recomendaciones dietéticas generales, para prevenir la arteriosclerosis, sustentada en el consumo de una dieta con reducción en el contenido de grasa (**Tabla 3, página 34**). El objetivo es reducir el aporte calórico proporcionado por dichos nutrientes, en especial con reducción de la grasa SAT, potenciando la ingesta de carbohidratos complejos. De este modo se busca descender el nivel plasmático de colesterol LDL. Estas recomendaciones se han reforzado con la realización de varios estudios de intervención, que han demostrado que las dietas pobres en grasa se asocian a menor riesgo coronario. Dichos estudios son los siguientes:

1.- The Oslo Study (12).

Es un estudio de prevención primaria, con 1232 participantes, sometidos a una intervención durante 5 años. Se redujo el consumo de grasa desde el 44% del aporte calórico al 28% y las calorías saturadas desde 18% a 8%. Este trabajo es uno de los mejores exponentes de que reduciendo el aporte de grasa (con elevación simultánea del cociente P/S desde 0,39 a 1,01) se reduce el colesterol plasmático y el riesgo de sufrir un episodio coronario. Dicho riesgo se redujo significativamente (22 episodios coronarios no mortales en el control y 13 en el de intervención), aunque la mortalidad no se modificó de modo apreciable.

2.- The South Wales Diet and Reinfaction Trial (DART study) (13).

Consiste en un estudio prospectivo de prevención secundaria, realizado en 2033 hombres que habían tenido un infarto de miocardio, con menos de 70 años. Se compararon tres dietas, una con una reducción del aporte graso total (32% del aporte calórico, con aumento del P/S desde 0,4 a 0,78), otra en la que se potenció el consumo de pescado (se pasó de 0,7 gramos/día de ácido eicosapentaenoico a 2,3 gr./día) y una tercera en la que se añadieron cereales (se pasó de 9 gramos de fibra/día a 18 gramos). Este estudio está considerado como un ejemplo de buena aleatorización y se demostró una reducción de mortalidad total y de causa coronaria en el grupo con dieta pobre en grasa, que consumió pescado.

3.- Life Style Heart Study (14).

Estudio de intervención multifactorial, de prevención secundaria, en que se investiga el efecto de una dieta pobre en grasa, junto a ejercicio físico y técnicas de relajación, sobre la evolución de las lesiones valoradas por angiografía. Se estudiaron 48 enfermos con enfermedad coronaria documentada por angiografía. La intervención incluyó una dieta pobre en grasa, relajación, ejercicio físico y dejar de fumar. En el grupo de intervención se redujo el colesterol un 24% y el LDL un 37%. Los efectos se demostraron por angiografía cuantitativa y se reflejaron en la mejoría del porcentaje de estenosis. Dichos efectos fueron más marcados se dieron en el grupo con más adherencia a la dieta.

4.- Estudio con dieta cardioprotectora en la India (15)

Consiste en un estudio de prevención secundaria, randomizado y doble ciego con 204 casos (con una dieta con 24% de grasa) y 202 controles (con una dieta con 28% de grasa). El estudio comenzó a las 24-48 horas de haber sufrido un infarto agudo de miocardio. Además del cambio en el contenido graso, en la dieta de intervención se recomendaron frutas, verduras, legumbres, nueces y pescado, hasta completar 400 gramos de verduras y frutas, frente a 185 gramos en los controles. El periodo de intervención duró 1 año, al cabo del cual se demostró que la dieta utilizada redujo significativamente el colesterol plasmático y la mortalidad total (21 vs 38). En conjunto el grupo control sufrió un 24% de infartos no mortales vs un 15% en el de intervención, con 17% muertes en el control vs 10%.

5.- Estudio de la dieta Indomediterránea (16)

Estudio de prevención secundaria, realizado en pacientes con cardiopatía isquémica, con un total de 1000 participantes (501 controles y 499 en el grupo de intervención. Los primeros recibieron una dieta del tipo NCEP I, mientras que a los segundos se le recomendó consumir frutos secos, cereales, legumbres, frutas y verduras. En estos se potenció la ingesta de aceite de soja y mostaza, con un aporte de 1,8 gr de ácido linolénico, vs 0,8 gr. Se observó un descenso de un punto final compuesto, en el grupo de intervención (39 eventos vs 76) concluyendo que la ingesta de una dieta rica en ácido alfa linolénico reduce el riesgo cardiovascular.

6.- St Thomas` Atherosclerosis Regression Study (17,18).

En este estudio se investigó la relación entre los nutrientes de la dieta y la progresión de la arteriosclerosis, valorada con angiografía cuantitativa. Se incluyeron enfermos coronarios, seguidos durante 39 meses. La dieta utilizada fue pobre en grasa (27% del total de la energía) y se comparó con una dieta habitual, del mismo contenido calórico pero con mayor proporción de grasa saturada y monoinsaturada. Se demostró que el principal determinante de la progresión de la enfermedad fue la presencia de grasa saturada en la dieta. El trabajo se desarrolló en 24 controles y 26 en el grupo de dieta. Además se añadió un tercer grupo, de 24 personas, que se trataron con colestiramina. En el grupo control aumentaron las lesiones un 6%, en el grupo de dieta los cambios fueron de -1% y en el de tratamiento farmacológico de -20%.

7.- Estudio de Lyon, con dieta Mediterránea rica en linolénico (19).

Estudio de prevención secundaria, con una dieta pobre en grasa, con la peculiaridad de ser el único estudio en el que se utilizó un alto porcentaje de MUFA. Se diseñó de modo randomizado y las dos dietas utilizadas fueron pobres en grasa, parecidas a las recomendadas por la AHA. Las diferencias entre ambas fueron

que la dieta de intervención incluía margarina hecha de canola, y por tanto con alto contenido en ácido oleico y linolénico. El trabajo se interrumpió ante el hallazgo de una diferencia significativa, en la mortalidad, entre ambos grupos. En total el seguimiento fue de 27 meses, al cabo de los cuales se recogieron 17 muertes coronarias en el grupo control y 3 en el de intervención, siendo la mortalidad global de 20 y 8 respectivamente. A los pocos meses se comenzaron a observar una diferencia en las curvas de supervivencia, lo que los autores atribuyeron al efecto antiarrítmico del ácido linolénico.

2.- JUSTIFICACIÓN DEL TIPO DE DIETA QUE SE DESEA ESTUDIAR

Uno de los principales argumentos, para la recomendación de dietas ricas en carbohidratos, es que dichas dietas combinarían en doble beneficio de reducir el riesgo coronario y favorecer la pérdida de peso. Por el contrario, el empleo de dietas con alimentos de alta densidad calórica, como es el aceite de oliva, podría favorecer la obesidad. No obstante los estudios controlados no han apoyado esa idea (9), pues se ha observado que cuando se restringe el aporte graso de la dieta, se produce, a la larga, un fenómeno de reemplazamiento por carbohidratos, con lo que a los pocos meses se deja de perder peso o se limita a unos 2,5 kg (20). Esto podría explicar que la prevalencia de obesidad haya crecido en Estados Unidos en los últimos 20 años, a pesar de que se ha reducido el consumo calórico procedente de las grasas (21). El problema de la obesidad es de gran complejidad y la dieta cubre un papel posiblemente limitado (9). Desde un punto de vista teórico la posible ventaja de una dieta pobre en grasas, con respecto a una dieta de tipo Mediterráneo, dependerá del aporte calórico global y de su equilibrio con los componentes que determinan el gasto calórico, lo que está relacionado con el estilo de vida. Tal vez eso justifique que en los países Mediterráneos la prevalencia de obesidad haya sido menor que en Estados Unidos, durante muchos años, a pesar de que la dieta en tales países, como es España, ha tenido un porcentaje de aporte calórico graso superior al de la americana (22-24).

Hace varias décadas, Keys A y colaboradores, publicaron los datos del estudio de los 7 países, en el que se destacó que la dieta rica en grasa saturada se asocia a una mayor mortalidad cardiovascular, mientras que el consumo de grasa monoinsaturada se correlacionaba con una menor frecuencia de muerte por dicha causa (25). A raíz de tales hallazgos apareció el concepto de dieta Mediterránea, en la que destacaba el elevado consumo de grasa monoinsaturada proporcionada por el aceite de oliva. Pero el tipo de Dieta Mediterránea que observó Keys, ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas. Sin embargo, en el panorama epidemiológico actual siguen llamando la atención las grandes

diferencias en la prevalencia de enfermedad coronaria entre las poblaciones europeas, ya que en la ribera del mar Mediterráneo la muerte por cardiopatía isquémica tiene una tasa mucho más baja. Entre las razones para explicar dicha diferencia se ha argumentado el diferente estilo de vida existente entre el Norte y el Sur de Europa, incluyendo las distintas costumbres dietéticas. Ante tales hechos se ha planteado que la alternativa al alto consumo de grasa saturada, de los países anglosajones, no tiene por que ser exclusivamente el consumo de carbohidratos complejos, sino que los alimentos ricos en grasa monoinsaturada podrían sustituir beneficiosamente a dicho excesivo consumo de grasa saturada. Sin embargo, mientras que existen varios trabajos demostrativos del beneficio de la dieta pobre en grasa, como ya hemos discutido anteriormente, solo hay un estudio de intervención con dietas ricas en MUFA en que se demuestre que se reduce el riesgo coronario, el Estudio de Lyon (19). Además en éste se empleó una dieta con bajo contenido en grasa y se utilizó margarina de canola como fuente de MUFA, en lugar del aceite de oliva. El aceite de canola es más rico en ácido linolénico, lo que ha llevado a sugerir que los beneficios obtenidos en dicho estudio no son propiamente derivados del alto consumo de MUFA, sino del bajo contenido en grasa global y de la mayor presencia de ácido linolénico.

Un argumento a favor del empleo de la dieta Mediterránea, rica en aceite de oliva, son los resultados del Estudio de los 7 Países, antes comentados. Sin embargo dicho estudio no tiene la solidez de un estudio de intervención y, además, se hizo en poblaciones en las que el tipo de dieta y el estilo de vida no son extrapolables a lo que consideramos entre nosotros como una Dieta Mediterránea (25). En sentido contrario, algunos estudios epidemiológicos, como el de Framingham (26), han mostrado que el consumo de MUFA se correlaciona con mayor mortalidad coronaria, lo que no debería de extrañar si se tiene en cuenta que en Estados Unidos la mayoría de los MUFA de la dieta proceden de productos cárnicos, lo que invariablemente implica que a más consumo de MUFA, mayor será el consumo de SAT. Otros autores han puesto en relación la menor mortalidad de los países mediterráneos con el mayor presencia dietética de alimentos ricos en antioxidantes, de los que el aceite de oliva es uno de ellos, aunque no sea el más importante (27). Todos estos hechos plantean que si se pretende recomendar una dieta cuya fuente de grasa principal sea el aceite de oliva, haya que desarrollar un estudio de intervención. En este sentido se pronunciaba recientemente Oliver (28), cuando escribía que, a pesar de las evidencias biológicas y epidemiológicas, nunca se ha hecho un estudio randomizado sobre los efectos potenciales de la suplementación de la dieta con aceite de oliva.

En apoyo de la realización de dicho estudio existen, en el momento actual, suficientes razones para pensar que la dieta rica en MUFA, procedente del aceite de oliva, es una buena alternativa para prevenir la arteriosclerosis. Dichas evidencias son de dos tipos: Evidencias indirectas y evidencias poblacionales, como seguidamente analizaremos.

2.- I: EVIDENCIAS INDIRECTAS QUE SOPORTAN EL BENEFICIO DE UNA DIETA RICA EN GRASA MONOINATURADA

a.- Efectos lipídicos de la dieta rica en MUFA

Los niveles plasmáticos elevados de LDL colesterol se correlacionan positivamente con el riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria y existen múltiples estudios (29-35), que demuestran que la dieta rica en MUFA reduce sus niveles plasmáticos. Dicho efecto, que también comparten las dietas ricas en PUFA, es especialmente relevante cuando sustituyen a la grasa saturada de la dieta. El mecanismo biológico de dicha acción no es bien conocido, pero se pone en relación con la recuperación en la expresión de receptores LDL. También existen estudios que han comparado el efecto de las dietas ricas en MUFA con dietas pobres en grasa, mostrando que, cuando se pasa de una dieta pobre en grasa a otra rica en MUFA, el colesterol LDL no cambia o desciende (33,35), con lo que se puede afirmar que una dieta rica en MUFA, como la Dieta Mediterránea, es igual o más beneficiosa que la dieta rica en carbohidratos, para sustituir a la dieta rica en SAT, propia de los países occidentales.

Pero la peculiaridad más singular de los MUFA, y lo que los distingue de los PUFA, es su efecto sobre el colesterol HDL (24-26). Hay suficientes estudios de intervención para aceptar que el enriquecimiento isocalórico de la dieta con aceite de oliva, elevará los niveles plasmáticos de HDL colesterol. Dada la importante relación inversa existente entre dicha fracción lipídica y el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica, este argumento es de gran fuerza para recomendar la dieta de tipo Mediterráneo en la prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria. Por el contrario, el consumo de una dieta rica en carbohidratos implicaría un descenso del HDL colesterol, tanto se consuman en forma de azúcares como de carbohidratos complejos. Además dicho efecto se prolongará mientras se mantenga la dieta pobre en grasa (9, 31,35). Esta acción de las dietas ricas en carbohidratos es motivo de preocupación, ya que varios síndromes genéticos, que cursan con HDL bajo, se asocian a enfermedad coronaria prematura y diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el descenso de colesterol HDL se asocia a un mayor riesgo coronario (36). De otra parte las circunstancias que descienden el HDL, como el sedentarismo, el consumo de tabaco, la

obesidad, la abstinencia de alcohol y el género masculino, también se asocian a mayor riesgo cardiovascular. Por el contrario su elevación, como sucede en los estudios de intervención farmacológica, predice, independientemente de los cambios en el LDL, el riesgo de cardiopatía isquémica (3). Estudios en animales, infundiendo HDL, protegen del desarrollo de lesiones que pueden conducir a la arteriosclerosis (37). Todos estos hechos generan gran preocupación sobre el descenso de HDL colesterol, con dietas pobres en grasa. Se puede argumentar que ciertas poblaciones que comen pocas grasas, como en China o Japón, tienen baja frecuencia de mortalidad coronaria, pero dichas poblaciones tienen peculiaridades que las distinguen, como la baja tasa de obesidad, el mayor ejercicio físico, el bajo consumo de grasa saturada y la nula ingesta de ácidos grasos trans (9,38).

En los últimos años se ha generado además un gran interés ante la posibilidad de que el beneficio lipídico del aceite de oliva dependa no solo de la grasa sino de su contenido en micronutrientes. Ejemplo de ello es el reciente trabajo en el que un aceite rico en compuestos fenólicos indujo un efecto específico, incrementándose los niveles plasmáticos de colesterol HDL coronario (39). Por tanto, visto en su conjunto, las dietas ricas en MUFA, y por ende en aceite de oliva, serían las que mejor perfil lipídico proporcionarían, ya que junto a un descenso de LDL colesterol elevarían el HDL colesterol, mientras que lo contrario sucedería con las dietas pobres en grasa, y ello sin considerar el efecto sobre el HDL que podría generarse por la riqueza del aceite de oliva en compuestos fenólicos..

b.- Efecto antioxidante de las dietas ricas en MUFA

En la última década se han acumulado evidencias experimentales que indican que la oxidación de las LDL puede ser el fenómeno inicial que conduce al desarrollo de la placa de ateroma (40). Las LDL circulan en la sangre y atraviesan el endotelio, siendo en el espacio subintimal donde se produciría el fenómeno de oxidación. La oxidación de dichas partículas depende de su composición y de su riqueza en antioxidantes. El proceso oxidativo probablemente se inicia en los ácidos grasos poliinsaturados de sus fosfolípidos, propagándose luego al resto de la molécula y afectando, finalmente, a las apoproteínas. Ello induce un cambio en las características biológicas de las partículas y, entre otros hechos, favorece su captación por los macrófagos, los cuales se activarán y transformarán en células espumosas. Las dietas ricas en MUFA inducen un enriquecimiento de las lipoproteínas en ácido oleico, lo que determina un incremento de su resistencia a la oxidación, con respecto a las dietas ricas en PUFA. Tales evidencias, demostradas en experimentos con animales, se

han probado también en humanos (41,42). Cuando se estudió la oxidación *in vitro* de las LDL, obtenidas tras consumir dietas con distintos ácidos grasos, las lipoproteínas obtenidas tras la dieta rica en aceite de oliva fueron más resistentes a la oxidación que las obtenidas tras el consumo de dos dietas ricas en PUFA, tanto si éstos procedían de aceite de girasol como si lo eran de pescado (43). Dicho fenómeno fue independiente del contenido en vitamina E de las partículas y se correlacionó con el enriquecimiento en MUFA tras la dieta de aceite de oliva. Además se demostró que la mayor resistencia a la oxidación, de las LDL, también se produjo al comparar las partículas obtenidas tras la dieta rica en aceite de oliva con las obtenidas tras dietas ricas en ácidos grasos saturados de origen vegetal (aceite de palma) (43). Estos hechos permiten afirmar que la dieta de tipo Mediterráneo, rica en MUFA procedente del aceite de oliva, es una alternativa posiblemente superior a la dieta pobre en grasas, en la prevención de la oxidación y, posiblemente, del inicio de la arteriosclerosis.

Pero además, en los últimos años se ha demostrado que el consumo de aceite de oliva se acompaña de efectos antioxidantes que dependen de los componentes no grasos de dicho alimento. En un estudio de intervención en humanos (43) se ha observado que un desayuno realizado con aceite de oliva, con 400 ppm de compuestos fenólicos, induce una disminución postprandial de lipoperoxidos y de F-2 isoprostanos, mejorando la respuesta microvascular dependiente del endotelio y aumentando la biodisponibilidad de óxido nítrico. Es más, el suero de personas que habían seguido una Dieta Mediterránea reduce la capacidad proliferativa de las células musculares lisas, procedentes de arterias coronarias humanas (44). Esto conduce a pensar que el aceite de oliva de la dieta es capaz de modificar el comportamiento de los elementos celulares que participan en la formación de la placa de ateroma.

c.- Dieta rica en MUFA y trombosis

La formación de un trombo, en la que participan las plaquetas y la activación de la coagulación y de la fibrinólisis, es un hecho clave en el desarrollo de los episodios clínicos de la enfermedad coronaria. Tanto coagulación como fibrinólisis están apoyados en sendas cascadas enzimáticas, en las que interaccionan múltiples componentes, que concluyen con la formación de trombina, en el caso de la coagulación, o de plasmina, en el caso de la fibrinólisis. Los ácidos grasos de la dieta pueden influir en estos mecanismos, al igual que en el proceso de agregación plaquetaria. El consumo de una dieta rica en pescado reduce dicha agregación, lo que se atribuye a un aumento en la síntesis de eicosanoides de la serie 3, con

modificación de la función de las plaquetas (45). Efectos parecidos se han descrito con las dietas ricas en aceite de oliva (46,47) a través de un cambio en la producción de prostanoïdes y tromboxano. Se conoce que varios componentes de la coagulación (Factor von Willebrand, Factor VII y fibrinógeno) y de la fibrinólisis (t-PA y PAI-1) predicen el riesgo de sufrir enfermedad coronaria o de tener nuevos episodios con enfermedad vascular preexistente (48). La posible influencia de los ácidos grasos de la dieta sobre estos componentes, es menos conocida, aunque ya hay datos indicativos de que los niveles de Factor VII se elevan con dietas ricas en ácidos grasos saturados y que en la fase postprandial aumentan sus niveles plasmáticos, cuando se toma una dieta rica en cualquier grasa (49,50). Sin embargo el consumo de una dieta rica en MUFA, tanto en personas sanas como en enfermos diabéticos, demostró que descienden los niveles plasmáticos de Factor von Willebrand, reduciendo el riesgo de trombosis (50-51). Esto abre una interesante perspectiva sobre el efecto antitrombótico de la dieta rica en aceite de oliva.

Otro mecanismo antes mencionado, y que tiene gran importancia en el desarrollo de trombosis vascular, es la fibrinólisis. Este proceso depende de la activación del plasminógeno y está regulado por el equilibrio entre el activador tisular (t-PA) y su más potente inhibidor natural, el inhibidor del activador tisular tipo 1 (PAI-1). Los estudios realizados con dietas ricas en aceites de pescado, de la serie n-3, han demostrado que los niveles plasmáticos de PAI-1 no varían o se elevan, lo que hace pensar que dichas dietas no mejoran la capacidad fibrinolítica del plasma. Sin embargo estudios de nuestro grupo han demostrado que la presencia de aceite de oliva, dentro de una típica dieta Mediterránea, reduce los niveles de PAI-1, a la vez que se reducen los niveles plasmáticos de insulina, sugiriendo que dicha dieta puede mejorar la capacidad fibrinolítica y evitar la trombosis vascular (52, 53). Dichos hallazgos son de extraordinario interés, pues los niveles de PAI-1 y de t-PA se correlacionan con el riesgo de sufrir un episodio coronario y con la gravedad de la arteriosclerosis valorada angiográficamente (48). En el mismo estudio encontramos, adicionalmente, que la presencia de colesterol en la dieta no redujo el efecto beneficioso determinado por el aceite de oliva. Es preciso destacar que el efecto sobre la fibrinólisis se observó al comparar la dieta Mediterránea con una dieta rica en carbohidratos complejos, como la recomendada por la AHA. Ello nos permite considerar que, con respecto a la fibrinólisis, la dieta rica en aceite de oliva es la más adecuada ante una potencial protección de la trombosis vascular.

d.- Dietas ricas en MUFA y presión arterial

La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular importante e independiente, ya que sus cifras elevadas favorecen la aparición de accidentes vasculares cerebrales y de enfermedad coronaria. El desarrollo de hipertensión arterial está relacionado con la dieta de un modo complejo, ya que múltiples nutrientes pueden influir en su aparición. Especialmente conocida es su relación positiva con el consumo de sal y su asociación negativa con los alimentos ricos en calcio, potasio y magnesio. También las grasas de la dieta pueden modificar las cifras tensionales. La alimentación rica en grasa SAT se acompaña de un incremento tensional, en gran medida relacionada con la mayor densidad calórica de estas dietas y por la relación existente entre consumo de SAT y obesidad. Los ácidos grasos insaturados, con acción más conocida sobre la tensión arterial, son los PUFA de la serie n-3. La dieta rica en pescado, o suplementada con dicho tipo de PUFA, induce un descenso tensional, atribuible a un aumento de la síntesis de eicosanoides, con acción vasodilatadora (54). Dichos efectos no han sido tan consistentes cuando la dieta se ha enriquecido con PUFA de la serie n-6.

Existen pocos estudios randomizados y controlados en los que se haya medido la tensión arterial en personas sometidas a dietas ricas en grasa MUFA, aunque hay datos epidemiológicos indicando que el consumo de MUFA se correlaciona negativamente con las cifras de presión arterial (55). Trabajos de intervención (56) ha podido demostrar que una dieta de tipo Mediterráneo, rica en grasa MUFA, reduce tanto la presión sistólica como la diastólica, en personas jóvenes y sanas. En otros estudios, en mujeres hipertensas, se han confirmado estos hallazgos, aportando evidencias de que la dieta Mediterránea puede modificar el metabolismo de los prostanoides (57). Es más, tales hallazgos se han observado en estudios epidemiológicos a gran escala, en los que el aceite de oliva resultó el mejor predictor del beneficio de la Dieta Mediterránea, sobre la presión arterial (58). Otro hecho de interés, puesto en evidencia, es que la sustitución isocalórica de aceites de semillas con aceite de oliva reduce la necesidad de fármacos antihipertensivos (59). No obstante aún existen importantes incertidumbres en este campo, ya que un trabajo de un grupo español ha demostrado que el tipo de consumo del aceite puede ser clave, dado que la generación de compuestos polares en el aceite de fritura podría favorecer el incremento tensional (60).

e.- Dietas ricas en MUFA y metabolismo de los carbohidratos:

La diabetes mellitus, es un proceso que incrementa mucho el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica y arteriosclerosis de diferentes territorios vasculares. La aparición de diabetes clínica, así como el desarrollo de resistencia a la insulina, son situaciones relacionadas con el aumento de la ingesta calórica y la aparición de obesidad. Con objeto de controlar ambos procesos se ha venido recomendando la utilización de dietas ricas en carbohidratos complejos, siempre con reducción del aporte calórico global en el caso de que existiera obesidad. Sin embargo, estudios realizados en diabéticos demostraron que las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados aumentan la sensibilidad periférica a la insulina y mejoran el control metabólico (61). Basados en estos hechos algunas organizaciones de expertos han considerado que un mayor consumo de MUFA sería una buena alternativa a las dietas clásicas, ricas en carbohidratos (62), para un mejor control de los enfermos diabéticos. Ello situaría a la dieta Mediterránea en una excelente situación como alternativa al empleo de una dieta como la recomendada por la AHA. Pero además de este efecto potencial para los enfermos diabéticos, datos de nuestro laboratorio indican que una dieta de tipo Mediterráneo, rica en aceite de oliva, reduce los niveles plasmáticos de insulina y glucosa, tanto basales como tras una sobrecarga oral de glucosa (63-64). Ello hace pensar que los MUFA aportados por el aceite de oliva pueden aumentar la sensibilidad periférica a la hormona.

f.- Dieta rica en aceite de oliva y protección endotelial

En la última década se ha prestado un especial interés a los fenómenos iniciales de la aterogénesis, que comienzan con la oxidación de las LDL, el desarrollo de una respuesta inflamatoria local, con disfunción endotelial. Dentro de esta última se incluiría la pérdida de la capacidad vasodilatadora dependiente del endotelio y la activación de los fenómenos trombóticos. Puesto que la dieta rica en aceite de oliva protege de la oxidación, es lógico pensar que también podría amortiguar la inflamación y la disfunción endotelial. Estudios de nuestro laboratorio han demostrado que un patrón de Dieta Mediterránea mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, reduce los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión de origen endotelial, en relación con su potencial antioxidante (65). La posibilidad de que dichos efectos sean atribuibles a la grasa MUFA o a los componentes minoritarios del aceite de oliva, está por dilucidar. Estudios *in vitro*, han demostrado que la adición de ácido oleico a preparaciones celulares reduce la expresión de moléculas de adhesión, mientras que nosotros hemos observado, por otra parte, que la ingesta aguda de aceite de oliva virgen disminuye la expresión de un factor de transcripción, que media la respuesta inflamatoria, el

NFκB, en células mononucleares circulantes de personas sanas (66). No obstante, el efecto antioxidante podría depender de la riqueza en compuestos fenólicos del aceite (67). Estos hechos son de especial interés porque se acompañan de un conjunto de beneficios de gran potencialidad preventiva en pacientes con múltiples factores de riesgo, catalogados.

g.- Beneficios del aceite de oliva relacionado con sus componentes no grasos

El aceite de oliva es la única grasa de origen vegetal que puede consumirse sin necesidad de procesamiento industrial ya que, en sus variedades virgen y extravirgen, es un genuino zumo, producto resultante de la molturación de la aceituna. Esto determina que el aceite de oliva virgen tenga una serie de componentes minoritarios, de naturaleza no grasa, que en el resto de los aceites se pierden, en su mayoría, durante el proceso conocido como rectificación o refinado del aceite. Entre tales componentes se encuentran sustancias importantes por su potente acción neutralizante de radicales de oxígeno simples, como son el anión superóxido y los peróxidos lipídicos. Merecen destacarse, especialmente, los flavonoides, entre los que se encuentran las antocianinas, las catequinas, las flavonas y flavononas. Por otra parte el aceite de oliva presenta una apreciable cantidad de tocoferoles, como alfa y gamma-tocoferol, y compuestos fenólicos, que potencialmente pueden contribuir a la protección del organismo frente a la oxidación, en especial el tirosol y el hidroxitirosol. Estudios de nuestro laboratorio han demostrado que la ingesta de aceites con distinto contenido en compuestos fenólicos induce efectos específicos, como son los antioxidantes y los de protección endotelial (43). Pero además dichos componentes pueden influir en los niveles lipídicos (39) y en los marcadores inflamatorios de origen endotelial (67).

2.- II: EVIDENCIAS EPIDEMIOLOGICAS DEL BENEFICIO DEL ACEITE DE OLIVA Y ELECCION DEL MODELO DE DIETA

En los últimos años se han publicado múltiples estudios observacionales, tanto de casos y controles, como de tipo transversal y de cohortes, mostrando que la Dieta Mediterránea reduce el riesgo cardiovascular, como se recoge en una revisión reciente (68). Actualmente se está desarrollando en nuestro país un estudio prospectivo (PREDIMED) en el que se compara el efecto comparativo del consumo de frutos secos y aceite de oliva, frente a dietas pobres en grasa. Los primeros datos son muy esperanzadores, ya que ambos alimentos reducen la expresión de los factores de riesgo tradicionales (69).

A la hora de definir la dieta Mediterránea, que pretendemos estudiar, es preciso recordar que dicho término se aplica habitualmente a la dieta definida por Willet y cols. (70),

cuando dicho autor elaboró el concepto de la *pirámide la dieta Mediterránea*. Para ello tuvo en cuenta los datos de consumo de alimentos del Mediterráneo oriental, correspondientes a la década de los años 60, lo que es muy diferente de la realidad posterior (22-24). La característica principal de la citada dieta Mediterránea, es la posibilidad de que tuviera un alto porcentaje de grasa (de hasta un 35%), con tal de que la SAT estuviera en un límite bajo (7-8%) y que la fuente de grasa principal fuera el aceite de oliva. Como hecho especial, en algunas regiones mediterráneas, como la isla de Creta, el consumo de grasa llegaba hasta el 40%.

La dieta que actualmente se sigue en países como el nuestro está lejos de corresponderse con dicha dieta, ya que con la introducción de los hábitos típicos de países anglosajones, el consumo de grasa total ha pasado en pocos años desde el 30% al 40% del total calórico, como ya han señalado Moreiras y Varela (22,23). Pero además el incremento de grasa se ha producido a expensas de una mayor ingesta de grasa SAT de origen animal, de productos lácteos y de grasa poliinsaturada, procedente de aceites de semilla (23). Por el contrario, en los últimos treinta años se ha reducido el consumo de aceite de oliva, la fuente de MUFA más frecuente en la dieta Mediterránea. Una idea sobre ello lo da el hecho de que el consumo de aceite de oliva podría estar en torno 60 gramos de aceite/habitante /día, en los años 60, mientras que la década de los 1990 estaba en 37 gramos/persona/día (24).

Ante tales hechos, y con los resultados iniciales del estudio PREDIMED, la dieta que proponemos estudiar es una dieta que se adapta al modelo de dieta Mediterránea descrito por Willet (70), con un contenido graso relativamente alto, pero con bajo porcentaje de grasa saturada y, sobre todo, con un aporte de grasa netamente superior a la dieta de la AHA y a la utilizada en el Estudio Lyon (19). Esta dieta es actualmente fácil de realizar e nuestro país, ya que se adapta a nuestros hábitos tradicionales y resulta muy atractiva para la población, dado su alto contenido graso (**Tabla 3**).

III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

Existen dos patrones o pirámides dietéticas, con efecto potencialmente beneficioso en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis. Una de ellas es la dieta pobre en grasa, rica en carbohidratos complejos. Varios estudios randomizados han demostrado que esta dieta reduce el riesgo de sufrir nuevos episodios coronarios y de morir por cardiopatía isquémica, por lo que varias organizaciones internacionales la recomiendan para estos pacientes. La otra alternativa dietética es la dieta Mediterránea, rica en grasa monoinsaturada procedente del

aceite de oliva. No existe ningún estudio randomizado que demuestre que esta dieta es beneficiosa para la prevención secundaria de enfermos con cardiopatía isquémica.

HIPOTESIS

Pretendemos probar que cuando los enfermos coronarios de alto riesgo consumen una alimentación Mediterránea, rica en aceite de oliva (34% de calorías en forma de grasa, con 22% MUFA, 6% PUFA y 7% SAT), se modifica la evolución clínica de su enfermedad. El grupo de intervención se comparará con un grupo control, que recibirá una alimentación pobre en grasa, según recomienda la American Heart Association (28% de calorías en forma de grasa, 12% como MUFA, 8% PUFA y 8% SAT). Los pacientes seleccionados serán enfermos de alto riesgo, con infarto agudo de miocardio, angor inestable y cardiopatía isquémica crónica de alto riesgo, no susceptible de revascularización. Se considerará la hipótesis nula si el grupo de pacientes alimentados con la dieta Mediterránea tiene los mismos eventos clínicos que los enfermos pertenecientes al grupo control.

OBJETIVOS

1.- Objetivo principal:

Investigar el efecto de una alimentación Mediterránea, rica en aceite de oliva (34% de calorías en forma de grasa, con 22% MUFA), en enfermos coronarios de alto riesgo (angor inestable, infarto agudo de miocardio reciente y cardiopatía isquémica crónica, no susceptible de revascularización), sobre el riesgo de sufrir nuevos episodios clínicos, realización de técnicas de revascularización (angioplastia y cirugía), trasplante cardíaco, mortalidad coronaria, ACVA, insuficiencia cardíaca y cualquier otra manifestación clínica de enfermedad cardiovascular. Se compararán con un grupo control, alimentado con una dieta pobre en grasa, (28% de calorías en forma de grasa, 12% como MUFA).

2.- Objetivos secundarios:

Primer objetivo:

La Dieta Mediterránea, rica en aceite de oliva, reduce el riesgo de sufrir episodios isquémicos cerebrales.

Segundo objetivo:

La dieta rica en aceite de oliva reduce el riesgo de sufrir nuevos episodios de claudicación intermitente.

Tercer objetivo:

La Dieta Mediterránea, rica en aceite de oliva, determina unos niveles de colesterol LDL más bajos que los que se encuentran tras el consumo de la dieta pobre en grasa, recomendada por la American Heart Association, en enfermos coronarios de alto riesgo.

Cuarto objetivo:

La dieta rica en aceite de oliva determina, en enfermos coronarios de alto riesgo, un menor cociente aterogénico (cociente Colesterol total/HDL y cociente LDL /HDL) que el producido tras el consumo de la dieta recomendada por la American Heart Association.

Quinto objetivo:

La dieta rica en aceite de oliva determina, en enfermos coronarios de alto riesgo, una mejoría en el metabolismo de los carbohidratos, en comparación con los efectos asociados a la dieta recomendada por la American Heart Association. Dicho beneficio se establecerá estudiando las curvas de glucemia e insulinemia, tras la sobrecarga oral de glucosa, en los dos grupos de dieta.

Sexto objetivo:

La dieta Mediterránea, rica en aceite de oliva, determina niveles más bajos de presión arterial, en enfermos coronarios de alto riesgo, en comparación con los enfermos que consuman la dieta recomendada por la American Heart Association.

Séptimo objetivo:

La dieta Mediterránea, rica en aceite de oliva, determina una menor tasa de isquemia miocárdica a largo plazo, valorada mediante ergometría, al comparar los resultados obtenidos con las dos dietas en estudio en enfermos coronarios de alto riesgo.

IV.- DISEÑO EXPERIMENTAL**1.- POBLACION DE ESTUDIO****A.- JUSTIFICACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El cálculo se ha realizado considerando como recurrencia cualquiera de los episodios evaluables, considerados en el apartado “PUNTOS CLINICOS FINALES” (Apartado IV.2.-). Hemos utilizado varios supuestos, siguiendo el método descrito por Freedman (71) y según las tablas de Machin and Campbell (72), asumiendo que los porcentajes previstos serán los encontrados en estudios recientes de intervención, sobre poblaciones similares a la nuestra (Estudio LIPID: N Engl J Med 1998; 339:1349-1357 y Estudio CARE: N Engl J Med 1996;

335:1001-9). Ello supone un cálculo de recurrencia del 35% en el grupo control y 25% en el grupo experimental, al final de los 5 años de seguimiento medio. Dado que nuestros enfermos serán elegidos por padecer un síndrome coronario de alto riesgo, dicha previsión es de esperar que sea parecida o que supere dichos cálculos, a tenor de los datos obtenidos en el estudio de Lyon (19) y en los estudios más recientes de prevención secundaria (IDEAL study) (73). Se han calculado, adicionalmente, unas pérdidas anuales de un 2% y se prevé realizar un análisis intermedio hacia los 40 meses de reclutarse el primer enfermo (Para entonces se estará en una media de seguimiento de 2,5 años) para investigar si la tasa de recurrencias del grupo control está dentro de lo previsto. En caso de que no se cumpla dicha predicción se recalculará el tamaño de muestra, de acuerdo con los criterios indicados en este apartado.

Los supuestos seleccionados son los siguientes, considerando siempre un error alfa de 0,05 y diferentes potencias:

Tabla 1.- Supuestos utilizados para la selección del tamaño de muestra

Recurrencias					
Grupo Control	Grupo Experimental	Error alfa	Potencia (1-β)	Pacientes	
35	25	0.05	0.80	652	
35	25	0.05	0.85	748	
35	25	0.05	0.90	874	
35	25	0.05	0.95	1082	

Teniendo en cuenta un tamaño de la muestra para una potencia de 0.90, se ha elegido el modelo de un total de 874 pacientes, 437 en el grupo control y 437 en el grupo experimental. El tamaño muestral se ha calculado incluyendo las posibles pérdidas.

B.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ENFERMOS

Los enfermos se seleccionarán cuando acudan al Hospital para ser atendidos por un episodio incluíble en los criterios diagnósticos seguidamente propuestos.

I.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1.- Consentimiento informado: Todos los participantes aceptarán su inclusión en el estudio, firmando el protocolo aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía. En dicho consentimiento se hará constar que su inclusión en los grupos tendrá carácter aleatorio.

2.- Criterios diagnósticos:

Se seleccionarán pacientes con enfermedad coronaria aguda (angina inestable, infarto agudo de miocardio) y enfermedad coronaria crónica de algo riesgo, de acuerdo a los siguientes criterios:

a) Infarto agudo de miocardio: Existencia de, al menos, dos de las tres manifestaciones siguientes: dolor torácico de características anginosas (o equivalentes anginosos), cambios típicos del electrocardiograma (aparición de nuevas ondas Q y/o cambios del segmento ST y/o onda T), y elevación de las enzimas miocárdicas (CPK y/o CPK/MB > 2 veces el límite superior normal del laboratorio. El criterio del valor de la MB prevalecerá, en caso de discrepancias, sobre el de la CPK total.

b) Angina inestable (74)

Ingreso hospitalario por dolor torácico de características anginosas de al menos 15 minutos de duración, tanto en reposo como tras el esfuerzo, que se haya incrementado en frecuencia y duración en los últimos días o semanas. El último episodio debe haber ocurrido en las 48 horas previas al ingreso y debe acompañarse de, al menos, una de las siguientes alteraciones electrocardiográficas o analíticas:

- Descenso del ST de, al menos, 0,5 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Ascenso del ST de, al menos, 1 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Inversión de la onda T de, al menos, 2 mm en 2 derivaciones contiguas
- Troponina positiva.

c) Cardiopatía isquémica crónica de alto riesgo.

Se incluirán aquellos pacientes que hayan estado ingresados por un evento coronario y/o angina estable, al menos una vez en los 2 años precedentes y que hayan sido sometidos a una coronariografía diagnóstica con evidencia de enfermedad coronaria severa, definida como

la existencia de un vaso epicárdico mayor de 2.5 mm de diámetro con estenosis superior al 50%.

II- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Edad inferior a 20 años o igual o mayor de 75 años, con una expectativa de vida que no sea inferior a 5 años.

2.- Insuficiencia cardíaca severa, clase funcional III o IV de la NYHA, con la excepción de episodios autolimitados de insuficiencia cardíaca aguda en el momento del evento isquémico agudo.

3.- Disfunción ventricular izquierda sistólica severa (Con fracción de eyección igual o inferior a 35%).

4.- Pacientes con limitación para seguir el protocolo: Se excluirán las personas sin capacidad personal o familiar de adscribirse a la dieta indicada, por cualquier causa.

5.- Factores de riesgo graves o de difícil control: Se excluirán los enfermos con hipertensión y diabetes en los que haya afectación orgánica que limite su supervivencia (insuficiencia renal crónica con creatinina persistentemente >2.5 mg/dl) y manifestaciones clínicas incapacitantes de arteriosclerosis cerebral.

6.- Enfermedades crónicas no relacionadas con el riesgo coronario: Enfermedades psiquiátricas severas, procesos crónicos necesitados de tratamiento que pueda modificar el metabolismo lipídico (insuficiencia renal crónica, hepatopatías crónicas, neoplasias en tratamiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con insuficiencia respiratoria pulmonar con oxigenoterapia domiciliaria, endocrinopatías susceptibles de descompensación y enfermedades del tubo digestivo que cursen con episodios de diarrea).

7.- Participantes en otros estudios: Se excluirán a los pacientes participantes en otros estudios, en el momento de la selección o en los 30 días previos al comienzo del estudio.

C.- SELECCIÓN Y ALEATORIZACIÓN DE LOS PACIENTES

El cardiólogo que atienda al enfermo le sugerirá su participación en el estudio, una vez comprobado que cumple los criterios de inclusión y que no posee los de exclusión. Si el paciente decide colaborar, uno de los médicos internistas le abrirá el correspondiente cuaderno de recogida de datos (CRD), que será valorado seguidamente por el coordinador y por los cardiólogos externos independientes (página 35). Si la información de éstos es favorable se le solicitará al paciente el consentimiento informado. Seguidamente se le realizarán los estudios basales (comentados en el siguiente apartado) y será aleatorizado y asignado a una de las dos dietas del estudio. Para que la adscripción a ambas dietas quede bien equilibrada, la aleatorización se hará por las siguientes variables:

- 1.- Hombre o mujer
- 2.- Tener menos de 60 años o edad superior.
- 3.- Haber o no sufrido un infarto de miocardio previo.

Con esta distribución resultarán 8 grupos distintos.

Tabla 2. Grupos de aleatorización, resultantes de aplicar los criterios de selección.

Grupos de aleatorización			
Hombres <60 años, sin IAM previo	Hombres <60 años, con IAM previo	Mujeres <60 años, Sin IAM previo	Mujeres <60 años, con IAM previo
Hombres >60 años, sin IAM previo	Hombres >60 años, con IAM previo	Mujeres >60 años, Sin IAM previo	Mujeres >60 años, con IAM previo

Procedimiento de aleatorización.

Se realizará una aleatorización fija, estratificada en bloques manteniendo a ciegas todo el proceso de aleatorización por parte de los investigadores que han de participar en la recolección de los datos y en el tratamiento de los enfermos. Este proceso de aleatorización será supervisado por un organismo Internacional de reconocido prestigio en el campo de la Epidemiología e Investigación Clínica (Escuela Andaluza de Salud Pública) que conocerá con todo detalle todo el proceso de aleatorización de los enfermos.

Se establecerá un grupo de trabajo que será el encargado de realizar todo el proceso de aleatorización de los enfermos y que será independiente y actuará a ciegas del grupo de trabajo encargado de tratar y del seguimiento de los enfermos.

Grupos de Aleatorización: (1=NCEP; 2= OLIVA)

1. Hombres <60 años sin IAM previo

1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212
 1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211
 2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211

2. Hombres <60 años con IAM previo

1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211
 1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211
 1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212
 2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212

3. Hombres >60 años sin IAM previo

2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211
 1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211
 1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212

4. Hombres >60 años con IAM previo

1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211
 1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212
 2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211

5. Mujeres <60 años sin IAM previo

1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212

2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211
 1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211

6. Mujeres <60 años con IAM previo

1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211
 2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212
 1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211

7. Mujeres >60 años sin IAM previo

1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211
 1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212
 2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211

8. Mujeres >60 años con IAM previo

1221 2112 1122 2211 1212 2121 1212 2121 1221 2112 1122 2211
 2112 1212 2121 1221 1122 2211 1122 2121 1221 2112 2211 1212
 1212 2121 1221 2112 2211 1122 2121 1221 2112 1122 1212 2211
 1122 2211 1212 2121 1221 2112 2121 1221 2112 1122 2211 1212

Procedimiento practico

1. Paciente cumple criterios de inclusión.
2. Consentimiento informado. Recogida de toda la información en el tiempo 0
3. Aleatorización por parte de un grupo que no participa en la realización del estudio (Apertura de sobre).
4. Asignación a grupo de tratamiento e instauración de tratamiento por parte del grupo de dietética.
5. Continúa con el seguimiento.

Procedimientos para mantener a ciegas al equipo investigador.

1. Nunca exponer la hipótesis al enfermo. El enfermo no debe conocer cual es el grupo de dieta al que está incluido, ni debe de informar al médico sobre el tipo de comida que está ingiriendo. Los temas de comida solo deben discutirse con el equipo de dietética que por otra parte desconocerá en todo momento la evolución del estudio.
2. El equipo médico desconocerá en todo momento el tipo de dieta que consume el enfermo y evitará cualquier pregunta al enfermo sobre la misma. Toda las preguntas sobre el cumplimiento de dieta, adherencia a la misma grado de satisfacción etc. será realizadas por el equipo de dietética.
3. El equipo de análisis estadístico permanecerá a ciegas sobre la aleatorización, sobre los códigos de aleatorización, de forma que desconozca que tipo de dieta consuma cada grupo de enfermos. (Estos códigos solo serán conocidos por parte del equipo de aleatorización).

D.- ESTUDIOS BASALES. Variables del estudio

El tratamiento de las muestras recogidas y las diferentes pruebas a realizar en todos los sujetos incluidos en el estudio se lleva a cabo en la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

A todos los individuos se les cumplimentará un CRD que incluirá la historia clínica y las determinaciones complementarias oportunas, con el objeto de definir la presencia de factores de riesgo y la existencia de criterios de inclusión y exclusión. Dicho estudio será realizado por el médico responsable de su atención general (especialista en medicina interna) y por el especialista en cardiología que se ocupará de su seguimiento. En dicho estudio se incluirán los siguientes parámetros:

a.- Clínicos

- 1.- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (antes de los 55 años en los hombres y de 65 en las mujeres) en familiares de primer y segundo grado
- 2.- Cálculo del IMC, por la fórmula antes indicada.
- 3.- Tensión arterial: Se recogerá en el brazo derecho, tras 5 minutos de descanso en posición supina, con los brazos apoyados a la altura del corazón. Se hará con un esfigmomanómetro de mercurio y se definirá la presión sistólica por la aparición del primer sonido (Fase 1 de Korotkoff) y la diastólica por su desaparición (Fase 5 de Korotkoff). Se

harán dos mediciones a intervalos de 2 minutos y si difieren en más de 5mm se hará una tercera y se obtendrá la media. Los enfermos que sigan tratamiento antihipertensivo previo se considerarán hipertensos, independiente de sus cifras tensionales al iniciar el estudio. Se considerará definitiva la media de las dos últimas determinaciones. Se considerarán hipertensos los individuos con tensiones iguales o superiores a 140/90 (75).

4.- Consumo de tabaco. Se valorará el tipo y cantidad diaria media de consumo.

5.- Diabetes mellitus. Se hará este diagnóstico ante la existencia de los síntomas clásicos de diabetes, junto a una inequívoca elevación de glucemia, no necesariamente en ayunas (>200 mg/dl). Asimismo se considerarán como tales los pacientes con glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, en dos ocasiones distintas y si la glucemia, tras la sobrecarga de 75 gramos orales de glucosa, llega a 200 mg a las 2 horas (62). Para ello se les practicará, a todos los pacientes, una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa (extracciones basal, 30, 60, 90, 120 minutos). Los enfermos que siguieran tratamiento para la enfermedad, se diagnosticarán de diabetes sin necesidad de que cumplan tales requisitos.

5.- Consumo de alcohol. Se recogerá la cantidad y tipo de bebidas, cuantificándolo en gramos, según la media de contenido de alcohol en las distintas bebidas alcohólicas (cerveza 4% de contenido alcohólico; vino joven 9%, vino fino 16 %; vino tinto 12 %; bebidas espirituosas 50%). Se considerará exceso de consumo la toma de >30 g/día de alcohol.

6.- Toma de medicación. Se indicarán todos los fármacos, en especial antihipertensivos (IECA, antagonistas del calcio, betabloqueantes), nitritos, antiagregantes e hipolipemiantes.

7.- Obesidad: Se considerará obesidad cuando los sujetos presenten un aumento $>10\%$ respecto de su peso ideal.

8.- Inactividad física: Se considerará la presencia de inactividad física si se camina <1 km/día o se realiza el trabajo diario sin ningún ejercicio físico.

b.- Exploraciones complementarias:

1.- Bioquímicas: Las siguientes determinaciones se harán en una extracción de sangre venosa, tras 12 horas de ayuno, en decúbito supino y sin compresión. Tras la extracción se procesarán las muestras de modo convencional, centrifugándolas y transportándolas en hielo para su estudio inmediato. Se conservarán alícuotas de las muestras obtenidas, conservándolas a -80 °C.

1.- Glucosa. Se hará por el método de la glucosa oxidasa (Para el diagnóstico de diabetes mellitus del adulto ver el apartado anterior).

2.- Insulinemia basal y a los 60 y 120 minutos de una sobrecarga oral de glucosa (76).

3.- Colesterol total. Se determinará por un método enzimático (77). Se considerará que hay una hipercolesterolemia, subsidiaria de tratamiento, cuando el LDL colesterol, según la fórmula de Friedewald, sea igual o superior a 130 mg/dl. Si durante el desarrollo del estudio aparecieran evidencias de que el nivel de tratamiento debe ser modificado se actuará con ese criterio.

4.- Triglicéridos totales. Se considerará que existe hipertrigliceridemia cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dl. Se determinará por un método enzimático (78).

5.- HDL colesterol. Se considerará que existe un descenso de HDL cuando su valor esté por debajo de 35 mg/dl en los hombres y de 45 mg/dl en las mujeres. El método utilizado será el de medición directa (79).

6.- Urea.

7.- Acido úrico.

8.- Hemograma: Incluirá la determinación de hematíes, leucocitos y fórmula, y plaquetas.

9.- Determinaciones especiales en los individuos cuya patología obligue a un control específico: Hemoglobina glicosilada en los diabéticos, CPK, GOT y FA en los tratados con hipolipemiantes y sodio y potasio en los hipertensos y tratados con diuréticos e IECA.

2.- **Electrocardiograma de esfuerzo:** En el momento de asignarse a un grupo de dieta se le practicará un electrocardiograma de esfuerzo y un electrocardiograma de 12 derivaciones. La frecuencia cardiaca se obtendrá del electrocardiograma de reposo. En el apartado IV.-4 (“SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN”) se indica la frecuencia de los controles posteriores.

3.- **Ecocardiografía:** Se practicará en el estudio inicial del enfermo. En el apartado IV.-4 (“SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN”) se indica la frecuencia de los controles posteriores.

2.- PUNTOS CLINICOS FINALES

Variable principal:

Monitorización del riesgo de sufrir nuevos episodios clínicos, realización de técnicas de revascularización (angioplastia y cirugía), trasplante cardiaco, mortalidad coronaria, ACVA, insuficiencia cardiaca y cualquier otra manifestación clínica de enfermedad cardiovascular.

A) Puntos primarios:**1.- Infarto de Miocardio mortal y muerte de origen cardiovascular**

Se considerará como tal cuando en la historia clínica del hospital existan evidencias consistentes con dicha causa de muerte. Cuando el registro de infarto agudo de miocardio o isquemia coronaria vaya seguido de la muerte, dentro de la primera hora de desarrollo de los síntomas, se considerará muerte súbita (16). En caso de que se certifique la muerte sin registro hospitalario se contactará con el médico que firmó el certificado de defunción y si no existe otra causa aparente se considerará que existe sospecha de muerte de origen cardiaco.

2.-Infarto agudo de miocardio no mortal

Existencia de, al menos, 2 de las tres siguientes manifestaciones: dolor torácico de características anginosas (o equivalentes anginosos), modificaciones típicas en el electrocardiograma (aparición de nuevas ondas Q y/o cambios del segmento ST y/o onda T), y elevación de las enzimas miocárdicas (CPK y/o CPK/MB > 2 veces el límite superior normal del laboratorio. El criterio del valor de la MB prevalecerá, en caso de discrepancias, sobre el de la CPK total.

3.- Angina

Ingreso hospitalario por dolor torácico de características anginosas de, al menos, 15 minutos de duración, tanto en reposo como el dolor de esfuerzo que se haya incrementado en frecuencia y duración en los últimos días o semanas. El último episodio debe haber ocurrido en las 48 horas previas al ingreso y debe acompañarse de, al menos, una de las siguientes alteraciones electrocardiográficas:

- Descenso del ST de, al menos, 0,5 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Ascenso del ST de, al menos, 1 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Inversión de la onda T de, al menos, 2 mm en 2 derivaciones contiguas.

4.- Realización de revascularización o trasplante cardiaco

Se considerará la realización de procedimientos de revascularización, tanto percutánea (angioplastia o Stent) como quirúrgica y la práctica de trasplante cardiaco.

B) Puntos secundarios:

Se incluyen aquí aquellos episodios, relacionados con la enfermedad coronaria, pero que no se han considerado incluibles en las evidencias clínicas finales. Son los siguientes:

- a.- Insuficiencia cardiaca que precise ingreso hospitalario
- b.- Episodios isquémicos transitorios.
- c.- Ictus isquémicos establecidos.
- d.- Claudicación intermitente.

3.- DESCRIPCIÓN DE LOS MODELOS ALIMENTARIOS

El objetivo de este estudio es comparar dos tipos de dietas, la dieta mediterránea con un 35% de calorías en forma de grasa (22% grasa monoinsaturada, 6% grasa poliinsaturada, 7% grasa saturada), 15% proteínas y 50% carbohidratos, frente a la dieta recomendada por el National Cholesterol Education Program y la American Heart Association con un 28% de grasa total (8% grasa saturada, 12% grasa monoinsaturada, 8% grasa poliinsaturada), 15% proteínas y 55% carbohidratos. En ambas dietas el contenido de colesterol se ajustará a menos de 300 mg/día. El objetivo consiste no en comparar dos tipos de dieta definidas por un porcentaje de nutrientes determinados, sino dos patrones diferentes de alimentación o dos pirámides alimenticias diferentes: el patrón de alimentos de la pirámide de dieta mediterránea frente al patrón alimenticio recomendado por la American Heart Association (80).

Ambas dietas terapéuticas deben aportar una diversidad de alimentos de todos los tipos: verduras, frutas, cereales, patatas, legumbres, productos lácteos, carnes y pescados.

1. Modelo alimentario siguiendo los criterios del National Cholesterol Education Program y de la American Heart Association.

Deberán seguirse las siguientes normas en lo referente a la elección de alimentos específicos o grupos de alimentos.

1.1 Cereales y derivados (pan, cereales, pasta, patatas, arroz, legumbres). Se deberán consumir entre 6 y 11 raciones diarias. Cada ración corresponde a las siguientes cantidades: 1 rebanada de pan, 30 gr de cereales en seco, ½ taza de patatas, arroz, fideos, legumbres, etc.

Estos alimentos son ricos en hidratos de carbono, aportan proteínas y en general tienen un bajo contenido en grasa saturada y colesterol. La pasta, las legumbres, las patatas, el arroz y las verduras pueden combinarse con pequeñas cantidades de carne magra, pescado o aves para preparar un segundo plato sabroso.

1.2 **Verduras** (lechuga, maíz, guisante, judías verdes, brócoli, zanahorias, col, apio, tomate, espinacas, calabaza, berenjena, setas, etc.) Se deberá consumir entre 3 y 5 raciones al día. Cada ración corresponde a 1 taza de verdura cruda o ½ taza de las demás.

1.3 **Frutas** (Naranja, manzana, pera, plátanos, uva, ciruela, melocotón, fresas, melón, kiwi, mango, papaya, etc.) Se deberá consumir entre 2 y 4 raciones al día. Cada ración corresponde a 1 pieza mediana de fruta, ½ taza de fruta cortada o ¾ de taza de zumo de fruta.

1.4 **Lácteos desnatados** (leche desnatada, yogur desnatado, quesos bajos en grasa). Se deberán tomar entre 2 y 3 raciones al día. Una ración corresponde a una taza de leche desnatada o 30 gr de queso bajo en grasa o queso fresco.

1.5 **Carnes magras, carne de ave o pescado.** Se deberá consumir hasta 150-180 gr al día. Las carnes magras de la carne de ternera son el solomillo, el bistec redondo, la culata y en el caso del cerdo, la parte central del jamón, el lomo o el solomillo. Debe limitarse toda la grasa visible antes de consumirse y antes de la cocción. En el caso del pollo y pavo debe eliminarse la piel antes de la cocción.

La cantidad de 150-180 g de carne, pescado o carne de ave corresponde a 2 raciones cada una de tamaño aproximado de una baraja de cartas.

El marisco contiene menos grasa que la carne pero algunos tipos como las gambas contienen gran cantidad de colesterol por lo que su inclusión debe limitarse en tanto en cuanto el consumo de colesterol es el recomendado (<300 mg/día).

1.6 **Grasa y aceites** (Utilizar no más de 6-8 cucharaditas al día incluyendo las utilizadas para la preparación de los alimentos). Utilizar los siguientes aceites en la preparación de los alimentos: canola, maíz, soja, girasol. También se pueden utilizar las margarinas vegetales blandas.

1.7 **Frutos secos.** El consumo de frutos secos y mantequilla de cacahuete ha de limitarse debido a su riqueza en grasa.

1.8 **Huevos.** Limitar su ingesta a no más de 2-4 huevos a la semana.

1.9 **Varios.** Los **aperitivos** del tipo de galletas crujientes sin ninguna grasa, arroz tostado, rosquillas de pan, etc. son adecuados. Las palomitas de maíz deben elaborarse con una pequeña cantidad de aceite vegetal.

Postres y dulces. Las frutas, el yogur de frutas con poca grasa, los helados de frutas, los sorbetes, las gelatinas y la leche helada sin grasa son opciones adecuadas. Limitar los dulces preparados con leche, chocolate y aceites tropicales.

1.10 **Técnicas culinarias.** En lo que respecta a las técnicas de preparación de los alimentos debe tenderse a los métodos de menor cocción de las grasas (hervido, horneado,

parrilla, hervido al vapor, escaldado sin añadir grasas, eliminación de la grasa de la carne, vertido de las grasas tras la cocción y eliminación de la piel de las aves). Se recomienda el uso de un aceite rico en ácidos grasos no saturados (girasol, maíz, soja, etc.) con moderación. La sal ha de limitarse en la preparación de sopas, caldos y otros platos sustituyéndola por otras especias.

Dado que los principales orígenes de las grasas saturadas en la dieta norteamericana son las carnes y los productos lácteos ricos en grasas, los pacientes deben limitar el consumo de mantequillas, leche entera y productos realizados con leche entera como los helados, la nata, el queso graso, las carnes grasas como la hamburguesa, las carnes procesadas (salchichas, panceta, etc.), los embutidos ricos en grasa (salami Necesidad de revascularización coronaria, quirúrgica o percutánea.

c.- Necesidad de trasplante cardiaco, chorizo, salchichón, derivado del jamón) y la piel de las aves.

2. Modelo de Alimentación Mediterránea.

Deberán seguirse las siguientes normas para conseguir las recomendaciones de una dieta mediterránea:

2.1 Cereales y derivados (pan, cereales, pasta, patatas, arroz, legumbres). Se deberá consumir entre 6 y 11 raciones diarias. Cada ración corresponde a las siguientes cantidades: 1 rebanada de pan, 30 g de cereales en seco, ½ taza de patatas, arroz, fideos, legumbres, etc.

Utilizar pan con todas las comidas. Las legumbres y cereales deben ser la base de los primeros platos en las comidas principales (garbanzos, lentejas, judías, arroz, etc.).

2.2 Verduras (lechuga, maíz, guisante, judías verdes, brócoli, zanahorias, col, apio, tomate, espinacas, calabaza, berenjenas, guisantes, setas, etc.). Se deberá consumir entre 3 y 5 raciones al día. Cada ración corresponde a 1 taza de verdura cruda o ½ taza de las demás. En la dieta mediterránea, un plato de verduras frescas se debe consumir como base fundamental de la alimentación condimentadas con aceite de oliva virgen.

2.3 Frutas (naranja, manzana, pera, plátano, uva, ciruela, melocotón, fresas, melón sandía y cualquier fruta del tiempo). Se deberá consumir entre 2 y 4 raciones al día. Cada ración corresponde a 1 pieza mediana de fruta, ½ taza de fruta cortada o ¾ de taza de zumo de fruta. Como norma general se deberá consumir el equivalente a una pieza de fruta como mínimo en cada una de las dos comidas principales como postre y no utilizar otros postres.

2.4 Lácteos desnatados (leche desnatada, yogur descremado, quesos bajos en grasa). Se deberán tomar entre 2 y 3 raciones al día. Una ración corresponde a una taza de leche desnatada o 30 gr de queso bajo en grasa o queso fresco.

2.5 Grasa y aceites. Utilizar aceite de oliva virgen para las preparaciones culinarias, en especial junto con el pan, tostado o natural, del desayuno y merienda, en la preparación y aderezo de verduras y ensaladas, en el proceso de cocinado de todos los platos (legumbres, verduras, pescado frito, etc.), para la preparación de ciertos platos típicos de la cocina andaluza mediterránea, como el gazpacho y salmorejo. Se deberá tomar diariamente la ración recomendada de aceite de oliva virgen, calculándose que será 60 centímetros cúbicos/persona/día, para los hombres con normopeso, con una ingesta calórica de unos 2,000 Kcal/día. En el caso de las mujeres con normopeso, y de hombres y mujeres con sobrepeso, el consumo de aceite de oliva guardará la proporción adecuada para el aporte calórico global. En la tabla siguiente se ponen varios ejemplos de diferentes dietas y sus proporciones correspondientes de consumo de aceite de oliva. No se debe de consumir ninguna otra grasa y en especial deben ser eliminados otros tipos de aceites, mantequillas, margarinas o derivados grasos

Tabla 3. Ejemplos de varias dietas, con contenido calórico diferente y del consumo correspondiente de aceite de oliva.

	Hombres con normopeso	Hombres con sobrepeso	Mujeres con normopeso	Mujeres con sobrepeso
Kcalorías diarias	2,000	1,500	1,700	1,200
Consumo diario de aceite de oliva	50 mililitros	45 mililitros	50 mililitros	36 mililitros

2.6 Carne de ave o pescado. Se deberán de consumir varias veces a la semana (4-5 veces) pescado y 2 veces/semana (150 gr en cada ración) carne de ave sin piel. Tanto el pescado como la carne de ave se pueden consumir o bien fritos con aceite de oliva o bien a la plancha aunque el pescado se consumirá preferentemente frito con aceite de oliva.

2.7 Huevos. Limitar su ingesta a no más de 2-4 huevos a la semana.

2.8 Frutos secos. El consumo de frutos secos ha de limitarse debido a su riqueza en grasa.

2.9 Carnes rojas. Las carnes magras rojas de ternera son el solomillo, el bistec redondo, la culata y en el caso del cerdo, la parte central del jamón, el lomo o el solomillo. Debe eliminarse toda la grasa visible antes de consumirse y antes de la cocción. Consumir solo ocasionalmente o esporádicamente, es decir varias veces al mes, no más de una vez por semana y por término medio dos veces (150 gr cada ración) al mes.

2.10 Varios. Postres y dulces. Las frutas constituyen el mejor postre a tomar en todas las ocasiones. Los restantes postres realizados con lácteos desnatados, el yogur de frutas con poca grasa, los helados de frutas, los sorbetes, las gelatinas y la leche helada sin grasa son opciones adecuadas a tomar solo esporádicamente en aquellas circunstancias en las que no sea posible tomar una pieza de fruta fresca. Eliminar los dulces preparados con leche, chocolate y aceites tropicales.

Consumir solo los dulces caseros realizados con aceite de oliva, harina y especias (por ejemplo pestiños, magdalenas caseras, etc.)

El consumo de vino tinto con un máximo de 2 copas al día para hombre y 1 copa al día para las mujeres.

2.11 Costumbres culinarias y condimentos. Como norma general se consumirán alimentos frescos evitando conservas. En la dieta mediterránea el eje de las técnicas culinarias se encuentra en el uso del aceite de oliva. Se utilizará aceite de oliva para los fritos (pescado, berenjenas, patatas, huevos, etc.), para rehogar las verduras frescas una vez cocidas, para añadirlo a las verduras frescas y a las ensaladas. También se utilizará el aceite de oliva en la preparación de platos típicos de la cocina mediterránea (salmorejo, gazpacho, etc.), dulces (buñuelos, jeringos, magdalenas, pestiños, etc.) y en la preparación de todos los platos y guisos (cocido, alubias, lentejas, paella, etc.). Igualmente existen una serie de condimentos muy típicos de la cocina y dieta mediterránea de forma que en la condimentación de la mayoría de los platos se utiliza el ajo, la cebolla y el tomate.

2.12 Vino: Se puede consumir vinos de graduación inferior a 16°, en una cantidad que no supere las 3 copas al día para hombres y 2 copas para las mujeres.

Esquema general de consumo de los distintos alimentos en ambas dietas

ALIMENTOS	AHA	MEDITERRÁNEA
Aceite de oliva	NO	≅ 50 cc/día
Aceite de girasol	<30 cc/día	NO

Margarina	12 g/día	NO
Mermelada	50 g/día	NO
Galletas	50 g/día	NO
Cereales y derivados (1)	6-11 raciones/día	6-11 raciones/día Pan en todas las comidas Legumbres (5-4 veces/sem)
Verduras (2)	3-5 raciones/día	3-5 raciones/día frescas
Frutas (3)	2-4 raciones/día	3-4 raciones/día fresca
Lácteos desnatados (4)	2-3 raciones/día	2-3 raciones/día
Carnes rojas (5)	<180 g/día	150 g/2 veces mes
Carne de pollo (5)	<180 g/día	150 g/2 veces/semana
Pescado (5)	<180 g/día	150 g/5 veces/semana
Frutos secos	Esporádicamente, de cualquier tipo	Castañas y nueces en temporada
Huevos	2-4 yemas/semana	2-4 yemas/semana
Postres	Fruta, gelatinas, sorbetes, mermeladas, helados con leche desnatada etc.	Frutas frescas del tiempo
Otros postres	4-5 veces/semana. Yogur, sorbetes, gelatinas, helados desnatados	Muy ocasional. En las celebraciones
Alcohol	NO	2 copas vino/día en hombre 1 copa vino/día en mujer
Costumbres culinarias	Vapor, plancha, horneado, hervidos	Fritos, condimentos (ajo, cebolla, tomate) con aceite de oliva

(1) Una ración equivale a 15-20 gr/de pan, 30 gr de cereales en seco o media taza de legumbres, arroz, fideos o patatas.

(2) Una ración equivale a una taza de verdura cruda o media taza de otras verduras (maíz, guisantes, etc)

(3) Una ración equivale a una pieza mediana de fruta, media taza de fruta cortada o tres cuartos de zumo de fruta.

(4) Una ración corresponde a una taza de leche desnatada o 30 g. de queso bajo en grasa o queso fresco.

(5) A elegir por parte de los paciente uno de ellos para consumir en el día.

c.- Reducción de peso.

La reducción de peso debe ser una parte integrante del tratamiento dietético de los pacientes con sobrepeso. El programa de reducción de peso, para tener éxito a largo plazo, incluirá tanto una restricción de calorías, como un programa de ejercicio físico regular. La restricción calórica consistirá en la instauración de una dieta específica a cada paciente con sobrepeso u obesidad, con una reducción calórica en torno a 500 kcal/día, en relación con sus necesidades diarias. Se mantendrán, en cualquier caso, las proporciones de los diferentes nutrientes, durante todo el periodo de restricción calórica. El programa de ejercicio físico se

diseñará de forma específica a cada paciente para inducir un gasto calórico adicional de 400 Kcal./día, es decir, el equivalente al gasto realizado cuando se camina durante una hora a ritmo vivo (5-6 Km). Este tipo de ejercicio físico se intercambiará por aquel otro al que el enfermo esté habituado, p.e. natación, tenis, bicicleta etc.

d.- Instrucción y control dietético inicial.

La llevará a cabo con la colaboración de un/una dietista. Se pretenderá instruir al enfermo, y a la persona responsable de la preparación de los alimentos en su hogar, sobre la elaboración práctica de los menús, la realización de las encuestas de recogida de alimentos y de frecuencia de su consumo. Este tipo de encuestas abarcará un periodo de una semana (siete días consecutivos) y la duración aproximada de esta instrucción es de unos 45 minutos

4.- SEGUIMIENTO DE LA POBLACION.

Durante el seguimiento del enfermo se harán revisiones o controles periódicos de dos tipos, los dietéticos y las revisiones clínicas. Ver Tabla 5 (en apartado IV.5.- Plan de trabajo).

A.- Controles dietéticos y nutricionales programados:

Los controles dietéticos pretenden garantizar que el aporte nutricional sea adecuado y que se asegure la adherencia del enfermo a la dieta prescrita. Para ello se contará con un/una dietista. Los controles programados son los siguientes:

1.- Seguimiento telefónico bimensual: Consistirá en una llamada telefónica, realizada por el/la dietista, para reforzar el seguimiento de la dieta y resolver problemas puntuales que puedan surgir. La duración de la conversación telefónica será de unos 10 minutos.

2.- Seguimiento nutricional cuatrimestral

Esta consulta la llevará a cabo el/la dietista, como complemento de la consulta clínica. En ella (B.- Controles clínicos) se revisará la información proporcionada por la dietista, sobre los controles bimensuales antes indicados. Así se harán las oportunas correcciones, de forma inmediata, para asegurar la buena adherencia al protocolo. La duración de esta revisión, en la

que se incluirán consejos para reforzar el seguimiento nutricional, será de 20 minutos. En esta consulta se valorarán los parámetros antropométricos, incluidos en el estudio

B.- Controles clínicos (Ver apartado IV.-5.- Plan de trabajo)

1.- Control por los médicos responsables del seguimiento general: Esta consulta de medicina interna, atendida por un especialista, prestará atención a cualquier aspecto médico relacionado con el seguimiento del enfermo. Tendrá carácter cuatrimestral y vigilará todas eventualidades y cambios evolutivos relacionados o no con la enfermedad fundamental, en especial en lo que respecta al seguimiento y control de los factores de riesgo, los procesos intercurrentes agudos y la aparición de cualquier otro proceso que pueda influir en el protocolo nutricional. El enfermo llevará un diario en el que recogerá cualquier fenómeno nuevo que modifique su vida normal, tanto de significado clínico como la necesidad de tomar cualquier fármaco no programado o el consumo de fármacos a demanda, como los nitratos. En esta consulta se cumplimentarán los cuadernos de recogida de datos, para facilitar la revisión cardiológica. Se completará con una extracción de sangre, en ayunas, para completar la evaluación bioquímica. Se calcula que el tiempo consumido en la consulta de seguimiento será de cuarenta minutos.

2.- Control cardiológico: Esta consulta será realizada por un especialista en cardiología. Los enfermos acudirán tras ser controlados en la consulta general, donde se habrán previamente cumplimentado los cuadernos de recogida de datos. La consulta cardiológica tiene como fin homogeneizar el manejo del enfermo y prestará especial atención al diagnóstico de los posibles nuevos eventos y a su tratamiento. Con ese objetivo se realizará una revisión cuatrimestral sistemática, que se completará con una consulta de libre acceso por parte del enfermo. Para ello acudirá a la consulta de medicina interna a través de la cual se le facilitará una cita, si los síntomas apreciados por el enfermo se consideran de carácter cardiológico. La demanda de esta segunda modalidad se ha calculado pensando en que puedan surgir un 22% de problemas nuevos evaluables, durante el primer año de seguimiento, y un 7% en los años sucesivos. La consulta se completará con un electrocardiograma en reposo (uno anual, seis en total), una prueba de esfuerzo (a los cuatro meses del inicio y uno anual) o un ecocardiograma (cuatro en total) Se investigarán específicamente los datos relacionados con los “PUNTOS CLÍNICOS FINALES” (IV.-

Diseño Experimento, 2: Puntos clínicos finales). La duración de la consulta programada se calcula en veinte minutos y la consulta de demanda en 30 minutos.

3.- Control por un cardiólogo independiente: Los datos clínicos recogidos previamente serán revisados por el cardiólogo, ocupado de atender un episodio, serán revisados por un cardiólogo diferente, que de modo independiente analizará los Cuadernos de Recogida de Datos. Dicha valoración la hará sin conocer el grupo de estudio al que pertenece el paciente y decidirá si un episodio determinado cumple los criterios para ser considerado un episodio clínico final. Su labor inicial y de seguimiento se calcula que ocupará un tiempo de 3 horas diarias.

C.- Datos complementarios de control general

- a.- Colesterol LDL (Control cuatrimestral)
- b.- Colesterol HDL (Control cuatrimestral)
- c.- Glucemia (Control cuatrimestral)
- d.- Curva de glucemia (Control anual)
- e.- Curva de insulinemia (basal, 60 y 120 minutos): Inicial, intermedia y final
- f.- Control de tratamiento diurético cuatrimestral (creatinina, sodio, potasio), aplicable a los enfermos con dicho tratamiento.
- g.- Control hipolipemiente (GOT, GPT, CPK) para enfermos con dicho tratamiento.
- h.- Hemoglobina glicosilada: Control cuatrimestral a los diabéticos.
- i.- Creatinina y ácido úrico: (Control cuatrimestral)
- j.- Ecografía de control (4 por enfermo).
- k.- Electrocardiograma de esfuerzo a los cuatro meses del inicio del estudio y posteriormente control anual (5 por enfermo).
- l.- Electrocardiograma de reposo, cuando no le corresponda el electrocardiograma de esfuerzo (10 por enfermo).
- m.- El resto de las exploraciones, para el estudio de la enfermedad coronaria, como el estudio isotópico o cateterismo, se supeditarán a las indicaciones específicas de cada una.

5.- PLAN DE TRABAJO

Con el material de cada enfermo se elaborará un CRD, en el que se incluirán los protocolos clínicos, nutricionales y dietéticos de cada uno.

A.- Desarrollo cronológico del proyecto

Meses del año

1	Consulta médica y nutricional	Aleatorización e inicio
2		
3	Consulta dietética	Control telefónico
4		
5	Consulta médica y nutricional	Control cuatrimestral
6		
7	Consulta dietética	Control telefónico
8		
9	Consulta médica y nutricional	Control cuatrimestral
10		
11	Consulta dietética	Control telefónico
12		

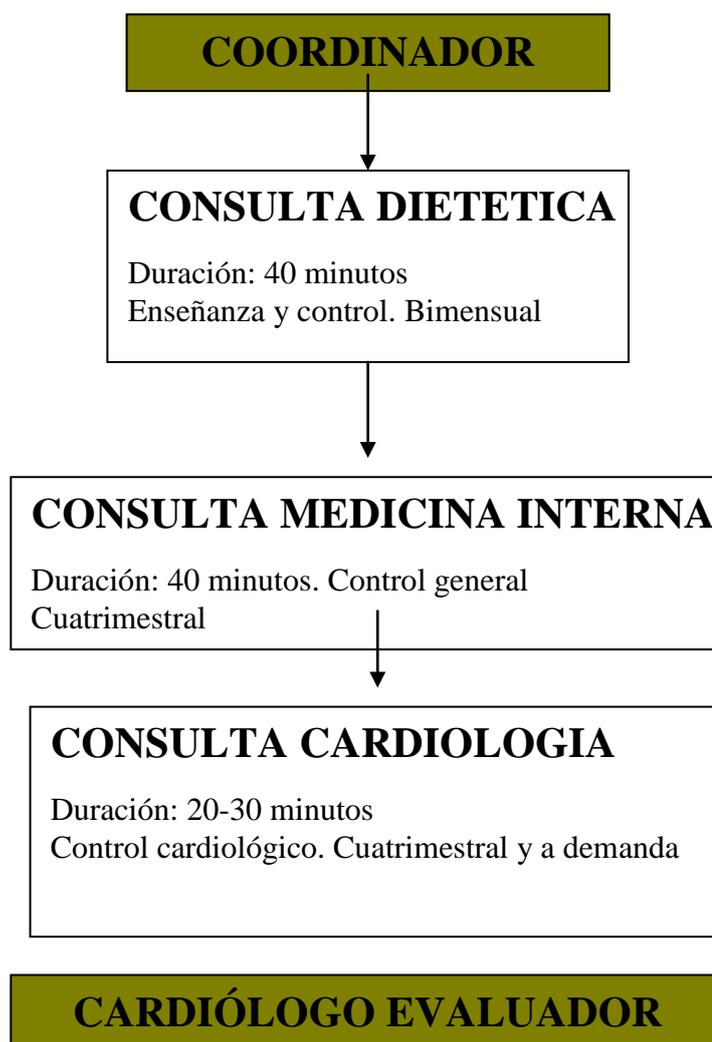
Tabla 4.- Esquema del primer año de seguimiento. Los años sucesivos guardarán el mismo esquema, sustituyendo la “Selección y aleatorización” por “Control cuatrimestral”.

Se ha calculado una tasa mínima de reclutamiento de 9 enfermos semanales, con lo que el tiempo necesario será de un máximo de 24 meses. Dicho reclutamiento se hará con enfermos diagnosticados en el Hospital Universitario Reina Sofía. En caso de que a los 12 meses no se hayan incluido el 50% de los enfermos se recurrirá a otros centros regionales. Se prevé realizar un análisis intermedio hacia los 40 meses de iniciar el (se calcula que para entonces se estará en una media de seguimiento de 2,5 años) para investigar si la tasa de recurrencias del grupo control está dentro de lo previsto. En caso de que no se cumpla dicha predicción se recalculará el tamaño de muestra, de acuerdo con los criterios indicados en el apartado IV.1.A.-).

B.- Tarea de los investigadores y organización del trabajo.

El diseño general del estudio implica la existencia de cuatro consultas, dos para los médicos responsables del seguimiento general, una para el seguimiento cardiológico y una para el/la dietista, de acuerdo con el siguiente esquema general.

Tabla 5: Esquema del organigrama propuesto para el seguimiento.



1.- Coordinador:

Será el responsable de los CRD. Se ocupará de coordinar la marcha del estudio, asegurándose de que cada uno cumple el objetivo definido. Especial interés se prestará al control de los puntos más críticos del estudio, como es la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, cumplimentación de los cuadernos de recogida de datos, recogida y manejo de muestras biológicas, archivado del material y seguimiento personal de los enfermos. En este sentido arbitrará un sistema que le permita conocer, en el menor tiempo posible, cualquier eventualidad que surja en la evolución de los enfermos, en especial si estos han sido atendidos en el sistema asistencial convencional. Se ocupará de que sea adecuado el manejo de las muestras y de integrar el conjunto del estudio. En caso de surgir alguna

necesidad asistencial deberá estar disponible para resolverla. Su ocupación se calcula en 3 horas diarias.

2.- Consulta de Medicina Interna. Esta consulta se organizará con especialistas de medicina interna, y serán responsables del seguimiento clínico de los enfermos. Para ello habrán de tener experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, y por tanto tener capacidad y dedicación para interpretar cualquier proceso clínico, relacionado o no con el estudio. Las consultas programadas serán cuatrimestrales y canalizarán y atenderán las que puedan surgir a demanda. Se pretende que cada especialista que participe sea el médico responsable de un grupo de enfermos. La prevista de esta consulta es de 40 minutos.

3.- Consulta de cardiología: Esta consulta la realizará un cardiólogo, quien valorará y garantizará la información necesaria para que el evaluador externo pueda realizar su trabajo. La consulta tendrá el doble carácter de programada y a demanda. La consulta programada será, durante el primer año, de carácter cuatrimestral y durante el resto del seguimiento será anual. La demanda estará determinada por la aparición de manifestaciones clínicas, que se consideren cardiológicas. Dicha consideración se la dará el internista responsable del enfermo. El cardiólogo desconocerá el tipo de dieta que sigue el enfermo. La duración prevista será de 20 minutos. Las posibles consultas a demanda se han calculado estimando un número de potenciales episodios del 22% en el primer año y 7% para los años siguientes y se calculan 30 minutos para cada una.

4.- Control por dos cardiólogos distintos: Los datos clínicos y exploratorios, tanto diagnósticos como de seguimiento, serán revisados por dos cardiólogos distintos. Uno es el asistencial y otro ajeno al seguimiento. Ellos serán los que determinarán que episodios serán susceptibles de ser considerados como evaluables, dentro de los objetivos del estudio. Se calcula que esta labor ocupará 3 horas diarias.

5.- Dietista. Realización de un control telefónico aproximadamente cada 2 meses y un control personal, en consulta, también cada 2 meses. La labor de control telefónico la realizará sin horario específico y supondrá 25 llamadas telefónicas, de 10 minutos, por paciente. Además realizará el control de encuesta personal (cada una durará 20 minutos y serán 20 en 5 años). El tiempo total de la labor del dietista, en consulta y teléfono, será de unas 11 horas por enfermo, totalizando 9467 horas.

6.- Equipo de personal auxiliar: Se incluye el personal de enfermería, un becario o un técnico de laboratorio, personal de secretaría y de control de la gestión. Cada uno llevará a cabo las labores propias de su profesión, desde la introducción de la información en la base de datos, ayuda en la consulta al médico, extracción, manejo y archivo de muestras biológicas. La dedicación horaria se señala en el apartado de presupuesto.

6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Las variables continuas se compararán mediante la "t" de Student y mediante el Análisis de la Varianza (ANOVA). En el caso de que estas variables no sigan una distribución normal, se utilizará la transformación pertinente de los datos para su análisis. La asociación entre variables categóricas se analizarán mediante el test de chi-cuadrado.

En el análisis multivariable las variables continuas se categorizarán por niveles de significación fisiopatológica (tensión arterial, IMC, colesterol, triglicéridos) y se introducirán en el modelo como variables indicadoras. Las variables continuas sin puntos de corte definidos se categorizarán por cuartiles o quintiles, introduciéndolas también como indicadoras. Para analizar la tendencia lineal del efecto de una variable ordinal, se introducirá como continua.

Se utilizarán las curvas de Kaplan-Meier para la valoración gráfica del riesgo aportado por las diferentes variables así como para el cálculo de la probabilidad de presentar nuevos eventos cardiovasculares después del tratamiento y para estudiar las diferencias entre los dos grupos de pacientes se utilizará el *log-rank test*.

El tiempo hasta que ocurre un nuevo episodio de la enfermedad se valorará mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox. Para el análisis de las variables que puedan estar asociadas con un tipo de riesgo no proporcional se utilizarán variables tiempo dependiente. El riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares en cada grupo se calculará utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustando por sexo, edad, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo.

Para el análisis multivariante de estos datos se utilizarán el paquete estadístico SPSS con los procedimientos estadísticos de análisis de Curvas de Kaplan-Meier, regresión logística condicional y regresión de Cox.

Análisis Intermedio.

Se realizarán análisis intermedios estadísticos anuales de los pacientes incluidos en el estudio hasta ese momento. Si se detectase alguna diferencia en la aparición de complicaciones o supervivencia entre los grupos se suspendería el estudio. Se considerará significativo un valor de $p < 0.029$ para cada análisis intermedio al objeto de mantener el nivel preestablecido de $\alpha = 0.05$ como indicador de evidencia suficiente en la detección de diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Además se hará un análisis intermedio a los 40 meses de reclutado el primer enfermo, con el objeto de decidir si se ha de modificar el tamaño de muestra (Apartado IV.1.A). En dicho análisis de comprobará la distribución aleatoria de los enfermos seleccionado, según los factores de riesgo. El control lo realizará una persona desconocedora del proceso de aleatorización.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ha sido elaborado respetando los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (1964), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos (1997), así como cumpliendo los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. El proyecto de investigación ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía. Todos los pacientes serán informados acerca del proyecto y se les solicitará el consentimiento informado escrito antes de entrar en el mismo.

8. PLAN DE DIFUSIÓN CIENTÍFICO-TÉCNICO

El equipo investigador se compromete a difundir los resultados obtenidos en este estudio en los foros y medios científicos apropiados.

El Plan de difusión de los resultados incluye dos facetas importantes y complementarias a la vez.

1. Difusión en foros científicos biomédicos:

1. En primer lugar los resultados de este proyecto de investigación serán presentados en los Congresos Nacionales e Internacionales de de las Sociedades Científicas relacionadas con los siguientes campos: Arteriosclerosis, Nutrición y Medicina Interna. Igualmente serán presentados en el Congreso Anual de la American Heart Association (AHA), máximo organismo internacional en el campo de la investigación cardiovascular en el que nuestro grupo lleva realizando contribuciones científicas anualmente desde el año 1992, en los Congresos Internacional de Arteriosclerosis, en el Congreso de la Sociedad Europea de Atherosclerosis y en el Congreso Nacionales de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y Medicina Interna.
 2. En segundo lugar, los resultados serán publicados en revistas internacionales relacionadas con los siguientes campos: Arteriosclerosis, Nutrición y Metabolismo. (Am J Clin Nutr; Arterioscles Tromb and Vasc Biol; Atherosclerosis; J Nutr; J Clin Endocrinol Metab etc.). Estas previsiones están avaladas por las publicaciones realizadas por el grupo de investigación en los últimos 5 años (54 artículos originales en las revistas de máximo impacto del área (Am J Clin Nutr; J Mol Endocrinol; J Lipid Res; J Clin Endocrinol Metab; Atherosclerosis; Ann Int Med; Diabetes; Diabetología, Diabetes Care, Current Opinion in Cardiology, Current Opinion in Lipidology).
 3. Por último los resultados serán difundidos en las múltiples conferencias en otros foros nacionales e internacionales (Ej. EXPOLIVA, MEDOLIVA, etc.) en las que miembros de nuestro grupo de investigación participan todos los años.
-
2. Difusión social y sanitaria.

Nuestro grupo de investigación participa continuamente en foros, encuentros y jornadas de difusión sobre hábitos de vida saludables y sobre la prevención de enfermedades a través de los hábitos dietéticos. Todos estos hechos tienen una gran difusión a través de los medios de comunicación como elemento de educación nutricional de la población.

9. PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO : 3.479.340 €**A.- GASTO DE PERSONAL:**

GASTOS DE PERSONAL MEDICO:	828.000
GASTOS DE DIETISTAS:	964.000
GASTOS DE ATS:	168.000
Personal de secretaria:	192.000

TOTAL GASTOS PERSONAL 2.152.500 EUROS

El cálculo del presupuesto del gasto del personal se ha hecho fundamentalmente basándose en los tiempos previstos que necesitará cada paciente, pensando en que se reclutarán 874 enfermos en año y medio con un periodo de seguimiento medio de 5 años lo que supone un total de 6,5 años de duración del estudio.

1.- Coordinador: 3 horas/día

La responsabilidad del coordinador queda discutida en el apartado correspondiente (Plan de trabajo. Tarea de los investigadores). Tendrá una dedicación de 3 horas diarias.

2.- Tiempo de los especialistas en medicina interna: 11,1 horas/enfermo

a.- **Primera consulta clínica:** Incluirá la evaluación general, aplicación de criterios de inclusión y exclusión y randomización, con un consumo de tiempo de 1 horas.

b.- **Revisión clínica:** 14 consultas (una cuatrimestral, durante 5 años). Incluirá la reevaluación clínica general, con un consumo de tiempo de 20 minutos cada una: Total 4,7 horas por enfermo.

c.- **Primera consulta nutricional:** Es la consulta inicial, para personalizar la dieta para cada enfermo por parte de un médico experto en Nutrición Clínica y la instrucción general sobre la dieta, tal como se indica en al apartado correspondiente. La duración es de 45 minutos.

b- **Revisión nutricional cuatrimestral:** Control y seguimiento de la dieta y resolución de los problemas que aparezcan con la misma. Duración 20 minutos.

El tiempo consumido en total por los 874 enfermos será de 3.431 horas para las consultas clínicas y de 3.251 horas para las nutricionales (estas suman 5,4 horas/enfermo).

3.- Tiempo de atención cardiológica: 2,6 horas/enfermo

a.- Consulta cuatrimestral el primer año y anual durante el resto del seguimiento (duración 20 minutos, 7 consultas por enfermo).

b.- Consulta a demanda: 180 consultas el primer año y 240 en los siguientes 4 años.

Total tiempo de consulta cardiológica: 1.545 horas.

4.- Cardiólogo evaluador externo: 2 horas/diarias

Experto encargado de evaluar los episodios clínicos. El tiempo dedicado a esta labor se valora en 2 horas diarias.

5.- Atención dietética: 10 horas/enfermo .

a.- Consulta bimensual, de control telefónico: Duración 10 minutos. Serán 25 en total

c.- Consulta bimensual, de control de una encuesta cumplimentada por el enfermo: Duración de cada una 20 minutos. Se alternará con la anterior. Serán en total 20 en 5 años.

El tiempo de dietista consumido durante todo el estudio será de 6521 horas.

6.- Labor de enfermería: 4 horas diarias .

La ATS sería la encargada de la preparación de las dos consultas médicas y las extracciones de sangre, realización de test de sobrecarga de glucosa, toma de TA, pesar y tallar a los enfermos.

7.- Técnico de laboratorio o becario: 4 horas diarias

Encargado del procesamiento de todas las muestras de sangre y su almacenamiento.

8.- Secretaría:

Encargada del manejo de toda la información que se recoja de cada enfermo, inclusión en una base de datos, confección de un fichero por cada paciente.

B.- MATERIAL DE SECRETARIA: 33.000 €**b.- Material de secretaría:**

2 Ordenadores, impresora Laser: 3000 euros.

Material de escritorio: 30.000 euros

- Archivadores 10:
- Teléfonos móviles (2), Contestador automático y gasto telefónico: (3,010 consultas telefónicas bimensuales y otros gastos)
- Toner:
- Papel:
- Disquetes:
- Carpetas: (1600) seguimiento enfermos
- Fotocopias y libros

C.- GASTOS EN ALIMENTOS QUE SE PROPORCIONARÁN: 470.000 €

- Aceite de oliva virgen (45.000 litros, 4 €/L): 180.000 €
- Margarina : 12 gramos/día/enfermo. Total: 38.000 €
- Mermelada : 10 gramos/día/enfermo. Total: 118.000 €
- Galletas: 24 gramos/día/enfermo: Total: 92.000 €
- Aceite de girasol 40 mL/día/enfermo. Total: 42.000 €

D.- REACTIVOS Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS: 296.000 €

a.- Material para obtención, procesamiento y almacenamiento de las muestras de sangre, lo que incluye: Tubos de extracción de sangre con vacío, y EDTA, jeringas, agujas, algodón, alcohol, compresores, puntas de pipetas, gradillas, criotubos, cajas para guardar las muestras: 0

b.- Determinaciones analíticas y pruebas complementarias:

1.- Determinaciones de colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, PCR

2.- Determinaciones de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, GOT/GPT, FA, GGT, CPK, sodio y potasio.

3.- Insulinemia basal , a 160 y 120 minutos en tres ocasiones a lo largo del estudio:.

E.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: 290.840 €

- Electrocardiograma de esfuerzo. 6 por enfermo.
- Ecocardiografía: 5 por enfermo.

E.- -MATERIAL INVENTARIABLE: 123.000 €

- Centrífugas (2):
- Contenedores de transporte de muestras:
- Congeladores para el almacenamiento de 50.000 alícuotas (10):
- Electrocardiógrafo:
- Fotocopiadora:

F.- OTROS GASTOS PREVISTOS: 18.000 €

Viajes, asistencia a congresos, financiación de asesores extranjeros, gastos de publicaciones: 3,000.

G.- GASTOS IMPREVISTOS: 96.000 €

Se ha calculado un 5% de presupuesto total para gastos imprevistos o difíciles de presupuestar "a priori" como son el pago de asesores nacionales o extranjeros, cambios en los precios de material fungible, inventariable o alimentos, etc.

V.- BIBLIOGRAFIA.

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997; 349:1498-1504.
2. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspective based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91
3. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
4. Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet*. 1957; 2:959-966.
5. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ, Tomiyasu U. A controlled clinical trial of a diet high in monounsaturated fat in preventing complication of atherosclerosis. *Circulation*, 1969; 39-40 Suppl II.
6. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: The Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol*. 1979; 8:99-118.
7. Leren P. The Oslo-Heart Study; eleven year report. *Circulation* 1970; 42:935-942.
8. Research Committee to the Medical Research Council. Controlled trial of soya-bean in myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2:693-700.
9. Katan MB, Grundy SM, Willet WC. Beyond low fat diets. *N Engl J Med*. 1997; 2:563-566.
10. Rose DP. Dietary fatty acids and cancer. *Am J Clin Nut*. 1997; 66(suppl):998S-1003S.
11. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89:1330-1445.
12. Hjermann I, Byre VK, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; II; 1303-1310.
13. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2; 757-761.
14. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?. *Lancet*, 1990; 336:129-133.
15. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Bolaki L, Singh R, Ghosh. Randomized controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J*. 1992; 304: 1015-1019.
16. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA; Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.
17. Wats GF; Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR, Mann JI, Swan AV. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestiramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet*, 339:563-569; 1992.
18. Wats GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart J, Lewis B. Nutrition intake and Progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994; 73:328-332 .
19. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guillet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994; 343: 1454-1459.

20. Willet WC. Is dietary fat a major determinant of body fat?. *Am J Clin Nutr.* (in press).
21. Connor WE, Connor SL. The case for a low-fat, high-carbohydrates diet. *N Engl J Med.* 1997; 562-563.
22. Moreiras-Varela O. The Mediterranean Diet in Spain. *Eur J Clin Nutr.* 1989; 43: (Suppl 2) 83-87.
23. Varela G, Moreiras O. Mediterranean Diet. *Cardiov Risk Fact.* 1991; 1:313-321.
24. Serra Majem L, Barba LR, Clases RG, Navarro AA, Valcerde J, Torrell R. Dieta y enfermedad coronaria en España. ¿Existe la paradoja española?. *Alim Nutri Salud.* 1997; 4:95-105.
25. Keys A, Menotti A, Karvonen M, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic B, Dontas A, Fidanza F, Keys M, Kromhout D, Nedeljkovic S, Punsar S, Seccareccia F, Toshima H. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986; 124:903-915.
26. Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, Cupples A, D'Agostino RB, Stokes J. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1991; 151:1181-1187.
27. Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stähelin HB, Eichholzer M, Lüdin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(suppl):787S-797S.
28. Oliver MF. It is more important to increase the intake of unsaturated fats to decrease the intake of saturated fats: evidence from clinical trials relating to ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(suppl):980S-986S.
29. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res.* 1990; 31:1149-1172.
30. Mata P, Alvarez-Sala L, Rubio MJ, Nuño J, De Oya, M: Effects of long-term monounsaturated- vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:846-850
31. Mattson FH, Grundy SM: Comparison of the effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202
32. Mensink FH, Katan MB: Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low density and high density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989;321:436-441
33. Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet.* 1987; 1:122-125
34. Carmena R, Ascaso JF, Camejo G, Varela G, Hurt-Camejo E, Ordoñas JM, Martínez J, Bergström M, Wallin B. Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein levels, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis.* 1996; 125:243-255.
35. Pérez Jimenez F, Espino A, López-Segura F, Blanco J, Ruiz V, Prada JL, López-Miranda J, Jiménez JA, Ordoñas JM. Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62:769-775.
36. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7:209-216
37. Badimon J, Badimon L, Galvez A, Dische R, Fuster V. High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol fed rabbits. *Lab Invest.* 1989; 60:455-461.
38. Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, Wallace RB, Malinow MR, Casdorff HR. The plasma lipids, lipoproteins and diet in the Tarahumara Indians of Mexico. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31:1131-1142).
39. Covas MI, Nyyssonen K, Pulsen H, Kalkkonen J for the EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 145:333-341.
40. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88:1785-1792

41. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: Implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1990; 87:3894-3898.
42. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M, Maiorino M, Ursini F. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12:529-533.
43. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, Lozano A, Gomez P, Jimenez Y, Perez Jimenez F. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1864-68.
44. Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, Oya M, Badimon L. Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:2088-2095.
45. Kwon JS, Snook JT, Wardlaw GM, Hwang DH: Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B2 formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:351-358
46. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, Montanari G, Sirtori M, Colli S, Gianfranceschi G, Maderna P, Dentone CZ, Testolin G, Galli C. Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: Comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44:635-642.
47. Navarro MD, Hortelano P, Periago JL, Pita ML: Effect of dietary olive and sunflower oils on the lipid composition of the aorta and platelets and on blood eicosanoids in rats. *Arteriosclerosis Thromb* 1992;12:830-835
48. Thompson SG, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo J. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New Engl J Med.* 1995; 332:635-641.
49. Larsen LF, Bladbjerg EM, Jespersen J, Marckmann. Effects of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:2904-2909.
50. Rasmussen O, Thomsen C, Ingerslev J, Hermansen K. Decrease in von Willebrand factor levels after a High Monounsaturated-Fat Diet in Non-Insulin-Dependent diabetic subjects. *Metabolism.* 1994;43:1406.
51. Pérez Jiménez F, Castro P, López Miranda J, Paz Rojas E, Blanco A, López Segura F et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999; 145: 351-358.
52. Lopez-Segura F, Velasco F, Lopez-Miranda J, Castro P, López R, Blanco A, Jiménez J, Torres A, Trujillo J, Ordoñas JM, Pérez Jiménez F. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16:82-88.
53. Kelly CM, Smith RD, Williams CM. Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc* 2001;60:161-70.
54. Bona KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromso Study. *N Engl J Med.* 1990; 322:795-801.
55. Williams P, Fortmann S, Terry R, Susan MS, Karen MA, Ellsworth N, Wood P. Associations of dietary fat, regional adiposity, and blood pressure in men. *JAMA.* 1987; 257:3251.
56. Espino A, López-Miranda J, Castro P, Rodríguez M, López F, Blanco A, Jiménez J, Ordoñas JM, Pérez-Jiménez F. Monounsaturated fatty acid enriched diets lower plasma insulin levels and blood pressure in healthy young men. *Nut Met Cardiovasc Dis.* 1996;6:147.
57. Lahoz C, Alonso R, Ordoñas JM, López-Farré A, Oya M, Mata P. Effects of dietary fat saturation on eicosanoid production platelet aggregation and blood pressure. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27:780-787.

58. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1012-8.
59. Ferrara L. A., Raimondi A. S., d'Episcopo L., Guida L., Dello Russo A., Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications *Arch Intern Med* 2000; 160:837-42.
60. Soriguer F, Rojo-Martinez G, Dobarganes MC, Garcia Almeida JM, Esteva I, Beltran M et al. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1092-97.
61. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang Z-J, Unger RH. Comparison of high-carbohydrate die with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988; 319:829-834.
62. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2006. *Diabetes Care* 2006; 29: (Suppl1): 4-42.
63. Salas J, Jansen S, López-Miranda J, Ordovas JM, Castro P, Marín C, Ostos M, Bravo M, Jiménez J, Blanco A, López F, Pérez Jiménez. The Sst-I polymorphism of the Apo C-III gene determines the insulin response after the oral glucose tolerance test when consuming a diet rich in saturated fats. *Am J Clin Nut.* 1998: 68:396-401.
64. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose and diabetes (ARIC Study). *Diabetes Care.* 1997; 20:935-942.
65. Fuentes, F, Jopez-Miranda, J, Sánchez, E, Sánchez, G, Paez, J, Paz-Rojas, E., Marin C, Gomez P, Jimenez-Pereperez J, Ordovas JM, Perez-Jimenez F. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134:1115-1119.
66. Bellido C, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Perez-Martinez P, Muriana FJ, Martin-Ventura JL, et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1487-91.
67. Visioli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, Villa M, Galli G, et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr* 2005;44:121-27.
68. Perez-Jimenez F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005;35:421-4.
69. Struch R, Martínez MA, Corella D, Salas J, Ruiz V, Covas MI, Fiol M, Gomez E, Lpez-Sabater MC; Vinyoles E, Aros F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G, Ros E. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11.
70. Willet WC, Sacks F, Trichopoulou A, Descher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(suppl):1402S-6S.
71. Freedman LS. (1982) Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Statistics in Medicine*, 1, 121-129.
72. Machin D and Campbell MJ (1987) *Statistical Tables for the design of clinical trials*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 94-131.
73. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
74. Braunwald E. Unstable angina, a classification. *Circulation.* 1989; 80:410-414.
75. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.

76. Ziola BR, Matikainen MT, Salmi A. Polystyrene balls as the solid phase of a double antibody radioimmunoassay for human serum albumin. *J Immunol Methods*. 1977; 15:309-317.
77. Allain CC, Poon LS, Chang CSG, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
78. Buccolo G, David H: Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-482 .
79. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, Miyauchi K. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alfa-cyclodextrin. *Clin Chem*. 1995; 41:717-723.
80. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*, 2002; 106: 3143.

VI.- ABREVIATURA Y SIGLAS

AHA: American Heart Association

CPK: Creatin fosfoquinasa

CRD: Cuaderno de recogida de datos

FA: Fosfatasa alcalina

GOT: Transaminasa glutámico oxaloacética o Aspartato amino transferasa

GPT: Transaminasa glutámico pirúvica o Alanino amino transferasa

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

IAM: Infarto agudo de miocardio

IECA: Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: Índice de masa corporal (Kilogramos: talla:metros al cuadrado)

Kcal: Kilocalorías

Kg: kilogramos

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

MUFA: grasa monoinsaturada

PA-I: Inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno

PUFA: grasa poliinsaturada

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

SAT: grasa saturada

HOJA DE FIRMAS

Todas las personas implicadas en la introducción de datos para el desarrollo del estudio deben firmar en esta hoja de firmas, facilitando su firma, iniciales, nombre completo, cargo y fecha de la firma.

Investigador Principal:

Nombre y apellidos:	Iniciales:	Firma:
Cargo:		Fecha Firma:

Colaboradores:

Nombre y apellidos:	Iniciales:	Firma:
Cargo:		Fecha Firma:

Nombre y apellidos:	Iniciales:	Firma:
Cargo:		Fecha Firma:

Nombre y apellidos:	Iniciales:	Firma:
Cargo:		Fecha Firma:

Nombre y apellidos:	Iniciales:	Firma:
Cargo:		Fecha Firma:

ESTA HOJA DEBE DE CUMPLIMENTARSE AL INICIO POR TODAS LAS PERSONAS IMPLICADAS EN EL ESTUDIO.

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

D. _____

Servicio: _____

Centro: _____

Hace constar:

Que conoce el protocolo del estudio de título: “ESTUDIO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA DIETA MEDITERRANEA, RICA EN ACEITE DE OLIVA, EN LA REDUCCION DEL RIESGO CORONARIO DE PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA” versión 2 de 2 de marzo de 2009:

- Que el siguiente estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación
- Que participará como investigador principal en el mismo.
- Que cuenta con los recursos materiales humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas
- Que se compromete a cumplir el protocolo presentado en el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último.
- Que respetará las normas éticas aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización
- Que notificará al CEIC que aprobó el estudio datos sobre el estado del mismo con una periodicidad mínima anual hasta su finalización
- Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En _____, a _____ de _____ de _____

Firmado.