

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Consumo de aceite de oliva y riesgo cardiovascular en adultos de Estados Unidos



Marta Guasch-Ferré, PHD,^{a,b} Gang Liu, PHD,^c Yanping Li, PHD,^a Laura Sampson, RD,^a JoAnn E. Manson, MD, DRPH,^{b,d,e} Jordi Salas-Salvadó, MD, PHD,^{f,g} Miguel A. Martínez-González, MD, PHD,^{a,g,h} Meir J. Stampfer, MD, PHD,^{b,d} Walter C. Willett, MD, DRPH,^{a,b,d} Qi Sun, MD, PHD,^{a,b} Frank B. Hu, MD, PHD^{a,b,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES El consumo de aceite de oliva se ha asociado a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en poblaciones mediterráneas, pero es poco lo que se sabe acerca de estas asociaciones en la población de Estados Unidos.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar si el consumo de aceite de oliva se asocia o no al riesgo total de ECV, enfermedad coronaria (EC) e ictus.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a 61.181 mujeres del *Nurses' Health Study* (1990 a 2014) y a 31.797 varones del *Health Professionals Follow-up Study* (1990 a 2014) que no presentaban cáncer, cardiopatías ni ictus en la situación inicial. Se evaluó su dieta con el empleo de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos en la situación inicial y luego cada 4 años. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% asociados.

RESULTADOS Durante 24 años de seguimiento, este estudio documentó 9.797 casos incidentes de ECV, incluidos 6.034 casos de EC y 3.802 casos de ictus. Tras aplicar un ajuste respecto a los factores de dieta y estilo de vida importantes, en comparación con los no consumidores, los individuos con un consumo superior de aceite de oliva (> 0,5 cucharadas/día o > 7 g/día) presentaron un riesgo de ECV un 14% inferior (HR agrupada: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,94) y un riesgo de EC un 18% inferior (HR agrupada: 0,82; IC del 95%: 0,73 a 0,91). No se observaron asociaciones significativas con el total de ictus ni con los ictus isquémicos. La sustitución de 5 g/día de margarina, mantequilla, mayonesa o grasas de productos lácteos por la cantidad equivalente de aceite de oliva se asoció a un riesgo total de ECV y de EC de un 5% a un 7% inferior. No hubo asociaciones significativas cuando se comparó el aceite de oliva con el conjunto de los demás aceites vegetales. En un subgrupo de participantes, un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a concentraciones inferiores de biomarcadores inflamatorios circulantes y a un perfil de lípidos más favorable.

CONCLUSIONES Un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a un menor riesgo de EC y del total de ECV en 2 cohortes prospectivas amplias de hombres y mujeres de Estados Unidos. La sustitución de la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos por aceite de oliva podría conducir a un menor riesgo de EC y de ECV. (J Am Coll Cardiol 2020;75:1729-39) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Del ^aDepartment of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bChanning Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^cDepartment of Nutrition and Food Hygiene, Hubei Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Ministry of Education Key Lab of Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; ^dDepartment of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^eDivision of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****CFA** = cuestionario de frecuencia alimentaria**EC** = enfermedad coronaria**ECV** = enfermedad cardiovascular**HR** = hazard ratio**IC** = intervalo de confianza**MUFA** = ácido graso monoinsaturado**PUFA** = ácido graso poliinsaturado**SFA** = ácido graso saturado

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y puede prevenirse en gran parte con un estilo de vida saludable (1). Las recomendaciones actuales resaltan la importancia de los patrones de alimentación, incluido el consumo de tipos de grasa saludables en la dieta, como las que son ricas en grasas insaturadas y contienen pocas grasas saturadas (SFA), para la prevención primaria de la ECV (2). El aceite de oliva tiene un contenido elevado de grasas monoinsaturadas (MUFA), especialmente ácido oleico, y otros componentes menores, como vitamina E, polifenoles y moléculas de lípidos que pueden contribuir a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (3). El aceite de oliva se ha utilizado tradicionalmente como principal grasa culinaria y de aliño en las regiones mediterráneas y, recientemente, ha adquirido mayor popularidad en todo el mundo.

En los estudios ecológicos iniciales se observaron asociaciones inversas entre el consumo medio de aceite de oliva por país y el riesgo de ECV (4). Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el consumo de aceite de oliva mejora los factores de riesgo cardiovascular, incluidos los biomarcadores inflamatorios y lipídicos (5). Además, en los estudios observacionales se puso de relieve que el consumo de aceite de oliva se asocia a la ECV (6-8) y a la mortalidad por cualquier causa (7). Los resultados del ensayo PREDIMED (*Prevention With Mediterranean Diet*) revelaron también que, en comparación con la dieta de control, la dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra reducía el riesgo de una variable de valoración combinada de eventos de ECV en un 31% (9). En un reciente metanálisis se observó una asociación inversa entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de ictus, pero hubo una falta de uniformidad en los resultados de distintos estudios en los que se evaluó como criterio de valoración la enfermedad coronaria (EC) (10). Es de destacar que todos los estudios incluidos se llevaron a cabo en países mediterráneos.

Las asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de ECV no se han evaluado todavía en la pobla-

ción de Estados Unidos, en donde el consumo de aceite de oliva ha aumentado en los últimos años. Por consiguiente, examinamos la asociación entre el consumo de aceite de oliva y la ECV en 2 grandes estudios prospectivos de cohorte de Estados Unidos, el NHS (*Nurses' Health Study*) y el HPFS (*Health Professional's Follow-up Study*). Utilizamos modelos estadísticos para calcular el riesgo de ECV cuando se reemplazaba la margarina, la mantequilla, la mayonesa, la grasa de productos lácteos y los aceites vegetales por aceite de oliva. Investigamos también la asociación entre el consumo de aceite de oliva, los biomarcadores inflamatorios en plasma y los lípidos en una subpoblación de las cohortes.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. El NHS es un estudio prospectivo de cohorte, que continúa en curso, de 121.700 mujeres de Estados Unidos, enfermeras tituladas, de entre 30 y 55 años de edad en el momento del inicio del estudio en 1976. El NHSII se inició en 1989 con 116.429 mujeres enfermeras, de entre 25 y 42 años. El HPFS es un estudio prospectivo de cohorte de 51.529 hombres, profesionales de la salud, de entre 40 y 75 años de edad en el momento del inicio de estudio en 1986. Anteriormente se ha presentado una información detallada en otras publicaciones (11,12).

La situación basal fue para ambas cohortes la de 1990, en que se incluyó por primera vez el consumo de aceite de oliva como parte de los cuestionarios de frecuencia alimentaria (CFA). Se excluyó del estudio a los participantes que declararon sufrir un cáncer, cardiopatía o ictus en la situación inicial; a aquellos en los que faltaba información respecto a preguntas relativas al aceite de oliva; y a los que tenían un consumo energético diario < 600 o > 3.500 kcal en las mujeres o bien < 800 o > 4.200 kcal en los hombres. Tras estas exclusiones, quedaron para el análisis 61.181 mujeres y 31.797 varones. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación del *Brigham and Women's Hospital* y de la *Harvard T.H. Chan School of Public Health*.

Boston, Massachusetts; ^fUnidad de Nutrición Humana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universidad Rovira i Virgili, Reus, España; ^gCentro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; y ^hUniversidad de Navarra, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Pamplona, España. Este trabajo fue financiado por las subvenciones de investigación UM1 CA186107, UM1 CA176726, U01 CA167552, P01 CA87969, P01 CA055075, R01 HL034594, HL088521, HL35464, DK120870, y HL60712 de los *National Institutes of Health*. La Dra. Guasch-Ferré recibió la subvención 1-18-MFP-029 de la American Diabetes Association. El Dr. Salas-Salvadó agradece el apoyo económico del ICREA en el marco de la Academia ICREA. Los Drs. Salas-Salvadó y Martínez-González son investigadores principales del PREDIMED-Plus y recibieron el aceite de oliva utilizado en los ensayos PREDIMED y PREDIMED-Plus de la Fundación Patrimonio Comunal Olivarero y Hojiblanca SA (Málaga, España). El Dr. Hu ha recibido apoyo para investigación de la California Walnut Commission. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de noviembre de 2019; original revisado recibido el 30 de enero de 2020; aceptado el 11 de febrero de 2020.

DETERMINACIÓN DE LA ECV. La variable de valoración principal fue la ECV de carácter mayor, definida como criterio combinado formado por el infarto de miocardio no mortal, el ictus no mortal o la ECV mortal (ictus mortal, infarto de miocardio mortal y otras muertes de causa cardiovascular). Se evaluaron también las siguientes variables de valoración secundarias: EC total, que se definió como la EC mortal y el infarto de miocardio no mortal; el ictus total, que incluía todos los casos de ictus mortales y no mortales (subtipos isquémico, hemorrágico e indeterminado); y la ECV mortal, que incluía todas las EC mortales, el ictus mortal y otras muertes de causa cardiovascular. Cuando un participante (o sus familiares si había fallecido) notificaba un evento incidente, se solicitaba permiso para que su historia clínica fuera examinada por médicos a los que se ocultó la información sobre los factores de riesgo del participante. Para cada variable de valoración, se registró el mes y el año del diagnóstico, así como la fecha de diagnóstico. Los eventos no mortales se confirmaron mediante el examen de la historia clínica. El infarto de miocardio se confirmó si se cumplían los criterios de la Organización Mundial de la Salud por la presencia de síntomas más alteraciones diagnósticas en el electrocardiograma o elevación de las enzimas cardíacas. El ictus se confirmó si los datos de la historia clínica cumplían los criterios del *National Survey of Stroke*, que exigían la presencia de signos de déficit neurológico con un inicio súbito o rápido y una persistencia durante > 24 h o hasta la muerte (13). Los ictus se clasificaron en las siguientes categorías: ictus isquémico (oclusión trombótica o embólica de una arteria cerebral), ictus hemorrágico (hemorragia subaracnoidea e intraparenquimatosa) o ictus de un subtipo probable y/o desconocido (un ictus documentado pero del que no podía determinarse el subtipo).

Las muertes se identificaron por la información aportada por las familias, el sistema postal de Estados Unidos, o con el empleo de certificados de defunción proporcionados por los departamentos de estadísticas vitales de cada estado y por el National Death Index, y se confirmaron mediante el examen de las historias clínicas o los informes de autopsia. El seguimiento respecto a la mortalidad fue completo en >98%.

EVALUACIÓN DE LA DIETA. El consumo alimentario se midió con un CFA semicuantitativo validado que incluía más de 130 ítems y que se administró cada 4 años. La reproducibilidad y la validez de estos CFA se han descrito en publicaciones anteriores (14). Se preguntó a los participantes con qué frecuencia habían consumido, en promedio, alimentos específicos, así como los tipos de grasas, aceites y marca o tipo de aceites utilizados para cocinar y añadidos en la mesa en el año anterior. Se calculó el consumo total de aceite de oliva mediante la suma

de 3 preguntas del cuestionario que hacían referencia a ello: aliño para ensaladas con aceite de oliva; aceite de oliva añadido a alimentos o al pan; y aceite de oliva utilizado para hornear y freír en casa. El consumo de aceite de oliva se dividió en 4 categorías: 1) nunca o menos de una vez al mes; 2) > 0 a ≤ 1 cucharadita (> 0 a ≤ 4,5 g/día); 3) > 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada (> 4,5 a ≤ 7 g/día); y 4) > 0,5 cucharada (> 7 g/día). Analizamos también el consumo de aceite de oliva como variable continua. Se consideró que una cucharada equivalía a 13,5 g de aceite de oliva. La cantidad de otros aceites vegetales (por ejemplo, maíz, cártamo, soja, colza) se calculó a partir de la marca de aceite indicada por el participante y el tipo de grasa utilizada para cocinar en casa, incluido el empleo para freír, saltear, hornear y aliñar las ensaladas. Se incorporaron también los datos relativos a productos para hacer pasteles o pan en casa y las grasas para freír en casa. La margarina total se calculó a partir de la frecuencia notificada de uso de margarina en barra, en tubo o blanda y la cantidad de margarina añadida para hornear y freír en casa. El consumo de mantequilla se calculó también a partir de la frecuencia con la que se añadía a los alimentos y se usaba para freír, saltear y hornear. El consumo de grasas de productos lácteos y de otras grasas y nutrientes se calculó utilizando la base de datos *Harvard University Food Composition Database* del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (15) y nuestros propios análisis bioquímicos.

DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y LÍPIDOS EN PLASMA. Se obtuvieron muestras de plasma en subestudios del NHS (n = 32.862) durante el período comprendido entre 1989 y 1990, del NHSII (n = 29.611) durante el período de 1996 a 1999 y el HPFS (n = 18.019) durante el período de 1993 a 1995 (16). Se determinaron las concentraciones plasmáticas de varios biomarcadores inflamatorios y lipídicos (16). Se combinaron los datos de estos subestudios y los datos corregidos para los efectos de lote. Tras haber excluido los atípicos (identificados mediante un procedimiento de múltiples valores atípicos por desviación studentizada extrema generalizada [17]) en cada subestudio, y los duplicados en distintos subestudios, se incluyó en los análisis de biomarcadores a un total de 32.624 individuos.

EVALUACIÓN DE COVARIABLES. Cada 2 años, los participantes devolvieron por correo un cuestionario validado en el que se obtenía información actualizada sobre los parámetros de edad, peso corporal, tabaquismo, actividad física, consumo de ácido acetilsalicílico y otros medicamentos, consumo de preparados multivitamínicos, estado menopáusico y consumo hormonal posmenopáusico en las mujeres, y diagnóstico de enfermedades crónicas realizado por un médico. Los antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus

tipo 2 en la situación inicial se determinaron mediante lo notificado por los propios participantes. El índice de masa corporal se calculó mediante el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se calculó el valor de persona-tiempo individual a partir de la fecha de devolución del cuestionario basal y hasta la fecha del diagnóstico de una ECV, la muerte o el final del seguimiento (30 de junio de 2014 en el NHS y 31 de enero de 2014 en el HPFS), lo que sucediera primero. Dejamos de actualizar las variables de análisis de la dieta cuando se notificó un cáncer, un *bypass* arterial coronario o una angina, ya que los cambios de la dieta tras la aparición de estos trastornos pueden ser factores de confusión en las asociaciones. Se calculó la media acumulada del consumo alimentario basada en todos los CFA disponibles con objeto de representar mejor la dieta utilizada a largo plazo y reducir al mínimo la variación intraindividual.

Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariados para el cálculo de los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para la aparición del total de ECV, la EC y el ictus, en función de las categorías de consumo de aceite de oliva. Se llevaron a cabo análisis por separado para el ictus isquémico y para la ECV mortal y no mortal. No se analizó por separado el ictus hemorrágico debido al bajo número de casos. Los modelos multivariados se ajustaron para las siguientes covariables actualizadas: edad; origen étnico; ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo; consumo de alcohol; actividad física; antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; cáncer; presencia en la situación inicial de diabetes mellitus; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva; hipercolesterolemia o uso de medicación hipocolesterolemizante; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas; consumo total de energía; e índice de masa corporal. Se aplicó también un ajuste adicional del modelo 3 para el consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles) y grasas trans. Con objeto de cuantificar una tendencia lineal, realizamos una prueba de Wald para la tendencia lineal mediante la asignación de la mediana de consumo dentro de cada quintil y la elaboración de un modelo con este factor como variable continua.

El análisis estratificado y las posibles interacciones con varios subgrupos preespecificados se evaluaron con el empleo de la prueba de Wald en términos de producto cruzado basados en el consumo de aceite de oliva (variable continua) y las variables de estratificación.

Se calculó el riesgo del total de ECV, la EC y el ictus al reemplazar con 5 g/día de aceite de oliva la cantidad

equivalente de otros tipos de grasas (margarina, mantequilla, mayonesa, otros aceites vegetales [maíz, cártamo, soja y colza], grasa de productos lácteos y el conjunto de todas las demás grasas). Ambas variables continuas se incluyeron en el modelo multivariable que se acaba de describir y se aplicó un ajuste mutuo para otros tipos de grasas. Se utilizaron las diferencias entre los coeficientes beta de regresión y la varianza y la covarianza para obtener los valores de HR y los IC del 95% correspondientes a las asociaciones del reemplazo.

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para verificar la robustez de los resultados. En primer lugar, para evaluar si los resultados se veían afectados por la detección selectiva de la actualización de la dieta, se continuó actualizando de forma continua la dieta hasta el final del seguimiento. En segundo lugar, en vez de utilizar el promedio acumulado de la dieta, se usó la medición más reciente de esta. En tercer lugar, se ajustaron mutuamente los modelos para los demás tipos de grasas. En cuarto lugar, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad con la exclusión del índice de masa corporal de los modelos. En quinto lugar, se ajustaron los modelos para el AHEI (*Alternative Healthy Eating Index*) (sin el cociente de ácidos grasos poliinsaturados [PUFA]-SFA). Por último, se ajustaron los modelos para los antecedentes actualizados de diabetes, hipertensión o medicación para ella, e hipercolesterolemia o medicación para ella. Se aplicaron correcciones de Bonferroni para tener en cuenta la realización de pruebas múltiples, con un valor de $\alpha = 0,016$ (α corregida para 3 parámetros de valoración) y $\alpha = 0,008$ (α corregida para 6 pruebas en los análisis del reemplazo).

Se utilizaron regresiones lineales para evaluar las asociaciones entre las categorías de consumo de aceite de oliva, las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios y los lípidos. Se calculó el consumo medio de aceite de oliva a partir de los 2 CFA completados más próximos a la fecha de la extracción de sangre (en el estudio NHS y en el HPFS, 1990 y 1994; y en el estudio NHSII, 1991 y 1995). Los modelos multivariados se ajustaron para las mismas covariables que se describen aquí, con un ajuste adicional para la cohorte de estudio, el estado de ayunas y de caso-control, el uso de corticoides, y el consumo de SFA y PUFA. Los participantes que tomaban medicación hipolipemizante o que presentaban hipercolesterolemia en la situación inicial fueron excluidos de los análisis de los lípidos en sangre.

Se agruparon los valores de HR obtenidos a partir de los modelos multivariados en cada cohorte, con el empleo de un metanálisis con ponderación inversa de la varianza, utilizando un modelo de efectos fijos. Los análisis se llevaron a cabo con el programa estadístico SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos). Las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1 Características de los participantes según las categorías de consumo total de aceite de oliva

	Nurses' Health Study				Health Professionals Follow-Up Study			
	Nunca o <1 al mes (n = 32.673)	> 0 a ≤ 4,5 g/día (> 0 a ≤ 1 cucharadita) (n = 22.918)	> 4,5 a ≤ 7 g/día (> 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada) (n = 2.412)	> 7 g/día (> 0,5 cucharada) (n = 3.178)	Nunca o <1 al mes (n = 16.073)	> 0 a ≤ 4,5 g/día (> 0 a ≤ 1 cucharadita) (n = 12.853)	> 4,5 a ≤ 7 g/día (> 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada) (n = 1.246)	> 7 g/día (> 0,5 cucharada) (n = 1.625)
Total de aceite de oliva, g/día	0,0 ± 0,0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,7 ± 5,7	0,0 ± 0,0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,2 ± 5,4
Edad, años	65 ± 10	67 ± 10	67 ± 8	67 ± 8	65 ± 10	65 ± 10	65 ± 10	65 ± 10
IMC, kg/m ²	26,1 ± 5,9	26,1 ± 5,2	26,1 ± 5,0	25,8 ± 4,9	25,9 ± 3,6	26,0 ± 3,5	25,9 ± 3,5	25,8 ± 3,6
Actividad física, MET-h/semana	15,5 ± 21,4	18,3 ± 23,2	21,4 ± 23,9	23,7 ± 25,6	35,1 ± 41,8	38,6 ± 42,2	41,5 ± 42,9	45,1 ± 46,2
Antecedentes familiares de diabetes	31,1	29,4	28,4	27,7	20,8	21,6	20,9	21,6
Antecedentes familiares de infarto de miocardio	18,8	19,1	19,2	19,1	31,3	30,3	32,5	32,0
Origen étnico, blancos	97,4	98,1	98,3	98,5	95,2	95,6	95,8	96,6
Ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea	13,9	16,8	21,8	28,2	20,2	22,3	27,9	36,0
Fumadores actuales	10,7	9,0	7,9	7,1	6,2	4,4	4,2	3,8
Consumo actual de hormonas para la menopausia	32,0	31,8	32,5	31,1	—	—	—	—
Hipertensión	43,8	47,2	47,3	45,2	33,7	37,4	39,0	38,2
Hipercolesterolemia	53,7	59,2	60,6	58,7	38,2	45,8	48,7	47,9
Consumo total de energía, kcal/día	1.637 ± 515	1.677 ± 517	1.805 ± 523	1.915 ± 547	1.934 ± 605	1.988 ± 615	2.093 ± 618	2.223 ± 632
Alcohol, g/día	3,6 ± 8,1	5,5 ± 9,7	7,6 ± 11,2	9,1 ± 12,4	8,9 ± 13,7	11,9 ± 14,9	15,5 ± 16,4	17,7 ± 17,9
Carnes rojas, raciones/día	0,9 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,5	1,1 ± 0,8	1,0 ± 0,7	0,9 ± 0,7	0,9 ± 0,6
Frutos secos, raciones/día	0,2 ± 0,7	0,4 ± 1,1	0,5 ± 1,5	0,7 ± 1,9	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,4
Cereales integrales, raciones/día	1,7 ± 1,3	1,8 ± 1,2	1,9 ± 1,3	2,0 ± 1,3	1,2 ± 1,0	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,9	1,3 ± 1,0
Frutas y verduras, raciones/día	4,8 ± 1,9	5,1 ± 1,9	5,7 ± 2,0	6,1 ± 2,1	5,2 ± 2,3	5,6 ± 2,3	6,4 ± 2,5	7,0 ± 2,7
Café, raciones/día	1,7 ± 1,5	1,7 ± 1,4	1,7 ± 1,3	1,7 ± 1,3	1,9 ± 1,7	1,9 ± 1,6	1,9 ± 1,5	2,0 ± 1,5
Soda, raciones/día	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8
Grasa de productos lácteos, g/día	10,9 ± 6,5	11,0 ± 6,1	11,3 ± 6,2	11,7 ± 6,5	11,4 ± 7,7	11,3 ± 7,1	11,3 ± 6,9	11,6 ± 7,3
Otros aceites vegetales, g/día	4,0 ± 3,6	3,7 ± 2,9	3,8 ± 3,1	4,1 ± 3,8	4,2 ± 3,8	3,8 ± 3,2	3,9 ± 3,2	3,9 ± 3,5
Margarina, g/día	13,7 ± 15,2	11,3 ± 12,9	10,5 ± 12,5	9,8 ± 12,3	11,8 ± 14,9	9,1 ± 11,9	8,1 ± 11,2	7,5 ± 11,1
Mantequilla, g/día	1,1 ± 2,7	1,5 ± 2,7	1,9 ± 2,9	2,3 ± 3,2	1,2 ± 3,0	1,5 ± 2,9	1,8 ± 3,0	2,1 ± 3,2
Mayonesa, g/día	4,1 ± 5,5	3,3 ± 4,2	3,5 ± 4,5	3,9 ± 5,5	4,0 ± 5,6	3,3 ± 4,4	3,4 ± 4,6	3,4 ± 4,9
Todos los demás tipos de grasa,* g/día	32,2 ± 20,6	28,8 ± 17,5	28,7 ± 17,4	28,9 ± 18,2	31,1 ± 21,2	27,0 ± 17,5	26,1 ± 17,1	25,8 ± 17,3
Consumo de preparados multivitamínicos	50,8	59,5	62,2	61,8	47,1	55,0	56,9	56,5
Consumo de ácido acetilsalicílico	47,0	49,8	50,3	48,7	57,0	65,4	68,1	66,9

Los valores corresponden a media ± DE o % y se han estandarizado respecto a la distribución de edades de la población del estudio. Las características de los participantes se presentan con el empleo de las variables actualizadas. * Todas las demás grasas indica la suma de la grasa de productos lácteos, otros aceites vegetales, margarina y mayonesa.
IMC = índice de masa corporal; MET = tarea de equivalente metabólico.

RESULTADOS

Durante una media de 24 años de seguimiento, se documentaron en total 9.797 casos de ECV, 5.487 en el estudio NHS y 4.310 en el estudio HPFS. El consumo medio de aceite de oliva aumentó de 1,30 g/día en 1990 a 4,2 g/día en 2010, mientras que el consumo de margarina se redujo a lo largo del seguimiento (figura 1 del suplemento). Se presentan las correlaciones de Spearman entre el aceite

de oliva y los demás tipos de grasas en la tabla 1 del suplemento. En la tabla 1 se muestran las características de los participantes según la frecuencia de consumo de aceite de oliva, con el empleo de las variables actualizadas a lo largo del tiempo. Los hombres y las mujeres con un mayor consumo de aceite de oliva tendían también a presentar un mayor consumo de energía y un mayor consumo de frutos secos, frutas y verduras, y otros aceites vegetales. El consumo medio total de aceite de oliva en la

TABLA 2 Riesgo de eventos cardiovasculares según las categorías de consumo total de aceite de oliva

	Nunca o < 1 al mes	RR (IC del 95%)			Valor de p para la tendencia	HR (IC del 95%) para un aumento de 5 g en el consumo de aceite de oliva
		> 0 a ≤ 4,5 g/día (> 0 a ≤ 1 cucharadita)	> 4,5 a ≤ 7 g/día (> 1 cucharadita a ≤ 0,5 cucharada)	> 7 g/día (> 0,5 cucharada)		
Total de ECV: infarto de miocardio mortal y no mortal + ictus mortal y no mortal						
NHS aceite de oliva						
Media total	0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,7 ± 5,7		
Número de casos/personas-años	1.971/399.686	2.658/638.583	367/106.313	491/150.743		
Tasa de incidencia, %	0,49	0,41	0,34	0,32		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,81 (0,77-0,86)	0,72 (0,64-0,81)	0,69 (0,62-0,76)	< 0,001	0,87 (0,84-0,90)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,90 (0,85-0,96)	0,86 (0,76-0,96)	0,86 (0,77-0,95)	0,01	0,94 (0,90-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,92 (0,86-0,97)	0,88 (0,78-0,98)	0,88 (0,79-0,98)	0,05	0,95 (0,91-0,99)
HPFS aceite de oliva						
Media total	0	1,5 ± 1,2	5,6 ± 0,7	11,2 ± 5,4		
Número de casos/personas-años	1.696/191.480	2.041/308.406	258/45.995	315/55.468		
Tasa de incidencia, %	0,88	0,66	0,56	0,56		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,79 (0,74-0,85)	0,69 (0,60-0,78)	0,72 (0,64-0,82)	< 0,001	0,88 (0,84-0,93)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,85 (0,80-0,91)	0,77 (0,67-0,88)	0,82 (0,72-0,93)	0,001	0,93 (0,88-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,86 (0,80-0,92)	0,77 (0,68-0,89)	0,83 (0,73-0,94)	0,004	0,93 (0,89-0,98)
Modelo 3 agrupado	1,00 (Ref.)	0,89 (0,85-0,93)	0,83 (0,76-0,91)	0,86 (0,79-0,94)	< 0,001	0,94 (0,92-0,97)
EC: infarto de miocardio mortal y no mortal						
NHS						
Número de casos/personas-años	1.078/400.215	1.373/639.428	181/106.445	250/150.908		
Tasa de incidencia	0,27	0,21	0,17	0,16		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,79 (0,72-0,85)	0,66 (0,56-0,77)	0,65 (0,57-0,75)	< 0,001	0,84 (0,79-0,89)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,89 (0,82-0,96)	0,81 (0,69-0,95)	0,84 (0,73-0,98)	0,03	0,92 (0,87-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,91 (0,84-0,99)	0,84 (0,72-0,99)	0,89 (0,76-1,03)	0,13	0,94 (0,89-0,99)
HPFS						
Número de casos/personas-años	1.310/191.843	1.440/308.891	193/46.046	209/55.564		
Tasa de incidencia, %	0,68	0,46	0,42	0,37		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,73 (0,68-0,79)	0,68 (0,58-0,79)	0,63 (0,54-0,73)	< 0,001	0,86 (0,81-0,91)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,80 (0,74-0,86)	0,78 (0,66-0,91)	0,74 (0,63-0,86)	< 0,001	0,91 (0,86-0,97)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,81 (0,75-0,87)	0,79 (0,67-0,92)	0,75 (0,64-0,87)	0,001	0,92 (0,87-0,98)
Modelo 3 agrupado	1,00 (Ref.)	0,85 (0,81-0,89)	0,81 (0,73-0,91)	0,82 (0,73-0,91)	0,001	0,93 (0,89-0,97)
Ictus: ictus mortal y no mortal						
NHS						
Número de casos/personas-años	906/400.164	1.308/639.362	185/106.427	245/150.884		
Tasa de incidencia, %	0,22	0,20	0,17	0,16		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	0,88 (0,81-0,96)	0,81 (0,69-0,95)	0,77 (0,67-0,89)	0,001	0,91 (0,86-0,96)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	0,95 (0,87-1,04)	0,91 (0,78-1,07)	0,90 (0,77-1,04)	0,17	0,96 (0,91-1,01)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	0,95 (0,87-1,04)	0,92 (0,78-1,09)	0,92 (0,79-1,07)	0,31	0,97 (0,91-1,02)
HPFS						
Número de casos/personas-años	386/192.081	601/309.197	65/46.093	106/55.573		
Tasa de incidencia, %	0,20	0,19	0,14	0,19		
Modelo 1 con ajuste para la edad	1,00 (Ref.)	1,00 (0,87-1,14)	0,73 (0,56-0,95)	1,02 (0,82-1,27)	0,43	0,95 (0,88-1,04)
Modelo 2 multivariable	1,00 (Ref.)	1,02 (0,89-1,17)	0,75 (0,58-0,99)	1,07 (0,86-1,34)	0,69	0,99 (0,97-1,02)
Modelo 3 multivariable	1,00 (Ref.)	1,03 (0,90-1,18)	0,75 (0,57-0,99)	1,07 (0,85-1,35)	0,68	0,99 (0,97-1,02)
Modelo 3 agrupado	1,00 (Ref.)	0,99 (0,97-1,02)	0,90 (0,80-1,01)	0,95 (0,85-1,12)	0,29	0,96 (0,92-1,01)

El modelo 2 se ajustó para las siguientes covariables: edad (años); origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea (sí, no); tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador, fumador actual de 1 a 14 cigarrillos al día, 15 a 24 cigarrillos al día o ≥ 25 cigarrillos al día); consumo de alcohol (0, 0,1 a 4,9, 5,0 a 9,9, 10,0 a 14,9 y ≥ 15,0 g/día); actividad física (< 3,0, 3,0 a 8,9, 9,0 a 17,9, 18,0 a 26,9, ≥ 27,0 MET-h/semana); antecedentes familiares de diabetes (sí, no); antecedentes familiares de infarto de miocardio (sí, no); antecedentes familiares de cáncer (sí, no); diabetes mellitus en la situación inicial (sí, no); hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial (sí, no); hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial (sí, no); consumo de preparados multivitamínicos (sí, no); consumo de acetilsalicílico (sí, no); en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas (premenopáusica, posmenopáusica [consumo de hormonas: no, previo, actual]); consumo total de energía (kcal/día); e IMC (kg/m²). En el modelo 3 se aplicó un ajuste adicional para el consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles) y grasas trans. Se agruparon los resultados con el empleo del modelo de efectos fijos. Al aplicar un ajuste para la realización de pruebas múltiples, con las correcciones de Bonferroni, los resultados principales no se modificaron, ya que los valores de p para los análisis agrupados fueron < 0,001.

IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; HPFS = Health Professionals Follow-up Study; HR = hazard ratio; NHS = Nurses' Health Study; Ref = valor de referencia; RR = riesgo relativo; otras abreviaturas como en la tabla 1.

TABLA 3 Análisis de subgrupos respecto al riesgo del total de ECV según el consumo de aceite de oliva

	NHS HR (IC del 95%)	Valor de p para la interacción	HPFS HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p para la interacción	HR ajustada agrupada (IC del 95%)	Valor de p para la interacción
Edad, años						
<65	0,83 (0,74-0,92)	0,01	0,94 (0,85-1,04)	0,82	0,90 (0,85-0,97)	0,54
≥ 65	0,97 (0,93-1,01)		0,93 (0,88-0,98)		0,95 (0,92-0,99)	
IMC, kg/m²						
< 25	0,95 (0,91-0,98)	0,46	0,94 (0,88-1,00)	0,80	0,94 (0,90-1,00)	0,80
≥ 25	0,94 (0,89-0,99)		0,93 (0,86-1,00)		0,94 (0,88-0,98)	
Antecedentes familiares de infarto de miocardio						
No	0,97 (0,92-1,01)	0,04	0,95 (0,89-1,01)	0,11	0,96 (0,91-1,01)	0,08
Sí	0,88 (0,81-0,96)		0,89 (0,82-0,97)		0,89 (0,82-0,96)	
Ascendencia						
Sur de Europa y/o región mediterránea	0,95 (0,90-0,99)	0,95	0,93 (0,87-0,98)	0,71	0,94 (0,90-0,98)	0,82
Otras	0,94 (0,87-1,02)		0,93 (0,85-1,01)		0,94 (0,86-1,01)	
AHEI						
Inferior a la mediana	0,96 (0,90-1,02)	0,88	0,91 (0,83-0,99)	0,72	0,94 (0,90-0,99)	0,59
Superior a la mediana	0,94 (0,89-0,99)		0,95 (0,89-1,01)		0,95 (0,89-0,99)	
AMED						
Inferior a la mediana	0,93 (0,87-1,00)	0,48	0,92 (0,85-1,00)	0,92	0,92 (0,87-1,00)	0,29
Superior a la mediana	0,95 (0,90-1,00)		0,94 (0,88-1,00)		0,95 (0,90-1,00)	
Consumo total de vegetales						
Inferior a la mediana	0,94 (0,88-0,99)	0,42	0,88 (0,79-0,96)	0,21	0,92 (0,85-0,97)	0,12
Superior a la mediana	0,95 (0,91-1,00)		0,96 (0,90-1,02)		0,96 (0,91-1,00)	
Consumo de verduras						
Inferior a la mediana	0,96 (0,90-1,02)	0,64	0,90 (0,82-0,99)	0,30	0,94 (0,90-1,00)	0,48
Superior a la mediana	0,93 (0,88-0,98)		0,96 (0,90-1,02)		0,93 (0,89-0,98)	
Consumo de lechuga						
Inferior a la mediana	0,97 (0,91-1,03)	0,48	0,91 (0,83-1,00)	0,27	0,95 (0,90-1,00)	0,80
Superior a la mediana	0,93 (0,88-0,98)		0,96 (0,91-1,02)		0,95 (0,91-0,98)	

Valores de HR para un aumento de 5 g en el consumo de aceite de oliva en cada categoría de subgrupo. El modelo multivariable se ajustó para las siguientes covariables: edad; origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador, fumador actual de 1 a 14 cigarrillos al día, 15 a 24 cigarrillos al día o ≥ 25 cigarrillos al día); consumo de alcohol (0, 0,1 a 4,9, 5,0 a 9,9, 10,0 a 14,9 y ≥ 15,0 g/día); actividad física (< 3,0, 3,0 a 8,9, 9,0 a 17,9, 18,0 a 26,9, ≥ 27,0 MET-h/semana); antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; antecedentes familiares de cáncer; diabetes mellitus en la situación inicial basal; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial; hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas; consumo total de energía; IMC; consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles); y grasas trans. No se realizaron ajustes por pruebas múltiples para estos resultados.

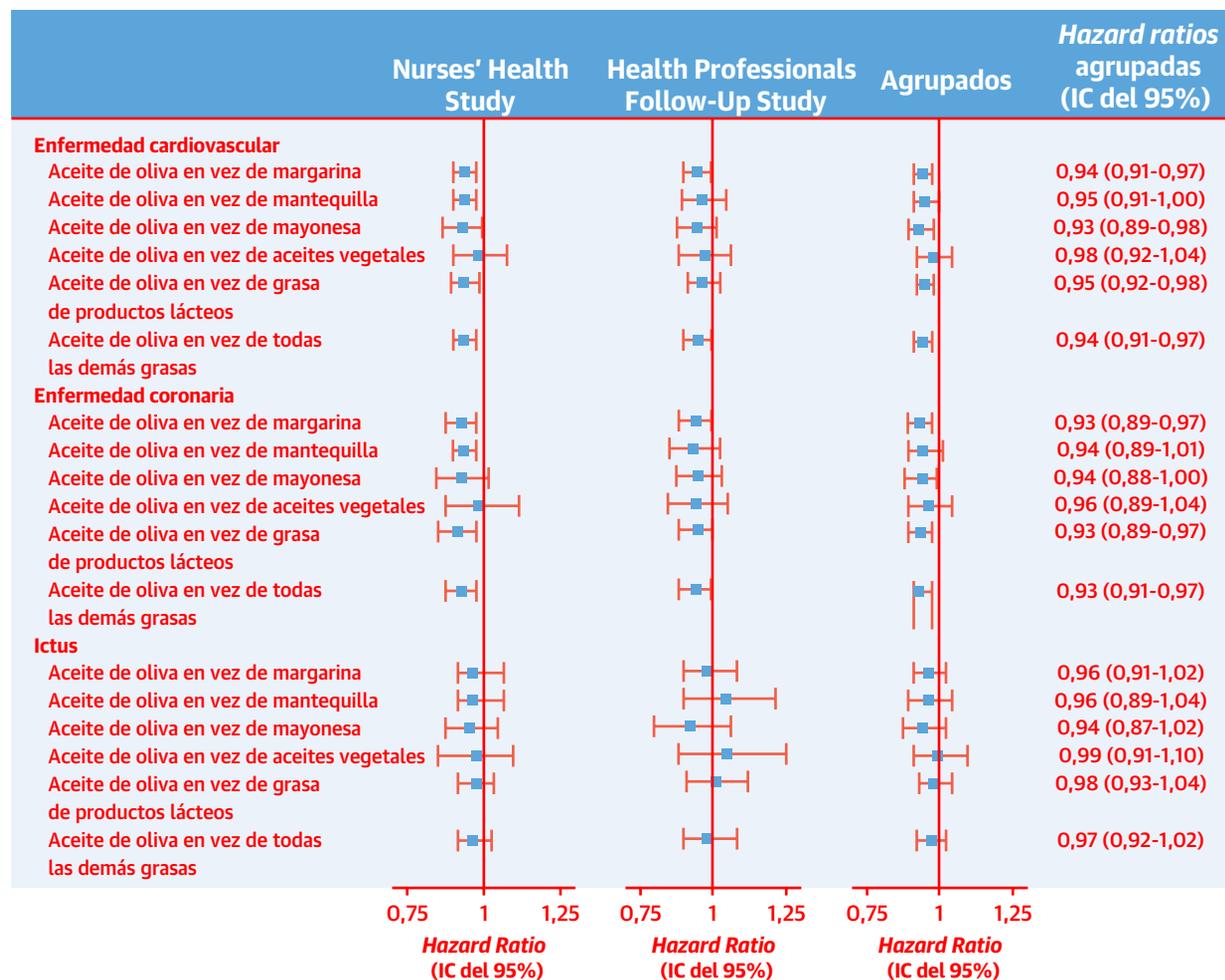
AHEI = puntuación de *Alternative Healthy Eating Index*; AMED = *Alternate Mediterranean Diet*; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

categoría de consumo máximo (> 0,5 cucharada/día) fue de alrededor de 12 g/día (**tabla 1**).

Tras aplicar un ajuste para los factores demográficos y de estilo de vida, en comparación con los participantes que consumían aceite de oliva menos de una vez al mes, los que consumían > 0,5 cucharada/día de aceite de oliva presentaron un riesgo de ECV un 14% inferior (HR: 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,94; p para la tendencia < 0,001) (**tabla 2**). Al excluir el índice de masa corporal de los modelos, los resultados fueron coherentes (HR agrupada: 0,83; IC del 95%: 0,76 a 0,91; p para la tendencia < 0,001). Por lo que respecta a la EC, al comparar las categorías extremas de consumo de aceite de oliva tras aplicar un ajuste para posibles factores de confusión, la HR agrupa-

da fue de 0,82 (IC del 95%: 0,73 a 0,91; p para la tendencia < 0,001). Por cada 5 g/día de aumento en el consumo de aceite de oliva, la HR para el ictus era de 0,96 (IC del 95%: 0,92 a 1,01; p = 0,14) (**tabla 2**). Las estimaciones agrupadas del modelo con ajuste completo para ambas cohortes indicaron una HR global del ictus isquémico de 0,99 (IC del 95%: 0,93 a 1,05; p = 0,66) por cada 5 g/día de aumento en el consumo de aceite de oliva (**tabla 2** del suplemento).

Al aplicar a los modelos para el consumo total de aceite de oliva un ajuste mutuo respecto a los demás tipos de grasas, las estimaciones obtenidas fueron coherentes con las del análisis principal (**tabla 3** del suplemento). El consumo total de aceite de oliva mostró también una asocia-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Valores de *hazard ratio* para la enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria y el ictus asociados al consumo de aceite de oliva para reemplazar otras grasas

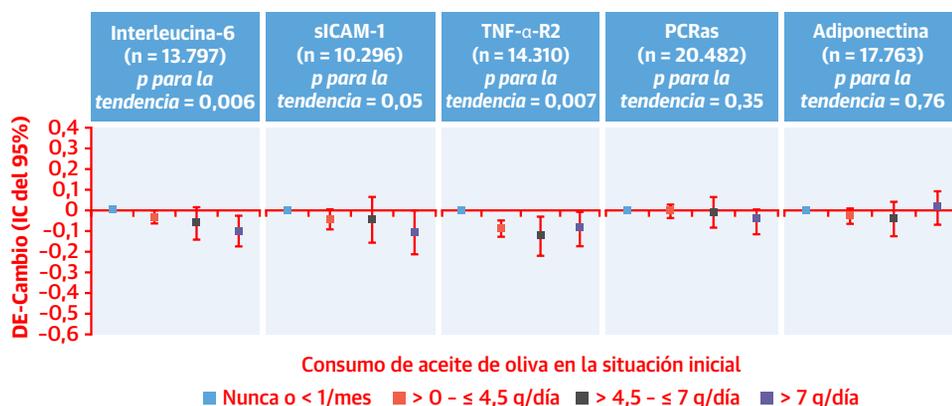
Guasch-Ferré, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(15):1729-39.

Valores de *hazard ratio* (HR) para la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad coronaria (EC) y el ictus asociados a la sustitución por 5 g/día de aceite de oliva de cantidades equivalentes de otras grasas. Los modelos multivariantes se ajustaron para las siguientes covariables: edad (años); origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador, fumador actual de 1 a 14 cigarrillos al día, 15 a 24 cigarrillos al día o ≥ 25 cigarrillos al día); consumo de alcohol (0, 0,1 a 4,9, 5,0 a 9,9, 10,0 a 14,9 y $\geq 15,0$ g/día); actividad física (< 3,0, 3,0 a 8,9, 9,0 a 17,9, 18,0 a 26,9, $\geq 27,0$ equivalentes metabólicos-horas/semana); antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; antecedentes familiares de cáncer; diabetes mellitus en la situación inicial; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial; hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas (premenopáusica, posmenopáusica [consumo de hormonas: no, previo, actual]); consumo total de energía (kcal/día); índice de masa corporal (kg/m^2); consumo de carnes rojas, frutas y verduras, frutos secos, soda, cereales integrales (en quintiles); grasas trans; y ajuste mutuo para otros tipos de grasas. Se agruparon los resultados con el empleo del modelo de efectos fijos. Las líneas horizontales corresponden a intervalos de confianza (IC) del 95%.

ción con un menor riesgo de ECV mortal, que fue más pronunciada que la de riesgo de ECV no mortal (tabla 4 del suplemento). En el análisis agrupado con ajuste completo, cada 5 g/día de aumento en el consumo de aceite de oliva se asoció a un riesgo de ECV mortal un 8% inferior (IC del 95%: 0,87 a 0,97; p para la tendencia = 0,01) y a un riesgo de ECV no mortal un 4% inferior (IC del 95%: 0,92 a 0,99; p para la tendencia = 0,02).

Observamos asociaciones inversas significativas en la mayor parte de los análisis de subgrupos especificados *a priori* (tabla 3). No se observaron interacciones significativas para ninguna de las variables analizadas. Los participantes que notificaban una ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea y un consumo superior de aceite de oliva tenían un riesgo de ECV un 6% inferior (HR: 0,94; IC del 95%: 0,90 a 0,98), lo cual era similar a la

FIGURA 1 Asociaciones entre el consumo de aceite de oliva en la situación inicial y los biomarcadores inflamatorios en los estudios NHS, NHSII y HPFS



Se utilizaron regresiones lineales para analizar las asociaciones entre las categorías de consumo de aceite de oliva (puntuaciones medias acumuladas de 1990 y 1994 en el estudio NHS [Nurses' Health Study] y el estudio HPFS [Health Professionals Follow-up Study], y 1991 y 1995 en el NHSII) y las concentraciones de lípidos en sangre en las muestras correspondientes (1989 a 1990 en el NHS, 1993 a 1995 en el HPFS, y 1996 a 1999 en el NHSII). Los modelos multivariantes se ajustaron para las siguientes covariables: cohorte de estudio; edad; estar en ayunas; índice de masa corporal; origen étnico (blancos, no blancos); ascendencia del Sur de Europa y/o región mediterránea; tabaquismo; consumo de alcohol; actividad física; antecedentes familiares de diabetes; antecedentes familiares de infarto de miocardio; cáncer; diabetes mellitus en la situación inicial; hipertensión o uso de medicación antihipertensiva en la situación inicial; hipercolesterolemia o uso de medicación hipolipemiente en la situación inicial; consumo de preparados multivitamínicos; consumo de acetilsalicílico; en las mujeres, estado posmenopáusico y consumo de hormonas menopáusicas (premenopáusicas, posmenopáusicas [consumo de hormonas, no, previo o actual]); consumo total de energía; ácidos grasos trans, saturados y poliinsaturados; y carácter de caso-control en los subestudios originales. IC = intervalo de confianza; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; sICAM = molécula de adhesión intercelular soluble; TNF-α-R2 = receptor del factor de necrosis tumoral-α 1 y 2.

asociación observada en los subgrupos de ascendencia no mediterránea.

Se calculó que el reemplazo de 5 g/día de margarina por 5 g/día de aceite de oliva se asociaba a un riesgo de ECV un 6% inferior (IC del 95%: 0,91 a 0,97; $p < 0,001$) (ilustración central). La estimación de la respectiva HR para la mantequilla fue de 0,95 (IC del 95%: 0,91 a 1,00, $p = 0,06$). Para la mayonesa, la HR fue de 0,93 (IC del 95%: 0,89 a 0,98; $p < 0,001$). El reemplazo de 5 g/día de grasa de productos lácteos por la misma cantidad de aceite de oliva se asoció a un riesgo de ECV un 5% inferior (IC del 95%: 0,92 a 0,98; $p < 0,001$). La sustitución de otros aceites vegetales por aceite de oliva no mostró una asociación significativa con la ECV. Se observaron resultados similares para la EC y no hubo asociaciones significativas para el ictus (ilustración central).

Al aplicar un ajuste para la realización de pruebas múltiples, con las correcciones de Bonferroni, los resultados principales y las conclusiones no se modificaron, ya que los valores de p para los análisis agrupados fueron $< 0,001$.

En el análisis de sensibilidad sin detener la actualización de la dieta, las asociaciones con el aumento de 5 g/día en el consumo de aceite de oliva fueron coherentes. Los valores de la HR agrupada fueron de 0,95 (IC del 95%: 0,89 a 0,99) para la ECV, 0,93 (IC del 95%: 0,86 a 0,98) para la EC y 0,97 (IC del 95%: 0,89 a 1,06) para el ictus. Al utilizar la evaluación más reciente de la dieta, las respectivas estimaciones de la HR fueron de 0,93 (IC del 95%: 0,89 a 0,97) para la ECV, 0,91 (IC del 95%: 0,86 a 0,96)

para la EC y 0,96 (IC del 95%: 0,90 a 1,01) para el ictus. Los resultados obtenidos en el análisis principal se mantuvieron inalterados al ajustar los modelos respecto a la puntuación del AHEI (tabla 5 del suplemento). Al ajustar los modelos respecto a los datos actualizados de antecedentes de diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, la HR multivariable agrupada para la ECV fue de 0,94 (IC del 95%: 0,91 a 0,97; $p < 0,001$) en los modelos agrupados.

En los análisis secundarios realizados en una subpoblación de las 3 cohortes en la que se disponía de datos de biomarcadores, el mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones inferiores de varios biomarcadores inflamatorios, como la interleucina-6 ($p = 0,006$), la molécula de adhesión intercelular-1 soluble ($p = 0,05$) y el receptor del factor de necrosis tumoral-α 2 ($p = 0,007$) (figura 1). Por lo que respecta a los lípidos en sangre, el mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones más altas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad ($p = 0,004$). No se observaron asociaciones significativas respecto al colesterol de lipoproteínas de baja densidad (figura 2 del suplemento).

DISCUSIÓN

En 2 grandes cohortes prospectivas, en las que se realizó un seguimiento de 24 años, observamos asociaciones inversas entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia de eventos cardiovasculares, tras aplicar un ajuste para los factores de riesgo cardiovascular (ilustración central).

En comparación con los participantes que no consumían aceite de oliva, los que tenían un consumo superior de este producto mostraron un riesgo de ECV un 14% inferior y un riesgo de EC un 18% inferior. Los resultados fueron coherentes en todos los subgrupos, incluidos los de participantes con o sin una ascendencia del Sur de Europa. Además, se calculó que, en comparación con la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos, el aceite de oliva se asociaba a un menor riesgo de ECV y de EC, mientras que, en comparación con el conjunto de los demás aceites vegetales, el aceite de oliva no mostraba una asociación respecto a la ECV. El presente trabajo aporta una nueva evidencia que sugiere que el reemplazo de las grasas más saturadas, como la mantequilla y la margarina, por grasas de origen vegetal saludables, como el aceite de oliva, es beneficioso para la prevención primaria de la ECV. Es de destacar que, durante la parte inicial del seguimiento, muchas de las margarinas contenían cantidades sustanciales de ácidos grasos trans, y es posible que los resultados no sean aplicables a las margarinas actuales. Además, un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones inferiores de biomarcadores inflamatorios y a un perfil lipídico más favorable, lo cual sugiere que un consumo moderado de aceite de oliva podría aportar algunos beneficios en cuanto a marcadores indirectos de la ECV.

Los datos publicados existentes respaldan la asociación entre el consumo de aceite de oliva y una menor incidencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas (5). Sin embargo, la mayor parte de los estudios previos se han llevado a cabo en poblaciones mediterráneas y europeas (6,8,9,18-21), en las que el consumo medio de aceite de oliva y su variabilidad interpersonal es superior a lo que se da en la población de Estados Unidos. En el presente estudio, el consumo medio de aceite de oliva fue de 12 g/día, mientras que en las poblaciones mediterráneas, como la de los participantes españoles del estudio PREDIMED, el consumo medio de aceite de oliva en la situación inicial fue de hasta 40 g/día (8). Además, algunos de los estudios se han realizado en participantes que ya habían sufrido una ECV o que tenían un riesgo cardiovascular elevado (8,19). Nuestros resultados aportan una nueva evidencia indicativa de que el aceite de oliva se asocia a un menor riesgo de ECV en los adultos sanos de Estados Unidos. Es de destacar que, tal como se muestra en el gráfico del suplemento ([figura 1 del suplemento](#)), el consumo de aceite de oliva ha pasado a ser más popular en los Estados Unidos en los últimos años.

Nuestros resultados son coherentes con lo indicado por estudios observacionales previos que muestran que el consumo de aceite de oliva presenta una asociación inversa con la ECV en las poblaciones mediterráneas (6-8,21). En la cohorte de España del estudio EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*), cada 10 g/día de

aumento en el consumo de aceite de oliva se asoció a un 7% menos de riesgo de EC después de 10 años de seguimiento (7). Los resultados del ensayo PREDIMED pusieron de manifiesto que una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra reducía el riesgo de una variable combinada de eventos cardiovasculares en un 31% (IC del 95%: 0,53 a 0,91) en una población de riesgo cardiovascular elevado (9). En un análisis secundario del estudio PREDIMED, por cada 10 g/día de aumento del consumo total de aceite de oliva, hubo una reducción del riesgo de CV y de mortalidad por ECV de un 13% y un 16%, respectivamente (8). El consumo regular de aceite de oliva se asoció también a un riesgo de EC un 44% inferior después de 7,8 años de seguimiento, en mujeres italianas que habían sobrevivido a un infarto de miocardio (6).

En un reciente metanálisis de estudios de casos y controles, estudios de cohorte y estudios de intervención, se llegó a la conclusión de que los estudios epidemiológicos muestran de manera uniforme asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y una reducción del riesgo de ictus (así como de la combinación de ictus y EC), pero no una asociación significativa con el riesgo de EC (10). Estas observaciones son algo distintas de nuestros resultados que muestran asociaciones más intensas con la EC que con el ictus cuando estos dos parámetros de valoración se analizaron por separado. El consumo de aceite de oliva en nuestras cohortes fue inferior al de las cohortes incluidas, en las que las estimaciones para la variable continua fueron para un incremento de 25 g. Existe la posibilidad de que el efecto de los componentes polifenólicos del aceite de oliva, que están presentes en cantidades superiores en la variedad de aceite de oliva virgen del aceite de oliva, puedan contribuir a reducir el riesgo de ictus (10). A la vista de nuestros resultados, tendría interés investigar en futuros estudios las asociaciones con el ictus con objeto de evaluar consumos más elevados de aceite, incluidos los de variedades específicas de este aceite.

Hasta donde nosotros sabemos, este estudio es el primero en el que se ha estimado la repercusión de sustituir tipos específicos de grasas por aceite de oliva, en lo relativo a la incidencia de la ECV. Preveíamos que la sustitución de otros tipos de grasas más saturadas por aceite de oliva se asociara a un menor riesgo del total de ECV y de las EC. Estos resultados son coherentes con la evidencia que indica que la sustitución de las grasas ricas en SFA o isómeros trans, que aumentan el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, por grasas más ricas en ácidos grasos insaturados (UFA) puede ser beneficiosa para la prevención de la ECV (22). En un reciente ensayo controlado y aleatorizado de la sustitución de los SFA por aceites vegetales o de frutos secos mostró una reducción de la presión arterial diastólica central y una mejora del perfil lipídico (23). Nuestro análisis secundario confirmó que el consumo de aceite de oliva se asociaba a un aumento de las concentraciones de colesterol de

lipoproteínas de alta densidad. Además, en un ensayo controlado y aleatorizado en el que se incluyó a 92 participantes con obesidad abdominal y unas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad relativamente bajas, la sustitución de los SFA de la mantequilla o el queso por aceites vegetales ricos en MUFA o PUFA aportó beneficios importantes en cuanto a los lípidos en sangre (24).

La sustitución de los SFA por los UFA del aceite de oliva es una estrategia que está en línea con lo indicado por las guías y recomendaciones actuales sobre la dieta, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (2). En estudios recientes se ha sugerido que, cuando los MUFA de origen vegetal reemplazan a los MUFA de origen animal y los SFA, se observa un menor riesgo de ECV y de mortalidad por ECV (25,26). Los estudios de alimentación controlada en los que se han examinado aceites vegetales ricos en MUFA, incluido el aceite de oliva, el aceite de cártamo con un contenido elevado de ácido oleico, el aceite de colza con un contenido elevado de ácido oleico, y los frutos secos, han demostrado de manera uniforme unos efectos beneficiosos del mayor consumo de estos aceites por lo que respecta a la reducción de los factores de riesgo cardiovascular (23). Así pues, el consumo de otros aceites vegetales podría ser también una alternativa saludable, en comparación con el consumo de grasas animales, sobre todo porque tienden a tener un precio más asequible que el del aceite de oliva en los Estados Unidos. Sin embargo, serán necesarias nuevas investigaciones para confirmar los efectos de los aceites vegetales en los resultados de salud.

El aceite de oliva es rico en ácido oleico y es menos vulnerable a la oxidación que los que contienen más UFA (27). También se ha observado que el aceite de oliva puede tener efectos favorables en la disfunción endotelial, la hipertensión, la inflamación, la sensibilidad a la insulina y la diabetes (3,5,28). Los estudios experimentales y los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el aceite de oliva, y en especial la variedad de aceite de oliva virgen que tiene un mayor contenido de compuestos fenólicos y otras moléculas bioactivas, se asocia a un menor riesgo de ECV y de sus factores de riesgo, gracias a su capacidad antioxidante (5). Nuestros resultados indicaron que un mayor consumo de aceite de oliva se asoció a unas concentraciones inferiores de biomarcadores inflamatorios y a un mejor perfil lipídico. Es probable que un consumo superior de aceite de oliva, y en especial de las variedades de aceite de oliva virgen, pueda mostrar asociaciones inversas más potentes con los biomarcadores inflamatorios y los lípidos. A pesar de que el aceite de oliva es un alimento rico en grasas y rico en energía, no se ha asociado a un aumento del peso (29).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Los puntos fuertes del presente estudio son el gran tamaño muestral, el seguimiento a largo plazo y en un porcen-

taje elevado de los participantes, el uso de evaluaciones repetidas de la dieta y de las variables de estilo de vida, el empleo de CFA validados, y los análisis de varios parámetros de valoración de las ECV, incluidos los casos mortales y no mortales de ECV, EC e ictus. Nuestros análisis se ampliaron con la inclusión de análisis secundarios de biomarcadores que son indicadores indirectos de las ECV. Es preciso comentar también las limitaciones del presente estudio. En primer lugar, dado su diseño observacional, no se demostró una asociación causal y continúa siendo posible la presencia de factores de confusión residuales, a pesar de que en los análisis se aplicó un amplio ajuste de estos posibles factores. En segundo lugar, estos análisis se realizaron en cohortes formadas predominantemente por enfermeras y profesionales de la salud blancos no hispanos, lo cual reduce al mínimo el posible efecto de confusión de la posición socioeconómica, pero puede limitar la posibilidad de generalización de los resultados. Aun así, no hay ninguna razón para prever que el mecanismo biológico subyacente pueda ser diferente en otros grupos étnicos. En tercer lugar, aun tratándose de un cuestionario validado, el CFA y la dieta notificada por el propio participante comportan errores de medición en el consumo de aceite de oliva y de otros aceites vegetales. Sin embargo, el uso de mediciones repetidas redujo los errores de medición aleatorios causados por la variación intraindividual. En cuarto lugar, dado que esta información no se registró, no pudimos diferenciar entre las diferentes variedades del aceite de oliva. Por último, puesto que hemos llevado a cabo un gran número de pruebas estadísticas, es posible que algunas de ellas condujeran a resultados incorrectos. Aunque, dado el diseño del estudio, no era necesario, cuando se aplicaron las correcciones de Bonferroni con un valor de *p* más conservador para las pruebas múltiples, los resultados principales y las conclusiones del estudio se mantuvieron inalterados.

CONCLUSIONES

En este amplio estudio de hombres y mujeres de Estados Unidos, un consumo superior de aceite de oliva se asoció a un riesgo significativamente inferior de ECV y de EC. La sustitución de la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos por aceite de oliva se asoció a una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Nuestro estudio aporta una nueva evidencia indicativa de que el consumo de aceites saludables de origen vegetal puede mejorar la calidad de la dieta y puede desempeñar un papel en la prevención de la ECV en la población general.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los participantes y al personal de los estudios NHS y HPFS por sus inestimables contribuciones.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Marta Guasch-Ferré, Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 655 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. Correo electrónico: mguasch@hsph.harvard.edu. Twitter: [@MartaGuasch1](https://twitter.com/MartaGuasch1).

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

Se ha demostrado que el consumo alimentario de aceite de oliva tiene una asociación inversa con la ECV en general y con la enfermedad coronaria en particular, en 2 grandes cohortes de Estados Unidos, y que la sustitución de

otros tipos de grasas como la margarina, la mantequilla, la mayonesa y la grasa de productos lácteos (pero no así la de los aceites vegetales) por aceite de oliva se asocia a un menor riesgo cardiovascular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Será necesaria una mayor investigación para esclarecer los mecanismos que subyacen en las asociaciones entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo cardiovascular y para identificar los grupos de población en los que es más probable la obtención de un beneficio al sustituir las grasas saturadas y de origen animal por aceites vegetales instaurados, como el aceite de oliva.

BIBLIOGRAFÍA

- Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: U.S. Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015.
- Gaforio JJ, Visioli F, Alarcón-de-la-Lastra C, et al. Virgin olive oil and health: summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients* 2019;11:E2039.
- Keys A. Olive oil and coronary heart disease. *Lancet* 1987;i:983-4.
- Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2011;68:245-50.
- Bendinelli B, Masala G, Saieva C, et al. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:275-83.
- Buckland G, Travier N, Barricarte A, et al. Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. *Br J Nutr* 2012;108:2075-82.
- Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014;12:78.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
- Martínez-González MA, Domínguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014;112:248-59.
- Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62.
- Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke: clinical findings. *Stroke* 1981;12:113-44.
- Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Relative validity of nutrient intakes assessed by questionnaire, 24-hour recalls, and diet records as compared with urinary recovery and plasma concentration biomarkers: findings for women. *Am J Epidemiol* 2018;187:1051-63.
- Harvard TH. Chan School of Public Health Nutrition Department. Food Composition Table. Available at: <https://regepi.bwh.harvard.edu/health/nutrition/>. Accessed March 11, 2020.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
- Li J, Rice MS, Huang T, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia* 2018;61:2549-60.
- Buckland G, Mayen AL, Agudo A, et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr* 2012;96:142-9.
- Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31:474-80.
- Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, Trichopoulos D, Naska A, Trichopoulos A. Mediterranean diet and CHD: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Nutr* 2012;108:699-709.
- Misirlis G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012;176:1185-92.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
- Tindall AM, Petersen KS, Skulas-Ray AC, Richter CK, Proctor DN, Kris-Etherton PM. Replacing saturated fat with walnuts or vegetable oils improves central blood pressure and serum lipids in adults at risk for cardiovascular disease: a randomized controlled-feeding trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011512.
- Brassard D, Tessier-Grenier M, Allaire J, et al. Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:800-9.
- Zong G, Li Y, Sampson L, et al. Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. *Am J Clin Nutr* 2018;107:445-53.
- Guasch-Ferré M, Zong G, Willett WC, et al. Associations of monounsaturated fatty acids from plant and animal sources with total and cause-specific mortality in two US prospective cohort studies. *Circ Res* 2019;124:1266-75.
- Covas MI, Konstantinidou V, Fito M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:477-82.
- Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235-48.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al., for the PREDIMED Study Investigators. Effect of a high-fat Mediterranean diet on body-weight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e6-17.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular - enfermedad coronaria - aceite de oliva - aceites vegetales - ictus

APÉNDICE Veáanse las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* del artículo