



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

ESPECIALIDADE: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Curso Académico 2017-18

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO

**Revisión sistemática: Ácidos grasos y
enfermedades cardiovasculares**

Nuria María Fol Rodríguez

26 de julio 2018

Directora del trabajo Fin de Máster: Rosa Meijide Faílde

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

INDICE

ACRÓNIMOS	5
INDICE DE TABLAS	6
INDICE DE ILUSTRACIONES	6
1.-RESUMEN ESTRUCTURADO	7
2.-INTRODUCCIÓN	10
3.-FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO.....	13
4.-METODOLOGÍA	13
4.1.-CRITERIOS DE SELECCIÓN	13
4.2.-ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
4.2.1.-Búsqueda de revisiones sistemáticas	14
4.2.2.-Búsqueda de artículos originales.....	15
4.3.-SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	16
4.4.-VARIABLES DE ESTUDIO.....	17
4.4.1.-Variables Clínicas:.....	17
4.4.2.-Variables metodológicas:.....	18
4.5.-RECOGIDA DE DATOS	18
5.-RESULTADOS.....	18
5.1.-RESULTADOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	18
5.2.-RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES	28
5.3.-NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN.....	46
6.-DISCUSIÓN.....	47
7.-CONCLUSIONES.....	52
8.-AGRADECIMIENTOS	53
9.-BIBLIOGRAFÍA	54
9.-ANEXOS	57

ANEXO 1: Selección de las revisiones sistemáticas.....	57
ANEXO 2: Selección de los artículos originales.....	59
ANEXO 3: Niveles de evidencia y grados de recomendación (CEBM).....	66

ACRÓNIMOS

Apolipoproteína A: apoA

Apolipoproteína B: apoB

CE: célula endotelial

CML: células de músculo liso

CV: cardiovascular

DE: disfunción endotelial

DM: diabetes mellitus

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECV: enfermedad cardiovascular

EEM: error estándar de la media

GR: grado de recomendación

HT: hipertensión

IC: intervalo de confianza

MI: marcadores de inflamación

MUFA: ácidos grasos monoinsaturados

NE: nivel de evidencia

PL: perfil lipídico

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

RR=riesgo relativo

SFA: ácidos grasos saturados

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Selección de las revisiones sistemáticas	57
Tabla 2: Selección de los artículos originales	59
Tabla 3: Niveles de evidencia (CEBM)	66
Tabla 4: Grados de recomendación (CEBM)	66
Tabla 5: Significado de los grados de recomendación.....	66
Tabla 6: Resultado de las revisiones sistemáticas	23
Tabla 7: Resultado de los artículos originales	36

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos	16
Ilustración 2: Análisis cuantitativo del nivel de evidencia obtenido en esta revisión sistemática.....	46
Ilustración 3: Análisis cuantitativo del grado de recomendación obtenida en esta revisión sistemática.....	47

1.-RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivos: El objetivo del presente estudio es establecer si en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la sustitución de ácidos grasos de la dieta por ácidos grasos cis-monoin saturados previenen la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Como objetivo específico se pretende determinar el efecto de dicha sustitución en la disfunción endotelial.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica actual. Para ello se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y de artículos originales. La búsqueda de revisiones sistemáticas se realizó en Cochrane Library Plus y Medline, bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas. Para la búsqueda de artículos originales se utilizó además ISI Web of Knowledge. En los artículos que cumplieron los criterios de inclusión se analizaron las variables de estudio: morbilidad y mortalidad cardiovascular, hipertensión, disfunción endotelial, perfil lipídico, diabetes mellitus, marcadores de inflamación, evidencia científica y grado de recomendación.

Resultados: Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 80 citas, de las cuales se cribaron 61 tras la eliminación de los duplicados y de estas referencias, 17 artículos cumplieron los criterios de inclusión establecidos incluyéndose en la síntesis de la revisión sistemática. Se analizaron 2 meta-análisis de estudios de cohorte, 3 revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y los restantes artículos fueron ensayos clínicos aleatorizados.

Conclusiones: Dependiendo de la variable de estudio se obtiene un nivel de evidencia 1 o 2 y un grado de recomendación A o B. El consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados, mejora la morbilidad y mortalidad cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular estudiados, pudiendo recomendarse el aumento de su consumo para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

RESUME ESTRUCTURADO

Objetivos: O obxectivo do presente estudo é determinar se en pacientes con factores de risco cardiovascular, a substitución de ácidos graxos da dieta con ácidos graxos cis-monoin saturados preven a morbilidade e mortalidade cardiovascular. O obxectivo específico é determinar o efecto de dita substitución na disfunción endotelial.

Metodoloxía: realizouse unha revisión bibliográfica sistemática da literatura científica actual. Para iso, fíxose unha procura bibliográfica de revisións sistemáticas e artigos orixinais. A busca de revisións sistémicas realizouse en Cochrane Library Plus e en Medline, bases de datos especializadas en revisións sistemáticas. Para a procura de artigos orixinais tamén se empregou ISI Web of Knowledge. Nos artigos que cumpriron os criterios de inclusión, analizáronse as variables de estudo: morbilidade e mortalidade cardiovascular, hipertensión, disfunción endotelial, perfil lipídico, diabetes mellitus, marcadores de inflamación, evidencia científica e grao de recomendación.

Resultados: Como resultado da busca, obtivéronse 80 citas, das cales 61 foron seleccionadas despois da eliminación dos duplicados e destas referencias, 17 artigos cumpriron os criterios de inclusión establecidos incluíndose na síntese da revisión sistemática. Analizáronse 2 meta-análises de estudos de cohortes, 3 revisións sistemáticas de ensaios clínicos aleatorios e os restantes artigos foron ensaios clínicos aleatorizados.

Conclusiones: Dependendo da variable de estudo obtense un nivel de evidencia 1 ou 2 e un grao de recomendación A ou B. O consumo de ácidos graxos cis-monoin saturados mellora a morbilidade e mortalidade cardiovascular e os factores de risco cardiovascular estudados. Recomendándose polo tanto o aumento do seu consumo para a prevención de enfermidades cardiovasculares.

STRUCTURED ABSTRACT

Objectives: The objective of the present study is to establish if dietary fatty acids replacement with cis-monounsaturated fatty acids in patients with cardiovascular risk prevent cardiovascular morbidity and mortality. As specific objective, the aim is to determine the effect of such substitution in endothelial dysfunction.

Methodology: Systematic bibliographic revision of the current scientific literature. For this purpose a bibliographic search of systematic revisions and original articles was performed. The Cochrane Library Plus and Medline (databases specialized in systematic revisions) were used to search systematic revisions while also using the ISI Web of Knowledge to search for original articles. The following study variables were analysed in papers that satisfied the inclusion criteria: cardiovascular morbidity and mortality, hypertension, endothelial dysfunction, lipid profile, diabetes mellitus, inflammation markers, scientific evidence and recommendation degree.

Results: The search produced 80 cites of which 61 were retained after duplicate elimination. Of these references, 17 articles satisfied the established inclusion criteria and were kept for the systematic revision synthesis. Two meta-analysis of cohort studies, 3 randomized clinical assays systematic revisions, and 11 randomized clinical assays were analysed.

Conclusions: Depending on the variable under studio an evidence level 1 or 2 is obtained, and a recommendation A or B. Ingesting cis-monounsaturated fatty acids reduces cardiovascular morbidity and mortality, and the analysed cardiovascular risk factors, allowing the recommendation for their ingestion for the prevention of cardiovascular diseases.

2.-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, un 31% de todas las muertes registradas en el mundo⁽¹⁾. La principal causa subyacente de las ECV es la aterosclerosis siendo ésta, junto con los trastornos relacionados (enfermedades coronarias, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades vasculares periféricas), la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial⁽²⁾.

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y cuya lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias. Generalmente progresa y se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. Esto causa parte de sus manifestaciones clínicas en las coronarias (síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o muerte súbita), en el cerebro (accidente cerebrovascular agudo, accidente isquémico transitorio, demencia multiinfarto) y en las arterias periféricas (claudicación intermitente o la isquemia aguda de los miembros inferiores)⁽³⁾.

La disfunción endotelial (DE) es el paso primario y crucial en el desarrollo de la aterosclerosis. Numerosos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la hipertensión o el tabaco pueden iniciar la lesión de las células endoteliales (CE) y causar DE^(2, 3). En condiciones normales las CE modulan la función vascular ejerciendo un tono vasodilatador, controlando el intercambio entre los compartimentos extra e intravascular, e inhibiendo la activación y agregación plaquetaria, la trombogénesis de la sangre, la adhesión de leucocitos a las células CE, y la proliferación y crecimiento de las células del músculo liso (CML). En presencia de

factores de riesgo cardiovascular, se produce una DE que conlleva la pérdida del papel homeostático que ejerce el endotelio sobre la función vascular, como consecuencia de cambios en el patrón de producción y liberación de factores vasoactivos derivados de éste. Esto induce una cascada molecular que en última instancia se manifiesta con la aparición de células espumosas, lo cual se considera la lesión aterosclerótica temprana. La acumulación de células espumosas conduce a la formación de las estrías grasas. Éstas, junto con las CML, contribuyen al engrosamiento del núcleo lipídico, que se asocia a una disminución del grosor de la capa media. Las CML reclutadas secretan proteínas de la matriz extracelular (colágeno y proteoglicanos) aumentando la retención y agregación de lipoproteínas modificadas, lo que conduce al desarrollo de la placa fibrosa. Estas placas pueden complicarse por erosión, fisura, ruptura y causan estenosis, trombosis e infarto. Después de la ruptura de la placa aterosclerótica, en el endotelio el equilibrio fisiológico entre sustancias antitrombóticas y trombóticas se interrumpe debido a la disfunción de las CE lo que conduce a un aumento de las sustancias trombóticas⁽²⁾.

Los factores de riesgo que inducen disfunción endotelial incluyen factores de riesgo no modificables (antecedentes familiares, sexo y edad) y factores de riesgo modificables asociados con la elección del estilo de vida, particularmente hábitos alimenticios deficientes. Numerosos estudios han demostrado que una dieta alta en grasas induce una interrupción transitoria de la función endotelial^(4, 5). Este efecto se ha observado con diferentes tipos de grasas, incluidas las saturadas, cis-monoin saturadas y trans-monoin saturadas. Los ácidos grasos *trans* presentan efectos proinflamatorios e inducen DE, lo que puede explicar la relación entre su consumo y el riesgo de cardiopatía isquémica, muerte súbita y posiblemente diabetes. Sin embargo, la dieta mediterránea caracterizada por un bajo contenido de grasas saturadas, reduce la DE y los marcadores de inflamación vascular en pacientes con síndrome metabólico, reduciendo también la resistencia a la insulina. Los beneficios

de esta dieta, no solo son debidos a su bajo contenido de grasas saturadas, sino también a su contenido en ácido oleico (ácido graso cis-monoin saturado) presente en el aceite de oliva. Evidencia experimental indica que una posible explicación de los efectos de los ácidos grasos cis-insaturados es que disminuyen la adhesión de leucocitos al endotelio disfuncional. Por otra parte, la disminución en el consumo de grasas saturadas reduce significativamente la progresión de la aterosclerosis⁽⁶⁾.

Varios ensayos aleatorizados han demostrado un efecto beneficioso al consumir una dieta mediterránea en los marcadores de la función endotelial⁽⁷⁻⁹⁾. Esto también se observó en el estudio de intervención nutricional con dieta mediterránea, PREDIMED, el cual demostró que la dieta mediterránea tradicional (caracterizada por su alto contenido en ácido oleico) incrementa la longevidad y ejerce un efecto protector frente a la aparición y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Además confirmó los efectos beneficiosos de este patrón dietético sobre los principales factores de riesgo vascular. El efecto protector se observó independientemente de la edad, el género y los factores de riesgo vascular, y fue especialmente eficaz en las personas genéticamente susceptibles de sufrir una enfermedad cardiovascular⁽¹⁰⁾.

Aunque los mecanismos moleculares que subyacen a los diferentes efectos de los ácidos grasos saturados (SFA), trans- y cis-monoin saturados sobre la inflamación y la función de las CE no están bien establecidos, es posible que sean debidos a su diferente estructura espacial. Los SFA y trans-monoin saturados presentan estructuras lineales, mientras que el ácido oleico (ácido graso cis-monoin saturado) presenta una estructura angular. La diferente estructura va a provocar que cuando los ácidos grasos de la dieta se incorporen a los fosfolípidos de las membranas celulares causen diferentes efectos sobre las funciones de las mismas alterando la permeabilidad, el transporte, la actividad enzimática de la membrana, la disponibilidad de componentes de membrana como sustratos e induciendo cambios de conformación de las proteínas de membrana. Ésto podría explicar que el ácido oleico presente

efectos opuestos a los SFA y trans-insaturados a nivel del sistema cardiovascular⁽¹¹⁾.

3.-FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO

El **objetivo** del presente estudio es establecer si en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la sustitución de ácidos grasos de la dieta por ácidos grasos cis-monoin saturados previene la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Como **objetivo específico** se pretende determinar el efecto dicha sustitución en la disfunción endotelial.

La población objeto de estudio incluirá a hombres y mujeres mayores de 18 años, con factores de riesgo cardiovascular, que no hayan sido diagnosticadas de enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto se plantea como pregunta de estudio, si la sustitución de ácidos grasos de la dieta por ácidos grasos cis-monoin saturados, previene la morbilidad y mortalidad cardiovascular y cuál es el efecto de dicha sustitución en la disfunción endotelial.

4.-METODOLOGÍA

4.1.-CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para alcanzar los objetivos descritos, se realizó una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica actual. La selección de artículos en esta revisión se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de intervención: Estudios de intervención dietética sobre el efecto de la sustitución de ácidos grasos monoin saturados (MUFA) de la dieta, sobre factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, disfunción endotelial, perfil lipídico, glucemia, etc.) y sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

- Tipos de estudios: Se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis de ensayos clínicos y de estudios observacionales de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales de cohorte.
- Duración de los estudios: Estudios con una duración mayor de 3 semanas, para garantizar la estabilización de lípidos y lipoproteínas en plasma después de los cambios en la dieta⁽¹²⁾.
- Sujetos de estudio: Hombres y mujeres mayores de 18 años, con factores de riesgo cardiovascular, que no hayan sido diagnosticados de enfermedad cardiovascular.
- Artículos escritos en inglés o castellano.
- Trabajos publicados en los últimos 5 años (desde abril 2013 hasta abril de 2018), con el fin de revisar la literatura científica más actual en relación a la pregunta de estudio.

Los artículos que no cumplieron alguno de los anteriores criterios de selección, han sido excluidos.

4.2.-ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con el fin de localizar información científica sobre el tema de estudio, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito sanitario. Dicha búsqueda se realizó en abril de 2018.

4.2.1.-Búsqueda de revisiones sistemáticas

Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:

- Cochrane Library Plus
MONOUNSATURATED AND RISK CARDIOVASCULAR
Límite de búsqueda: 2013-actualidad.
Nº de resultados: 5 revisiones
- Medline

("CARDIOVASCULAR DISEASES"[Mesh]) AND "RISK FACTORS"[Mesh] AND "FATTY ACIDS, MONOUNSATURATED"[Mesh]

Límite de búsqueda: 2013-actualidad. Inglés o español. Revisiones.

Nº de resultados: 12

4.2.2.-Búsqueda de artículos originales

Se llevó a cabo una búsqueda de artículos originales en las mismas bases de datos utilizadas para la búsqueda de revisiones sistemáticas, y en ISI Web of Knowledge:

- Cochrane Library Plus

"MONOUNSATURATED FATTY ACIDS" AND "RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE"

Límite de búsqueda: 2013-actualidad. Estudios

Nº de resultados:13.

- Medline

("CARDIOVASCULAR DISEASES"[Mesh]) AND "RISK FACTORS"[Mesh] AND "FATTY ACIDS, MONOUNSATURATED"[Mesh]

Límite de búsqueda: 2013-actualidad. Inglés o español. Estudios clínicos.

Nº de resultados: 26

- ISI Web of Knowledge

"CARDIOVASCULAR DISEASES"[Mesh] AND "RISK FACTORS"[Mesh] AND "FATTY ACIDS, MONOUNSATURATED"[Mesh]

Límite de búsqueda: 2013-actualidad. Inglés. Estudios clínicos.

Nº de resultados: 24

Todos los resultados fueron descargados en el gestor de referencias bibliográficas EndNote. Después de eliminar las referencias duplicadas se obtuvieron un total de 61 referencias, 17 correspondientes a revisiones sistemáticas y 44 referencias de artículos originales.

4.3.-SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se analizó el título y el resumen de las referencias obtenidas tras la eliminación de los duplicados, con el fin de seleccionar aquellos artículos que cumplen con los criterios de inclusión previamente establecidos. En determinados casos fue necesario acceder al texto completo. Los resultados de esta selección son los que aparecen en los anexos 1 y 2. Se obtuvieron 17 referencias que cumplieron con los criterios de selección: 5 revisiones sistemáticas y 12 artículos originales.

En el siguiente diagrama de flujo se muestra el proceso metodológico de selección de los artículos:

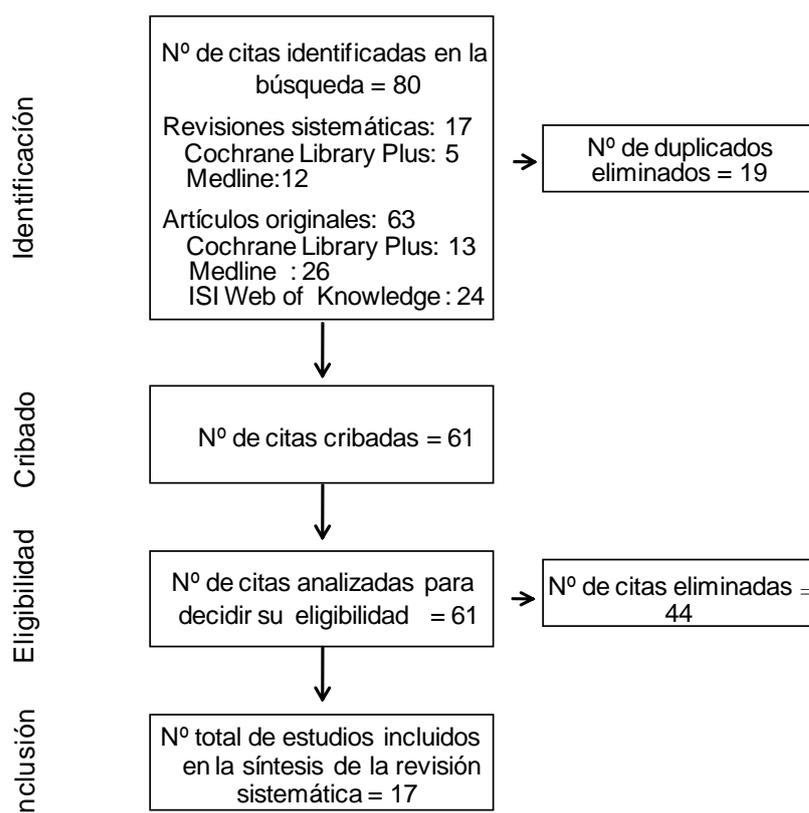


Ilustración 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

4.4.-VARIABLES DE ESTUDIO

Para realizar el análisis de los artículos seleccionados, se establecieron las siguientes variables:

4.4.1.-Variables Clínicas:

- Morbilidad cardiovascular: incidencia de infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular.
- Mortalidad cardiovascular: incidencia de mortalidad por ECV.

Como se comentó en el apartado de introducción, la DE es el paso primario en el desarrollo de la aterosclerosis. Numerosos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la hipertensión, etc., pueden iniciar la lesión de las CE y causar DE^(2, 3). Por lo tanto, se establecen como variables de estudio, el efecto de los diferentes ácidos grasos sobre:

- La disfunción endotelial
- La diabetes mellitus
- El perfil lipídico: LDL colesterol, colesterol total, HDL colesterol.
- Marcadores de inflamación:

La inflamación está presente en el proceso aterosclerótico. Desde un punto de vista fisiopatológico, todos los estadios de este proceso (inicio, crecimiento y complicación de la placa aterosclerótica) pueden considerarse como una respuesta inflamatoria al daño endotelial. Por lo que se consideran como variables de estudio, marcadores inflamatorios con características predictivas de riesgo cardiovascular⁽¹³⁾:

- Moléculas de adhesión (molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), selectina-E, selectina P)
 - Citocinas (interleucinas 1 β , 6, 8 y 10 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)).
 - Reactantes de fase aguda: Fibrinógeno, Proteína C reactiva.
- La hipertensión arterial

4.4.2.-Variables metodológicas:

La calidad de la evidencia científica de los estudios, fue valorada según su diseño, el nivel de evidencia y el grado de recomendación (Anexo 3):

- Diseño del estudio
- Nivel de evidencia y grado de recomendación

4.5.-RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos de los artículos seleccionados, se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión.

5.-RESULTADOS

5.1.-RESULTADOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se seleccionaron 5 revisiones sistemáticas que cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos, dos meta-análisis de estudios de cohorte y 3 revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados. Se analizaron las variables establecidas anteriormente, así como el nivel de evidencia y el grado de recomendación según la CEBM. Los datos más relevantes se muestran en la tabla 6.

En el meta-análisis de Cheng P et al.⁽¹⁴⁾ se estableció una relación entre la ingesta de MUFA y el riesgo de accidente cerebrovascular. Se incluyeron 10 estudios prospectivos de cohorte, que informaron de riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% para la asociación entre la ingesta de MUFA y el riesgo de accidente cerebrovascular. En total se incluyeron 320.338 sujetos. Una mayor ingesta de MUFA, no se asoció con el riesgo de accidente cerebrovascular general (RR = 0,86 [IC 95%; 0,74-1,00]), ni con el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (RR = 0,92 [IC 95%; 0,79-1,08]), pero se asoció con un riesgo reducido de accidente cerebrovascular hemorrágico (RR = 0,68 [IC 95%; 0,49-0,96]).

Se concluye que no hay evidencia significativa para afirmar que la ingesta de MUFA se asocie con un riesgo reducido de accidente cerebrovascular general. Sin embargo, una mayor ingesta de MUFA parece estar asociada con un menor riesgo de ictus hemorrágico, pero no con accidentes cerebrovasculares isquémicos. Indican que son necesarios más estudios para evaluar la relación entre las fuentes de MUFA (animales y vegetales) y el riesgo de accidente cerebrovascular.

Hooper L et al.⁽¹⁵⁾ estudiaron el efecto de la disminución de la ingesta de grasas saturadas y su reemplazo por hidratos de carbono, PUFA, MUFA y/o proteínas, sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular, utilizando ensayos clínicos aleatorios controlados. Se incluyeron 15 ensayos clínicos aleatorios controlados y un total de 59.000 participantes. En cuanto a la morbilidad cardiovascular, la reducción de grasa saturada en la dieta redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 17%. Sin embargo, el efecto de la reducción de grasas saturadas de la dieta sobre el riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular no está claro. La reducción de los eventos cardiovasculares se observó en los estudios que reemplazaron las grasas saturadas con grasas poliinsaturadas, sin observarse efectos en los estudios que reemplazaron las grasas saturadas con carbohidratos o proteínas. Los efectos del reemplazo de SFA con grasas monoinsaturadas no están claros, debido a la inclusión de un solo ensayo. La metarregresión sugirió que el grado de reducción de eventos cardiovasculares estaba relacionado con el grado de reducción del colesterol sérico total, y hubo sugerencias de una mayor protección con una mayor reducción de grasas saturadas o un mayor aumento de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas. No hubo evidencia de efectos nocivos de la reducción de la ingesta de grasas saturadas sobre la presión arterial, mientras que hubo algunas pruebas de mejorías en el peso y el índice de masa corporal (parámetros antropométricos). Los efectos sobre la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular, fueron menos claros. En esta revisión se concluye que la reducción del consumo de SFA produce una pequeña,

pero potencialmente importante, disminución del riesgo cardiovascular. El reemplazo por hidratos de carbono no disminuye el riesgo cardiovascular, sin embargo la sustitución por PUFA sí lo hace. Los efectos de las grasas monoinsaturadas, como se mencionó anteriormente, no se han podido establecer con claridad debido a la inclusión de un solo ensayo. En función de estos resultados, establecen que las recomendaciones sobre el estilo de vida de la población con y sin factores de riesgo cardiovascular, deben incluir la reducción de grasas saturadas de la dieta y el reemplazo parcial por grasas no saturadas, sin embargo no han podido establecer el tipo de grasa no saturada ideal.

Huth PJ et al.⁽¹⁶⁾ estudiaron el efecto en los lípidos sanguíneos de sustituir aceites con alto contenido en ácido oleico, por grasas y aceites ricos en SFA, ácidos grasos trans-insaturados o PUFA. Se incluyeron 25 ensayos clínicos aleatorizados controlados, con duración mayor o igual a 3 semanas. Los estudios que reemplazaron grasas saturadas por aceites con alto contenido en ácido oleico, mostraron reducciones significativas en el colesterol total, LDL colesterol y apolipoproteína B (apoB) ($p < 0,05$, porcentaje de cambio medio: -8,0%, -10,9% y -7,9%, respectivamente), mientras que la mayoría no mostró cambios en el HDL colesterol, los triglicéridos, la proporción colesterol total:HDL colesterol y la apolipoproteína A-1 (apoA-1). La sustitución de fuentes de aceite con ácidos grasos trans-insaturados por aceites con alto contenido en ácido oleico, mostró reducciones significativas en el colesterol total, el LDL colesterol, la apoB, los triglicéridos, la proporción colesterol total:HDL colesterol y aumento del HDL colesterol y de apoA-1 (porcentaje de cambio medio: -5,7%, -9,2%, -7,3 %, -11,7%, -12,1%, 5,6% y 3,7%, respectivamente, $p < 0,05$). En la mayoría de los estudios que reemplazaron los aceites con alto contenido de PUFA n-6 con cantidades equivalentes de aceites con alto contenido en ácido oleico, el colesterol total, el LDL colesterol, los triglicéridos, el HDL colesterol, la apoA-1 y la proporción colesterol total:HDL colesterol no cambió. Estos hallazgos sugieren que la sustitución de grasas y aceites con alto contenido de SFA

ó ácidos grasos trans, por aceites con alto contenido en ácido oleico o en PUFA n-6, tendría efectos favorables y comparables sobre los factores de riesgo de lípidos en plasma y el riesgo general de enfermedad coronaria.

Rees K et al.⁽¹⁷⁾ estudiaron la efectividad de un patrón dietético mediterráneo para la prevención primaria de ECV. Para ello seleccionaron 11 ensayos clínicos aleatorios controlados de 52.044 adultos sanos y adultos con alto riesgo de ECV. Se definió un patrón dietético mediterráneo que comprende al menos dos de los siguientes componentes: (1) alta proporción de grasas monoinsaturadas/saturadas, (2) consumo de vino tinto bajo a moderado, (3) alto consumo de legumbres, (4) alto consumo de granos y cereales, (5) alto consumo de frutas y verduras, (6) bajo consumo de carne y productos cárnicos y un mayor consumo de pescado, y (7) consumo moderado de leche y productos lácteos. El grupo de comparación no recibió intervención o intervención mínima. Los resultados incluyeron eventos clínicos y factores de riesgo de ECV. Se observaron pequeñas reducciones de colesterol total (-0,16 mmol/L, IC 95% -0,26 a -0,06) y de LDL colesterol (-0,07 mmol/L, IC 95% -0,13 a -0,01) con la intervención de patrón dietético mediterráneo. Se obtuvieron mayores reducciones estadísticamente significativas del colesterol total, en los ensayos que describieron la intervención como dieta mediterránea (-0,23 mmol/L, IC del 95%: -0,27 a -0,2) en comparación con el control (-0,06 mmol/L, IC del 95%: 0.13 a 0.01). La heterogeneidad impidió los meta-análisis para otros resultados. Se observaron reducciones en la presión arterial en tres de cinco ensayos que informaron este resultado. Ninguno de los ensayos informó eventos adversos. Como conclusión, los autores indican que la limitada evidencia hasta la fecha, sugiere algunos efectos favorables del patrón dietético mediterráneo sobre los factores de riesgo cardiovascular. Las intervenciones más completas que se describen a sí mismas como dieta mediterránea, producen efectos más beneficiosos sobre los niveles de lípidos que las intervenciones con menos componentes dietéticos típicos de la dieta mediterránea. Se necesitan más ensayos para examinar el

impacto de la heterogeneidad de los participantes y de la intervención en los resultados.

Schwingshackl L et al.⁽¹⁸⁾ realizaron un meta-análisis de estudios de cohortes, y estudiaron la relación entre el consumo de grasas monoinsaturadas y las enfermedades cardiovasculares, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, distinguiendo entre las diferentes fuentes dietéticas de MUFA. Incluyeron 32 estudios de cohortes, y un total de 841.211 sujetos. El consumo de MUFA provocó una reducción significativa del riesgo: de mortalidad por todas las causas del 11%, de mortalidad cardiovascular del 12%, de eventos cardiovasculares del 9%, y de accidente cerebrovascular del 17%. Tras los análisis de las distintas fuentes dietéticas de MUFA, se pudieron encontrar asociaciones significativas entre un mayor consumo de aceite de oliva y un riesgo reducido de mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares e ictus. Los MUFA de fuentes mixtas de origen animal y vegetal per se, no produjeron ningún efecto significativo sobre los parámetros estudiados. Sin embargo, el aceite de oliva parece estar asociado con un riesgo reducido. Concluyen que se necesita más investigación para evaluar las fuentes específicas de MUFA y el riesgo cardiovascular.

Tabla 6: Resultados de las revisiones sistemáticas

REFERENCIA	Nº PACIENTES	DISEÑO	RESULTADOS VARIABLES CLÍNICAS							NE	GR
			Morbilidad CV	Mortalidad CV	DE	DM	PL	MI	HT		
Cheng P et al. ⁽¹⁴⁾	10 estudios de cohorte (320.338 sujetos)	Meta-análisis de estudios de cohorte	<p><u>Ingesta de MUFA:</u></p> <p>Riesgo de accidente cerebrovascular general Riesgo relativo (RR) = 0,86 [intervalo de confianza (IC) 95%; 0,74-1,00]</p> <p>Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico RR = 0,92 [IC 95%; 0,79-1,08]</p> <p>Riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico RR = 0,68 [IC 95%; 0,49-0,96]</p>							2a	B
Hooper L et al. ⁽¹⁵⁾	15 ensayos clínicos (59.000 participantes)	Revisión sistemática de ECA	<p><u>Disminución de la ingesta de SFA:</u></p> <p>Riesgo de eventos cardiovasculares se redujo en un 17% (cociente de riesgo [CR] 0,83; IC del 95%: 0,72 a 0,96; 13 comparaciones, 53.300 participantes). Ésto se observó en</p>	<p><u>Disminución de la ingesta de SFA:</u></p> <p>Mortalidad por todas las causas RR 0,97; IC del 95%: 0,90 a 1,05; 12 ensayos, 55.858 participantes.</p> <p>Mortalidad cardiovascular RR 0,95; IC del 95%:</p>			<p><u>Disminución de la ingesta de SFA:</u></p> <p>Disminución del Colesterol total: -0,24 mmol/L, IC del 95%: -0,36 a -0,13; 13 ensayos clínicos aleatorizados, 7.115 participantes, p= 0,0001.</p>			1a	A

			estudios que reemplazaron las grasas saturadas por poliinsaturadas, pero no está claro el efecto de los MUFA por incluirse un solo ensayo.	0,80 a 1,12; 12 ensayos, 53.421 participantes. Los efectos sobre la mortalidad no fueron claros.									
Huth PJ et al. ⁽¹⁶⁾	25 artículos	Revisión sistemática de ECA					Efecto de sustituir aceites ricos en SFA, trans-insaturados, poliinsaturados n-6, por aceites con alto contenido en ácido oleico:					1a	A
							Sustitución de aceite rico en SFA por aceite con alto contenido en ácido oleico: disminución del colesterol total, LDL colesterol y apolipoproteína B (apoB) ($p < 0,05$, porcentaje de cambio medio: -8,0%, -10,9%, -7,9%, respectivamente). La mayoría de los estudios no mostraron cambios en el HDL colesterol, los triglicéridos, la						

							<p>proporción colesterol total:HDL colesterol y la apoA-1.</p> <p>Sustitución de aceite rico en ácidos grasos trans-insaturados por aceite con alto contenido en ácido oleico:</p> <p>disminuyó el colesterol total, el LDL colesterol, la apoB, los triglicéridos, la proporción colesterol total:HDL colesterol y aumentó del HDL colesterol y de apoA-1 (porcentaje de cambio medio: -5,7%, -9,2%, -7,3 %, -11,7%, -12,1%, 5,6%, 3,7%, respectivamente, $p < 0,05$).</p> <p>Sustitución de aceite rico en PUFA n-6 por aceite con alto contenido en ácido oleico:</p> <p>no se observaron cambios en el colesterol total, el LDL colesterol, los</p>				
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

							triglicéridos, el HDL colesterol, la apoA-1 y la proporción colesterol total:HDL colesterol.				
Rees K et al.⁽¹⁷⁾	11 ensayos clínicos (52.044 participantes)	Revisión sistemática de ECA					<p><u>Intervención dietética tipo dieta mediterránea no descrita como dieta mediterránea:</u> Reducción del colesterol total (-0,16 mmol/L, IC 95% -0,26 a -0,06) y de LDL colesterol (-0,07 mmol/L, IC 95% - 0,13 a -0,01).</p> <p><u>Intervención descrita como dieta mediterránea:</u> Reducción estadísticamente significativas del colesterol total (-0,23 mmol/L, IC del 95%: -0,27 a -0,2) en comparación con el control (-0,06 mmol/L, IC del 95%: 0,13 a 0,01).</p>	<p>Reducción de la presión arterial estadísticamente significativa en tres de cinco ensayos que informaron este resultado.</p> <p>Presión arterial sistólica: -7,8 mmHg, IC 95%:-12,11 a -3,49 (ENCORE); -3,00 mmHg, IC del 95%: -3,46 a -2,54 (Esposito 2004); -0,70 mmHg, IC del 95%: -1,03 a -0,37 (WHI).</p> <p>Presión arterial diastólica: -3,7 mmHg, IC del 95%: -6,1 a -1,3 (ENCORE); 2,00 mmHg, IC del 95%: -2,29 a -1,71 (Esposito 2004); -0.70 mmHg, IC del 95%: -0,88 a -0,52 (WHI).</p>	1a	A	

Schwingshackl L et al. ⁽¹⁸⁾	32 estudios de cohortes (841.211 sujetos)	Meta-análisis de estudios de cohortes	<p>Análisis de los subgrupos de MUFA combinados (MUFA, aceite de oliva, ácido oleico y MUFA: SFA) resultó en una reducción significativa del riesgo de: eventos cardiovasculares del 9% (RR: 0,91; IC 95% 0,86 a 0,96, p = 0,001), y de accidente cerebrovascular del 17% (RR: 0,83; IC 95% 0,71 a 0,97, p = 0,02). Los análisis de subgrupos, mostraron asociaciones significativas entre un mayor consumo de aceite de oliva, y un riesgo reducido de eventos cardiovasculares (RR: 0,72; IC 95% 0,57 a 0,91, p = 0,007) e ictus (RR: 0,60; IC 95% 0,47 a 0,77, p<0,0001), respectivamente.</p>	<p>Análisis de los subgrupos de MUFA combinados (MUFA, aceite de oliva, ácido oleico y MUFA: SFA) resultó en una reducción significativa del riesgo de: mortalidad por todas las causas del 11% (RR: 0,89; IC 95% 0,83 a 0,96, p = 0,001), y de mortalidad cardiovascular del 12% (RR: 0,88; IC 95% 0,80 a 0,96, p = 0,004). Los análisis de subgrupos, mostraron asociaciones significativas entre un mayor consumo de aceite de oliva, y un riesgo reducido de mortalidad por todas las causas (RR: 0,77; IC 95% 0,71 a 0,84, p<0,00001).</p>											2a	B
--	---	---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----	---

CV=cardiovascular, DE= disfunción endotelial, DM= diabetes mellitus, PL= perfil lipídico; MI=marcadores de inflamación, HT= hipertensión arterial, NE=nivel de evidencia, GR=Grado de recomendación

5.2.-RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES

Se seleccionaron 12 artículos originales, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos, y se extrajeron las variables de estudio. Los datos más relevantes se muestran en la tabla 7.

Austel A et al.⁽¹⁹⁾ realizaron un ECA controlado y estudiaron el efecto de una dieta modificada de tipo mediterráneo sobre el control de peso y los lípidos sanguíneos. Se asignaron aleatoriamente 100 sujetos obesos al grupo de intervención y 112 al grupo control. Después de 12 semanas, la pérdida de peso fue de 5,2 kg en el grupo de intervención frente a 0,4 kg en el grupo control ($p \leq 0,0001$), IMC $-1,8$ vs $-0,1$ kg/m^2 ($p \leq 0,0001$), circunferencia de cintura $-4,7$ vs $-0,9$ cm ($p \leq 0,0001$). En cuanto a los lípidos plasmáticos, los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol LDL mejoraron significativamente en el grupo de intervención, pero no en el grupo control. Los triglicéridos fueron significativamente más bajos en el grupo de intervención (108,86 mg/dL) que en grupo control (143,09 mg/dL) ($p \leq 0,001$), al igual que el colesterol total con 193,69 vs 207,20 mg/dL ($p < 0,05$) y el LDL colesterol con 125 vs 137,11 mg/dL ($p < 0,05$). Por lo tanto, la dieta modificada tipo mediterránea fue efectiva en sujetos obesos para el control del peso corporal, y mejoró los lípidos sanguíneos, disminuyendo por consiguiente el riesgo de ECV.

Due A et al.⁽²⁰⁾ en este ensayo clínico controlado comprobaron el efecto de tres dietas sobre los marcadores de riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular junto con el mantenimiento de la pérdida de peso después de 18 meses de intervención con una dieta: a) con una cantidad de grasa moderada (40%), un 20% de MUFA y un bajo índice glucémico, b) con un bajo contenido de grasa (25 %) y un índice glucémico medio y, c) control (35% de grasa) y un alto índice glucémico. Todas las dietas presentaban un contenido de proteínas similar. Después de una pérdida de peso $\geq 8\%$, 131 sujetos obesos se asignaron aleatoriamente a una de las tres dietas. La recuperación del peso corporal y la composición corporal no difirió entre las dietas a los 18 meses. No se encontraron

efectos sobre los marcadores de riesgo de diabetes tipo 2 o de ECV con excepción de una mejora en la relación LDL/HDL en la dieta con un contenido en MUFA del 20%, donde se redujo la relación LDL/HDL en $-0,47 \pm 0,09$ (media \pm EEM) en comparación con $-0,23 \pm 0,11$ en la dieta baja en grasa ($p < 0,05$) y $0,06 \pm 0,14$ ($p < 0,005$) en el grupo control.

Garshick M et al.⁽²¹⁾ determinaron la asociación entre la ingesta de grasas trans y el número de partículas de LDL (LDL-P), un nuevo marcador de riesgo cardiovascular. Se incluyeron 400 familiares de pacientes hospitalizados por enfermedad cardiovascular para participar en un ensayo clínico de intervención de estilo de vida de prevención primaria controlado y aleatorizado, con duración de un año. Al inicio del estudio hubo una correlación positiva significativa entre la ingesta de grasas trans dietéticas y LDL-P. Por cada cambio de un 1 por ciento en el consumo de grasas trans (% de kcal/día), hubo un cambio de 27 nmol/L en el LDL-P durante 1 año, que fue independiente de posibles factores de confusión (edad, sexo, tabaquismo, estatinas) y otros cambios en el estilo de vida. En conclusión, la reducción en la ingesta de grasas trans durante 1 año, se asoció significativamente con una reducción en LDL-P, independiente de posibles factores de confusión. Se recomienda reforzar el impacto beneficioso de una dieta saludable y, en particular, las modificaciones en el consumo de grasas trans para mejorar los perfiles lipídicos.

Gebauer SK et al.⁽²²⁾ indicó que los efectos adversos de los ácidos grasos trans producidos industrialmente sobre el riesgo de ECV están bien documentados en la literatura científica, mientras que los efectos de los ácidos grasos trans naturales de animales rumiantes como el ácido vacénico y el ácido linoleico conjugado cis-9, trans-11 (c9, t11-CLA), son menos claros. En este ECA de alimentación cruzado, se determinaron los efectos del ácido vacénico, linoleico, y de los ácidos grasos trans producidos industrialmente sobre las lipoproteínas, en comparación con una dieta control. Para ello se reemplazó el ácido esteárico de la dieta por dichos ácidos grasos trans. Se incluyeron 106 adultos. En comparación con el control, el ácido vacénico y los ácidos grasos trans insaturados

producidos industrialmente aumentaron el colesterol total, el LDL colesterol, la proporción de colesterol total/HDL colesterol, y apolipoproteína B. El ácido vacénico también aumentó el HDL colesterol, la apolipoproteína A, la apolipoproteína B y la lipoproteína (a), mientras que los ácidos grasos trans producidos industrialmente, no lo hicieron. El ácido linoleico, redujo el triacilglicerol ($p \leq 0,01$), y no tuvo efecto sobre otros factores de riesgo de las lipoproteínas. No se observaron diferencias entre las distintas dietas y los marcadores de inflamación y adhesión celular. El fibrinógeno, un factor hemostático asociado con un mayor riesgo de ECV, fue más bajo después de la dieta de ácido vacénico (ácido graso trans presente en animales rumiantes), que después de las dietas de control ($p < 0,0001$), y de una dieta con ácidos grasos trans producidos industrialmente ($p < 0,001$).

Guasch-Ferré M et al.⁽²³⁾ evaluaron la asociación entre la ingesta total de grasas y los distintos tipos de grasa, con el riesgo de ECV (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) o muerte por causas cardiovasculares. Para ello, se estudiaron prospectivamente 7.038 participantes con alto riesgo de ECV del estudio PREVEN con Dieta Mediterránea (PREDIMED). Este estudio se inició en 2003 y terminó en el 2010, el presente análisis se realizó tras un seguimiento ampliado hasta el 2012. Después de 6 años de seguimiento, se documentaron 336 casos de ECV y 414 muertes totales. Las Hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95% para ECV de los sujetos en el quintil más alto de la ingesta de MUFA y PUFA, comparados con los del quintil más bajo fueron: 0,58 (0,39-0,86), 0,50 (0,31-0,81) y 0,68 (0,48-0,96), respectivamente. El consumo de SFA y de grasas trans, se asoció con un riesgo mayor de ECV. También se observaron asociaciones inversas con la muerte por todas las causas, para la ingesta de PUFA y MUFA. Los reemplazos isocalóricos de SFA con MUFA y ácidos grasos poliinsaturados, o de grasas trans con MUFA, se asociaron con un menor riesgo de ECV. Como conclusión, la ingesta de MUFA y de PUFA se

asoció con un menor riesgo de ECV y de muerte, mientras que la ingesta de SFA y de grasas trans, se asoció con un mayor riesgo de ECV.

Jenkins DJ et al.⁽²⁴⁾ determinaron el efecto de una dieta con ácido α -linolénico, MUFA y con baja carga glucémica, sobre el control glucémico y sobre el índice de riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2. Para ello realizaron un ECA de 3 meses de duración con 141 participantes, asignados aleatoriamente al grupo control ó al grupo de intervención dietética. Se obtuvo un mayor control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (mayor reducción de la hemoglobina glicosilada) en el grupo de pacientes que recibió una dieta con baja carga glucémica suplementada con aceite de canola (α -linolénico y MUFA), particularmente en participantes con presión arterial sistólica elevada. También se obtuvo en este grupo una mayor reducción del índice de riesgo cardiovascular.

Jones PJ et al.⁽²⁵⁾ examinaron los efectos del consumo de ácido oleico, linoleico y docosahexaenoico sobre la unión de las partículas de LDL a los proteoglicanos de la pared arterial. Realizaron un ensayo clínico aleatorio que incluyó 50 participantes asignados a una dieta con una mezcla de aceite de maíz/cártamo, aceite de canola alto en oleico ó aceite de canola alto en oleico enriquecido con ácido docosahexaenoico. La composición de ácidos grasos de los ésteres de colesterol de las partículas de LDL, fue sensible a los ácidos grasos del tratamiento, aumentando los principales ácidos grasos de los tratamientos en los ésteres de colesterol de las partículas LDL. Las dietas de aceite de canola y aceite de canola con alto contenido en oleico, redujeron la unión de las partículas de LDL colesterol a los proteoglicanos de la pared arterial, en relación con sus valores iniciales. En el punto final, la alimentación con aceite de canola con alto contenido de ácido oleico dio como resultado una menor unión de LDL-proteoglicano que el aceite de maíz/cártamo ($p=0,0243$) y que el aceite de canola alto en oleico enriquecido con ácido docosahexaenoico ($p=0,0249$). Estos datos sugieren que el consumo de aceite de canola alto en ácido oleico en humanos aumenta la concentración de ácido oleico en

los ésteres de colesterol de las partículas de LDL, pero no aumenta la unión de las partículas de LDL a los proteoglicanos de la pared arterial, lo que puede dar como resultado un tiempo de residencia reducido de partículas de LDL en la pared arterial, por lo que podría reducir potencialmente el desarrollo de aterosclerosis.

Jones PJH et al.⁽²⁶⁾ en este estudio determinaron el efecto de ácidos grasos n-3, n-6 y n-9 sobre marcadores de riesgo cardiovascular. Para ello realizaron un ECA cruzado de 5 períodos. Cada período de tratamiento de 4 semanas se separó por intervalos de lavado de 4 semanas. Los 130 participantes del estudio con obesidad abdominal, consumieron cada una de las 5 dietas idénticas salvo en los aceites de tratamiento: 1) aceite de canola convencional (rico en n-9), 2) aceite de canola con alto contenido de ácido oleico con ácido docosahexaenoico (rico en n-9 y n-3), 3) una mezcla de aceite de maíz y cártamo (25:75) (rico en n-6), 4) una mezcla de aceites de lino y cártamo (60:40) (rico en n-6 y n-3 de cadena corta), o 5) aceite de canola con alto contenido de ácido oleico (el más alto en n-9). Todas las dietas disminuyeron el colesterol total y LDL colesterol, desde el inicio hasta el punto final del tratamiento ($p < 0,05$). La dieta con aceite rico en ácidos grasos n-9 y n-3 fue la única que aumentó el HDL colesterol desde el inicio ($3,5 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$) y produjo la mayor reducción de triglicéridos ($-20,7 \pm 3,8\%$; $p < 0,001$) y de la presión arterial sistólica ($-3,3 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$), en comparación con las otras dietas ($p < 0,05$). Como conclusión, el consumo de aceite de canola rico en ácido docosahexaenoico, mejora el HDL colesterol, los triglicéridos y la presión sanguínea, en comparación con otros aceites que varían en la composición de ácidos grasos insaturados.

Kim JY et al.⁽²⁷⁾ indicaron que la glucemia postprandial se relaciona con el riesgo de ECV. En este estudio se investigó si la composición de nutrientes de la fórmula dietética podría afectar a la inflamación postprandial, en sujetos con alteración de glucosa en ayunas. Ocho sujetos se sometieron a tres ensayos en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego con un período de lavado de 1 semana. Los sujetos recibieron

tres fórmulas: (1) fórmula con alto contenido en fibra, (2) fórmula de MUFA, y (3) fórmula control. El área bajo la curva para la glucosa disminuyó 0,65 y 0,54 veces en los ensayos con alto contenido en fibra y de MUFA, respectivamente, en comparación con la fórmula control. Se observó un patrón similar para la respuesta de insulina postprandial. Sin embargo, la activación del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B) en células mononucleares de sangre periférica, se redujo significativamente con las fórmulas de alto contenido en fibra, pero no con la fórmula de MUFA. Estos hallazgos demostraron que la glucosa postprandial y las respuestas inflamatorias, podrían ser reguladas de manera diferente por la composición de nutrientes de las fórmulas dietéticas en sujetos con alteración de la glucosa en ayunas.

Root MM et al.⁽²⁸⁾, en este estudio compararon los efectos de una dieta alta en carbohidratos, con dietas similares altas en proteínas y altas en grasas insaturadas, sobre el síndrome metabólico y sobre factores de riesgo de enfermedades vasculares. Las determinaciones se tomaron al final de cada período dietético. Las 3 dietas redujeron significativamente el número de componentes del síndrome metabólico, las dietas altas en proteínas y en grasas monoinsaturadas fueron más eficaces. Las 3 dietas también redujeron el riesgo de ECV en 10 años, siendo la dieta con alto contenido de proteína y en grasas insaturadas las más eficaces. Solo la dieta con grasas insaturadas mostró un riesgo de diabetes levemente disminuido a 9 años. De las 3 dietas, aquellas con alto contenido de proteínas y grasas insaturadas fueron parcial o totalmente beneficiosas.

Simila ME et al.⁽²⁹⁾ estudiaron la asociación entre el índice glucémico dietético, la sustitución de hidratos de carbono por grasa y el riesgo de ECV. El estudio consistió en 21.955 fumadores varones, sometidos a un período de seguimiento de 19 años durante el cual se identificaron 4.379 casos de ECV. El índice glucémico dietético se asoció inversamente con el riesgo de ECV: RR 0,89 (IC del 95% 0,81-0,99). La sustitución de carbohidratos de índice glucémico alto con carbohidratos de índice glucémico bajo, no se asoció con el riesgo. El reemplazo de los SFA y

trans por carbohidratos, se asoció con un menor riesgo de ECV: el RR para la sustitución del 2% de la ingesta de energía fue de 0,97 (IC del 95% 0,94-0,99). Por el contrario, la sustitución de MUFA con carbohidratos, se asoció con un mayor riesgo: el RR para la sustitución del 2% de la ingesta de energía fue de 1,08 (IC del 95% 1,01-1,16). Concluyen que la asociación entre los carbohidratos con el riesgo de ECV dependen de la composición de ácidos grasos de la dieta.

Vafeiadou K et al.⁽³⁰⁾ determinaron los efectos de la sustitución de SFA por MUFA ó por PUFA n-6 sobre los marcadores circulantes de la función endotelial y de inflamación, en hombres y mujeres con riesgo de desarrollar ECV. Un total de 195 hombres y mujeres con riesgo de ECV participaron en un estudio de intervención de 16 semanas, paralelo, aleatorizado y controlado. Los participantes fueron asignados al azar a una de las siguientes dietas: dieta rica en SFA, dieta rica en MUFA, o dieta rica en PUFA n-6. Se desarrolló un modelo dietético flexible para administrar las intervenciones dietéticas, las grasas intercambiables de la dieta habitual fueron reemplazadas por alimentos de estudio con una composición específica de ácidos grasos. Se determinó al inicio y después de las 16 semanas de intervención la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), molécula de adhesión celular intracelular-1 (ICAM-1), interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), E-Selectina, P-Selectina, el factor de von Willebrand (vWf) y la proteína C-Reactiva (CRP). Los niveles de E-Selectina en sangre se vieron significativamente influenciados por la composición de grasa en la dieta. Se observó que hubo una respuesta diferencial después de la dieta rica en MUFA, en comparación con la dieta rica en SFA. Los niveles de E-Selectina disminuyeron después de la administración de MUFA ($-2,33 \pm 0,91$ ng/mL), en comparación con el aumento siguiente a la dieta rica en SFA ($1,27 \pm 1,01$ ng/mL), ($p=0,008$). No hubo efectos significativos del tratamiento en VCAM-1, ICAM-1, IL-6, TNF- α , P-Selectina, vWf y CRP. En conclusión, este estudio sugiere que el reemplazo de SFA dietéticos con

MUFA puede tener efectos beneficiosos sobre los niveles circulantes de E-Selectina.

Tabla 7: Resultados de los artículos originales

REFERENCIA	Nº PACIENTES	DISEÑO	RESULTADOS VARIABLES CLÍNICAS							NE	GR
			Morbilidad CV	Mortalidad CV	DE	DM	PL	MI	HT		
Austel A et al. ⁽¹⁹⁾	212	ECA					<p>Dieta tipo mediterráneo vs dieta control: Triglicéridos 108,86 mg/dL vs 143,09 mg/dL (p ≤0,001)</p> <p>Colesterol total 193,69 vs 207,20 mg/dL (p<0,05)</p> <p>LDL colesterol 125 vs 137,11 mg/dL (p<0,05)</p>			1b	A
Due A et al. ⁽²⁰⁾	131	ECA					<p>Dieta con un contenido en MUFA del 20%: Disminuye la relación LDL / HDL en $-0,47 \pm 0,09$ (media±EEM) en comparación con $-0,23 \pm 0,11$ en la dieta baja en grasa (p<0,05) y $0,06 \pm 0,14$ (p<0,005) en el grupo control.</p>			1b	A

<p>Garshick M et al.⁽²¹⁾</p>	<p>400</p>	<p>ECA</p>					<p><u>La disminución de la ingesta de grasas trans dietéticas durante 1 año:</u> Disminuyó significativamente el número de partículas de LDL (LDL-P), independientemente de los factores de confusión y otros cambios en el estilo de vida. Por cada 1% de cambio en la ingesta de grasas trans (% kcal/día) hubo un cambio de 27 nmol/L en LDL-P.</p>		<p>1b</p>	<p>A</p>
<p>Gebauer SK et al.⁽²²⁾</p>	<p>106</p>	<p>ECA</p>					<p><u>La sustitución de SFA de la dieta por ácidos grasos trans</u> mostró en comparación con la dieta control que: El consumo de ácidos grasos trans producidos industrialmente:</p>	<p>No se observaron diferencias entre las distintas dietas y los marcadores de inflamación y adhesión celular. El fibrinógeno, un factor</p>	<p>1b</p>	<p>A</p>

							<p>Aumentó el colesterol total ($p < 0,05$), LDL colesterol ($p < 0,01$), apoB ($p < 0,05$) y la relación de colesterol total: HDL colesterol ($p < 0,05$).</p> <p>La dieta con ácido vacénico:</p> <p>Aumentó el colesterol total ($p < 0,0001$), LDL colesterol ($p < 0,0001$), lipoproteína (a) ($p < 0,01$), apoB ($p < 0,0001$) y la relación de colesterol total: HDL colesterol ($p < 0,001$). Además aumentó el HDL colesterol ($p < 0,05$) y la apoAI ($p < 0,0001$), mientras que la dieta con ácidos grasos trans producidos industrialmente no lo hizo.</p>	<p>hemostático asociado con un mayor riesgo de ECV fue más bajo después de la dieta de ácido vacénico (ácido graso trans presente en animales rumiantes) que después de las dietas de control ($p < 0,0001$) y de una dieta con ácidos grasos trans producidos industrialmente ($p < 0,001$).</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

							La dieta con ácido linoleico (c9, t11-CLA) Redujo el triacilglicerol en comparación con la dieta de control (p<0,01) y no tuvo ningún efecto sobre otros factores de riesgo de las lipoproteínas.					
Guasch-Ferré M et al. ⁽²³⁾	7038	ECA	Las Hazard ratio (HR) con un IC del 95% para ECV con la ingesta de: MUFA: 0,58 (0,39-0,86) PUFA: 0,50 (0,31-0,81) SFA: se asoció con un riesgo mayor de ECV del 81% (HR: 1,81, IC 95%: 1,05-3,13). Grasas trans: se asoció con un riesgo mayor de ECV del 67% (1,67; IC del 95%: 1,09-2,57). -El reemplazo del 5% de la energía	Mortalidad por cualquier causa: MUFA: HR (IC 95%) 0,64 (0,43-0,94) PUFA: 0,50 (0,35-0,73) Grasa trans: 38% riesgo mayor. SFA: no se asociaron significativamente con la muerte por cualquier causa. -La sustitución de SFA con PUFA, se asoció con un 39% de menos riesgo de muerte por cualquier causa.							1b	A

		<p>de los SFA por MUFA o PUFA disminuyó un 37% y un 33% el riesgo de ECV, respectivamente.</p> <p>-El reemplazo del 1% de energía de grasas trans con MUFA, disminuyó un 8% el riesgo de ECV.</p> <p>-Un 5% de incremento de energía de MUFA y PUFA, se asoció inversamente con ECV.</p> <p>-Un 5% de incremento de energía de SFA, se asoció con un mayor riesgo de ECV (HR: 1,35, IC del 95%: 1,03-1,73).</p>	<p>-El reemplazo de grasas trans con PUFA, disminuyó un 8% el riesgo de muerte por todas las causas.</p> <p>-Un 5% de incremento de energía de SFA, no se asoció con un mayor riesgo de muerte.</p> <p>-Un 5% de incremento de energía de MUFA y PUFA, se asoció inversamente con todas las causas de muerte.</p> <p>Mortalidad cardiovascular: MUFA: HR 0,78 (0,34-0,97) PUFA: HR 0,37 (0,18-0,76) SFA: HR 1,73 (1,10-4,80) Ácidos grasos trans: HR 1,53 (1,07-2,18)</p> <p>-Un 5% de incremento de energía de MUFA</p>								
--	--	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--

				y PUFA, se asoció inversamente con todas las causas de muerte y por ECV.							
Jenkins DJ et al. ⁽²⁴⁾	141	ECA				Una dieta baja en glúcidos enriquecida con MUFA , mejoró el control glucémico (HbA1c) en la diabetes tipo 2, particularmente en los participantes con presión arterial elevada. HbA1c dieta enriquecida en MUFA vs control: -0,7% (95% IC; -0,54% a -0,40%) vs - 0,31% (IC 95%; -0,38% a -0,25%); p= 0,002).				1b	A
Jones PJ et al. ⁽²⁵⁾	50	ECA			El consumo de aceite de canola con alto contenido de ácido oleico , aumentó la concentración de ácido oleico en los					1b	A

					ésteres de colesterol de la partículas de LDL y disminuyó la unión de LDL a los proteoglicanos de la pared arterial en comparación con el valor inicial (p=0,0005 y p=0,0012, respectivamente).						
Jones PJH et al. ⁽²⁶⁾	130	ECA					El aceite de canola alto contenido de ácido oleico , disminuyó el colesterol total (-9,4 ± 2,5) mmol/L y el LDL colesterol (-12,5 ± 2,8) mmol/L desde el inicio hasta el punto final del tratamiento (p<0,05).			1b	A
Kim JY et al. ⁽²⁷⁾	8	ECA				Las fórmulas de MUFA , disminuyen la glucosa postprandial en relación con la fórmula control: el área bajo la				1b	A

						curva para la glucosa disminuyó 0,54 veces en los ensayos con alto contenido de MUFA, en comparación con la fórmula control.					
Root MM et al. ⁽²⁸⁾	164	ECA	Las 3 dietas (alta en hidratos de carbono, alta en proteínas y alta en ácidos grasos insaturados) redujeron el riesgo calculado de enfermedad cardiovascular a 10 años, siendo la dieta con alto contenido de proteína y grasa insaturada la más eficaz. Solo la dieta con grasas insaturadas mostró un riesgo de diabetes levemente disminuido de 9 años.							1b	A
Simila ME et al. ⁽²⁹⁾	29133	ECA.	El reemplazo de ácidos saturados y trans insaturados con							1b	A

			<p>carbohidratos, se asoció con un menor riesgo de ECV: el RR para la sustitución del 2% de la ingesta de energía fue de 0,97 (IC del 95% 0,94-0,99).</p> <p>La sustitución de MUFA con carbohidratos, se asoció con un mayor riesgo de ECV: el RR para la sustitución del 2% de la ingesta de energía fue de 1,08 (IC del 95% 1,01-1,16).</p>								
Vafeiadou K et al. ⁽³⁰⁾	195	ECA.						<p><u>Niveles de E-Selectina:</u></p> <p>Después de una dieta rica en MUFA disminuyeron: -2,33 ±0,91 ng/ml</p> <p>Tras una dieta rica en SFA aumentaron : 1,27± 1,01 ng/ml</p>		1b	A

									No hubo efectos significativos del tratamiento en los niveles de VCAM-1, ICAM-1, IL-6, TNF- α , P-Selectina, vWf y CRP.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CV= cardiovascular, DE=disfunción endotelial, DM=diabetes mellitus, PL= perfil lipídico; MI= marcadores de inflamación, HT= hipertensión arterial, NE= nivel de evidencia, GR=Grado de recomendación

5.3.-NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Las variables de estudio se analizaron según el nivel de evidencia y el grado de recomendación de la CEBM (Anexo 3). En los artículos originales se obtiene un nivel de evidencia de 1b en el 100% de los artículos, y en las revisiones se obtiene un nivel de evidencia 1a en el 60% de los artículos, y en el 40% restante el nivel de evidencia observado es del 2a. En conjunto, se obtiene un nivel de evidencia 1a en el 17% de las referencias, un nivel 1b en el 70% de los artículos y un nivel 2a en el 11% de las referencias (Ilustración 2). En cuanto a los grados de recomendación, en el 88% de los artículos revisados se obtiene un grado A y en el 12% restante un grado B (Ilustración 3).

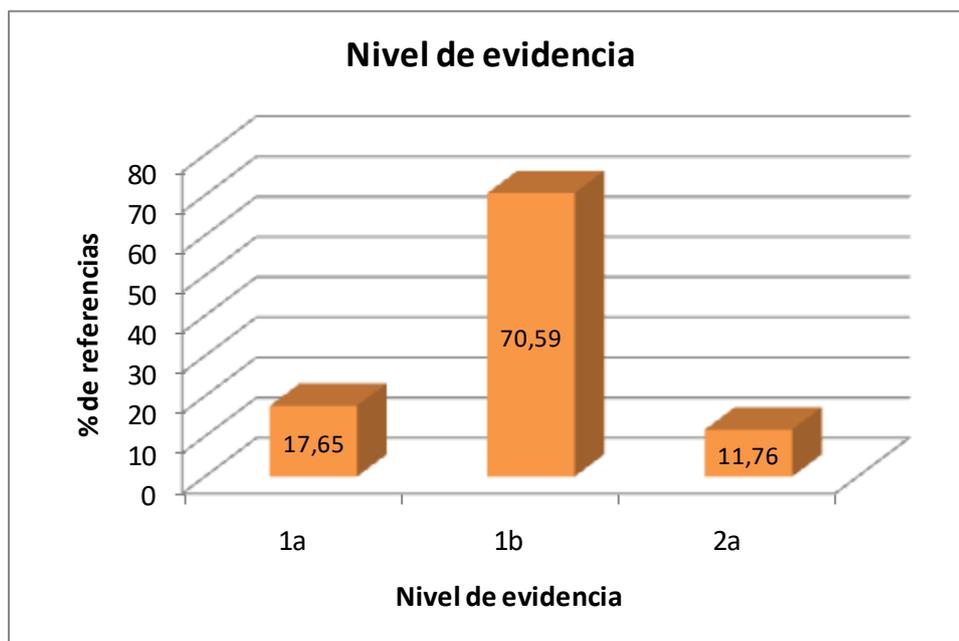


Ilustración 2: Análisis cuantitativo del nivel de evidencia obtenido en esta revisión sistemática



Ilustración 3: Análisis cuantitativo del grado de recomendación obtenida en esta revisión sistemática

6.-DISCUSIÓN

En esta revisión se pretende determinar si en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la sustitución de ácidos grasos de la dieta por ácidos grasos cis-monoin saturados previenen la morbilidad y mortalidad cardiovascular junto con su efecto sobre la función endotelial. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica y después de eliminar los duplicados, se obtuvieron 61 referencias de las cuales 17 cumplieron los criterios de inclusión. Se analizaron 2 meta-análisis de estudios de cohorte, 3 revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y los restantes artículos son ensayos clínicos aleatorizados.

Los resultados obtenidos en esta revisión presentan un nivel de evidencia 1 o 2 y un grado de recomendación A o B, dependiendo de la variable de estudio.

En todos los artículos seleccionados se analizaron las variables de estudio, obteniéndose los siguientes resultados. En cuanto a la morbilidad cardiovascular, con un nivel de evidencia 2a, en el meta-análisis realizado por Cheng P et al.⁽¹⁴⁾ el consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados en la dieta no se asocia con una disminución significativa del riesgo de accidente cerebrovascular general, sin embargo se asocia con un menor riesgo de ictus hemorrágico, pero no afecta al riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos. En la revisión realizada por Hooper L et al.⁽¹⁵⁾, el efecto de los ácidos grasos cis-monoin saturados sobre los eventos cardiovasculares, no están claros debido a la inclusión de un solo ensayo en la revisión. Schwingshackl L et al.⁽¹⁸⁾ en el meta-análisis realizado, observaron una disminución de la morbilidad cardiovascular y de accidentes cerebrovasculares. En los ensayos clínicos realizados por Guasch-Ferré M et al.⁽²³⁾, Root MM et al.⁽²⁸⁾ y Simila ME et al.⁽²⁹⁾, se obtiene con un nivel de evidencia 1b que el consumo de MUFA disminuyen el riesgo cardiovascular. Se obtiene un grado de recomendación A y B, por lo tanto es recomendable un aumento de MUFA para reducir la morbilidad cardiovascular.

El meta-análisis de Schwingshackl L et al.⁽¹⁸⁾ (nivel de evidencia 2a), muestra que el consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados, se asocia con una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas (11%) y de mortalidad cardiovascular (12%). Igualmente el ensayo clínico (nivel de evidencia 1b) realizado por Guasch-Ferré M et al.⁽²³⁾, indica que el consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados disminuye la mortalidad. Para la variable mortalidad, se obtiene también un grado de recomendación A y B.

El estudio del perfil lipídico en los artículos de revisión, muestra con un nivel de evidencia 1a en la revisión realizada por Hooper L et al.⁽¹⁵⁾, que el consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados reduce el colesterol total. Los mismos resultados se obtuvieron en la revisión de Huth PJ et al.⁽¹⁶⁾, donde además se observó una disminución de LDL colesterol y de apolipoproteína B cuando sustituyen a SFA, y si sustituyen a ácidos

grasos trans-insaturados, además se observa una disminución de los triglicéridos, junto con un incremento de la concentración de HDL colesterol. La revisión realizada por Rees K et al.⁽¹⁷⁾, también mostró que las intervenciones dietéticas tipo dieta mediterránea producen una disminución del colesterol total y del LDL colesterol. En el análisis de los estudios originales también se obtienen resultados similares con un nivel de evidencia 1b. En el estudio de Austel A et al.⁽¹⁹⁾, el colesterol total, el LDL colesterol y los triglicéridos, disminuyeron tras una dieta tipo mediterránea. También se observó en el estudio de Due A et al.⁽²⁰⁾ una mejor relación LDL/HDL en dietas con alto contenido en MUFA, y el estudio realizado por Jones PJH et al.⁽²⁶⁾ demostró que el consumo de aceite con alto contenido en ácido oleico produce una disminución de colesterol total y de LDL colesterol.

Se analizó también el efecto del consumo de ácidos grasos trans sobre el perfil lipídico. El ensayo realizado por Garshick M et al.⁽²¹⁾, muestra que la disminución en la ingesta de grasas trans provoca una disminución significativa en el número de partículas de LDL. Gebauer SK et al.⁽²²⁾ comprobaron que la sustitución de SFA por ácidos grasos trans-insaturados aumenta el colesterol total, el colesterol LDL y la proporción de colesterol total/HDL colesterol. Todos los resultados obtenidos con la variable perfil lipídico tienen un grado de recomendación A.

La variable presión arterial, solamente fue analizada en la revisión sistemática de Rees K et al.⁽¹⁷⁾ (nivel de evidencia 1a y grado de recomendación A) donde se observó una reducción de la presión arterial con una dieta tipo mediterránea con respecto al control, en tres de los 5 ensayos analizados en la revisión.

El análisis de la variable diabetes mellitus, según los resultados del ensayo llevado a cabo por Jenkins DJ et al.⁽²⁴⁾, indica que una dieta baja en glúcidos enriquecida con MUFA mejora el control glucémico en la diabetes tipo 2, particularmente en los participantes con presión arterial elevada. En otro ensayo, Kim JY et al.⁽²⁷⁾ comprobaron que las fórmulas de ácidos grasos cis-monoin saturados disminuyen la glucosa postprandial

en relación a la fórmula control. Ambos ensayos poseen un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.

El estudio de la variable disfunción endotelial llevado a cabo en el ensayo de Jones PJ et al.⁽²⁵⁾, indicó que el consumo de aceite de canola con alto contenido de ácido oleico aumentó la concentración de ácido oleico en los ésteres de colesterol de la partículas de LDL, y disminuyó ligeramente la unión de LDL a los proteoglicanos de la pared arterial en comparación con el valor inicial, lo que podría reducir potencialmente el desarrollo de aterosclerosis. Se obtuvo un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.

Se analizó también la variable marcadores de inflamación en el ensayo realizado por Vafeiadou K et al.⁽³⁰⁾, donde se obtuvo que los niveles de E-Selectina disminuyeron después de una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados, mientras que tras una dieta rica en SFA aumentaron. No hubo efectos significativos en las variables VCAM-1, ICAM-1, IL-6, TNF- α , P-Selectina, vWf y CRP. También se obtuvo un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.

Los resultados obtenidos muestran con un nivel de evidencia 2a y 1b que el consumo de ácidos grasos cis-monoinsaturados en la dieta, se asocia con una disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en la revisión sistemática de Mente et al.⁽³¹⁾, los cuales encontraron una fuerte asociación entre una mayor ingesta de ácidos grasos cis-monoinsaturados y un menor riesgo de enfermedad coronaria. El ensayo prevención con dieta mediterránea (PREDIMED), también informó que las dietas enriquecidas en grasos cis-monoinsaturados en comparación con una dieta baja en grasas, reduce la mortalidad y los eventos de ECV (alrededor del 30%), incluido el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular en sujetos de alto riesgo⁽³²⁾. Sin embargo, dos meta-análisis de estudios de cohortes no encontraron una asociación significativa entre el consumo de ácidos grasos cis-monoinsaturados y eventos de enfermedad cardiovascular o muerte^(33, 34). Lo mismo sucedió en este trabajo, en el cual se encontró una revisión

donde no está claro el efecto de los ácidos grasos cis-monoinsaturados sobre la morbilidad cardiovascular⁽¹⁵⁾.

En cuanto al efecto de los ácidos grasos cis-monoinsaturados sobre los factores de riesgo cardiovascular, se encontró que la sustitución de ácidos grasos de la dieta por ácidos grasos cis-monoinsaturados mejora el perfil lipídico con un nivel de evidencia 1a. La sustitución de SFA por cis-monoinsaturados, disminuye el colesterol total, el LDL colesterol y la apolipoproteína B. Cuando se sustituyen los ácidos grasos trans-monoinsaturados por ácidos grasos cis-monoinsaturados, además se observa una disminución de triglicéridos junto con un incremento de HDL colesterol. Mensink et al. en un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios, obtuvieron resultados similares, mostraron que el reemplazo de SFA con ácidos grasos cis-monoinsaturados reduce el colesterol total, el LDL colesterol y los triglicéridos⁽³⁵⁾. En el ensayo clínico PREDIMED también se observó un aumento de colesterol HDL en los sujetos que recibieron una dieta alta en ácidos grasos cis-monoinsaturados⁽³⁶⁾.

También se observó con un nivel de evidencia 1b que el consumo de ácidos grasos cis-monoinsaturados tiene un efecto positivo sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, la diabetes mellitus, la disfunción endotelial y la inflamación. Obteniéndose resultados similares a los observados en el ensayo clínico PREDIMED⁽¹⁰⁾.

En conjunto, estos resultados sugieren que los ácidos grasos cis-monoinsaturados poseen un efecto beneficioso sobre los factores de riesgo cardiovascular, mejorando el perfil lipídico, la presión arterial, la diabetes, etc., evitando de esta forma la lesión de las células endoteliales y la consiguiente disfunción endotelial con el posterior desarrollo de aterosclerosis. El mecanismo por el cual los ácidos grasos cis-monoinsaturados ejercen este efecto protector a nivel cardiovascular no está bien establecido, pero se cree que es debido a su conformación espacial. Los ácidos cis-monoinsaturados presentan estructuras angulares, mientras que los trans-monoinsaturados y los SFA presentan estructuras lineales. Esta diferente estructura podría ser la causa de los

diferentes efectos de los ácidos grasos cis-monoin saturados, de los SFA y de los trans-monoin saturados, sobre los factores de riesgo cardiovascular ⁽¹¹⁾.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo hay que mencionar que para llevar a cabo esta revisión sistemática se consultaron las bases de datos Cochrane Library Plus, ISI Web of Knowledge y Medline por no tener acceso a otras bases de datos del ámbito de la salud como Cinahl, Embase, Scopus, etc. siendo ésto una importante limitación de este estudio. Otra limitación de esta revisión, es que los resultados de la búsqueda bibliográfica contienen artículos que aún cumpliendo los criterios de inclusión establecidos, presentan intervenciones muy diferentes, lo cual es una limitación que se debe de tener en cuenta al analizar los resultados.

7.-CONCLUSIONES

El consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados disminuye la mortalidad cardiovascular, mejora la morbilidad cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular estudiados, pudiendo recomendarse el aumento del consumo de ácidos grasos cis-monoin saturados para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

8.-AGRADECIMIENTOS

A mi tutora Rosa Mejjide Faílde por aceptarme para la realización de este trabajo y por toda su ayuda y colaboración.

A mi familia por su apoyo.

9.-BIBLIOGRAFÍA

1. OMS L. Enfermedades cardiovasculares. Ginebra2015 [cited 2018 Abril 2018]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
2. Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*2017;2017:8135934.
3. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología*. [10.1157/13099465]. 2007;60(02):184-95.
4. Cuevas AM, Germain AM. Diet and endothelial function. *Biol Res*2004;37(2):225-30.
5. Vogel RA. The Mediterranean diet and endothelial function: why some dietary fats may be healthy. *Cleve Clin J Med*2000 Apr;67(4):232, 5-6.
6. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int*2014;2014:801896.
7. Landberg R, Naidoo N, van Dam RM. Diet and endothelial function: from individual components to dietary patterns. *Curr Opin Lipidol*2012 Apr;23(2):147-55.
8. Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl*2006 May;7(2):29-32.
9. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol*1997 Feb 1;79(3):350-4.
10. Estruch R. Cardiovascular mortality: how can it be prevented? *Nefrología*2014;34(5):561-9.
11. Zapolska D, Bryk D, W O. Trans Fatty Acids and Atherosclerosis-effects on Inflammation and Endothelial Function. *Journal of Nutrition & Food Sciences*2015;5(6):1-6.
12. Brussaard JH, Katan MB, Groot PH, Havekes LM, Hautvast JG. Serum lipoproteins of healthy persons fed a low-fat diet or a polyunsaturated fat diet for three months. A comparison of two cholesterol-lowering diets. *Atherosclerosis*1982 Apr;42(2-3):205-19.
13. Carbayo Herencia JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. [10.1016/j.arteri.2011.11.003]. 2012;24(2):57-70.
14. Cheng P, Wang J, Shao W. Monounsaturated Fatty Acid Intake and Stroke Risk: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*2016 Jun;25(6):1326-34.
15. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2015; (6): Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011737/abstract>.
16. Huth PJ, Fulgoni VL, 3rd, Larson BT. A systematic review of high-oleic vegetable oil substitutions for other fats and oils on cardiovascular disease risk factors: implications for novel high-oleic soybean oils. *Adv Nutr*2015 Nov;6(6):674-93.
17. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (8): Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009825.pub2/abstract>.

18. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*2014 Oct 1;13:154.
19. Austel A, Ranke C, Wagner N, Goerge J, Ellrott T. Weight loss with a modified Mediterranean-type diet using fat modification: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*2015 Aug;69(8):878-84.
20. Due A, Larsen TM, Mu H, Hermansen K, Stender S, Toubro S, Allison DB, Astrup A. The effect of three different ad libitum diets for weight loss maintenance: a randomized 18-month trial. *Eur J Nutr*2017 Mar;56(2):727-38.
21. Garshick M, Mochari-Greenberger H, Mosca L. Reduction in dietary trans fat intake is associated with decreased LDL particle number in a primary prevention population. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD [serial on the Internet]*. 2014; (1): Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/468/CN-00986468/frame.html>.
22. Gebauer SK, Destailats F, Dionisi F, Krauss RM, Baer DJ. Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*2015 Dec;102(6):1339-46.
23. Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Bulló M, Toledo E, Barragán R, Fitó M, Gea A, Salas-Salvadó J. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *American journal of clinical nutrition [serial on the Internet]*. 2015; (6): Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/012/CN-01169012/frame.html>.
24. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Faulkner D, Augustin LS, Mitchell S, Ireland C, Srichaikul K, Mirrahimi A, Chiavaroli L, Blanco Mejia S, Nishi S, Sahye-Pudaruth S, Patel D, Bashyam B, Vidgen E, de Souza RJ, Sievenpiper JL, Coveney J, Josse RG, Leiter LA. Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*2014 Jul;37(7):1806-14.
25. Jones PJ, MacKay DS, Senanayake VK, Pu S, Jenkins DJ, Connelly PW, Lamarche B, Couture P, Kris-Etherton PM, West SG, Liu X, Fleming JA, Hantgan RR, Rudel LL. High-oleic canola oil consumption enriches LDL particle cholesteryl oleate content and reduces LDL proteoglycan binding in humans. *Atherosclerosis*2015 Feb;238(2):231-8.
26. Jones PJH, Senanayake VK, Pu S, Jenkins DJA, Connelly PW, Lamarche B, Couture P, Charest A, Baril-Gravel L, West SG, Liu X, Fleming JA, McCrea CE, Kris-Etherton PM. DHA-enriched high-oleic acid canola oil improves lipid profile and lowers predicted cardiovascular disease risk in the canola oil multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*2014 Jul;100(1):88-97.
27. Kim JY, Kwon HY, Kim KS, Kim MK, Kwon O. Postprandial Glucose and NF-kappa B Responses Are Regulated Differently by Monounsaturated Fatty Acid and Dietary Fiber in Impaired Fasting Glucose Subjects. *Journal of Medicinal Food*2013 Dec 1;16(12):1168-71.
28. Root MM, Dawson HR. DASH-Like Diets High in Protein or Monounsaturated Fats Improve Metabolic Syndrome and Calculated Vascular Risk. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*2013 Aug;83(4):224-31.
29. Simila ME, Kontto JP, Mannisto S, Valsta LM, Virtamo J. Glycaemic index, carbohydrate substitution for fat and risk of CHD in men. *British Journal of Nutrition*2013 Nov 14;110(9):1704-11.

30. Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H, Mihaylova R, Yaqoob P, Todd S, Jackson KG, Lovegrove JA. Substitution of dietary saturated fatty acids with monounsaturated fatty acids improves circulating levels of E-Selectin: results from the DIVAS study. Proceedings of the nutrition society [serial on the Internet]. 2013: Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/254/CN-01062254/frame.html>.
31. 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 Apr 13;169(7):659-69.
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
33. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 Mar 18;160(6):398-406.
34. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;55(1-3):173-201.
35. Mensink RP. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993 May;57(5 Suppl):711S-4S.
36. Damasceno NR, Sala-Vila A, Cofan M, Perez-Heras AM, Fito M, Ruiz-Gutierrez V, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Aros F, Estruch R, Ros E. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2013 Oct;230(2):347-53.

9.-ANEXOS

ANEXO 1: Selección de las revisiones sistemáticas

Tabla 1: Selección de las revisiones sistemáticas

	REFERENCIA	RT	RR	INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
1.	Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, Flowers N, Hooper L, Rees K. Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2015; (11): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011094.pub2/abstract .	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
2.	Balmaceda CM. The impact of ethnicity and cardiovascular risk on the pharmacologic management of osteoarthritis: a US perspective. Postgrad Med2015 Jan;127(1):51-6.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
3.	Cheng P, Wang J, Shao W. Monounsaturated Fatty Acid Intake and Stroke Risk: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. J Stroke Cerebrovasc Dis2016 Jun;25(6):1326-34.	SI	SI	SI	
4.	D'Alessandro A, De Pergola G. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: A Critical Evaluation of A Priori Dietary Indexes. Nutrients2015 Sep 16;7(9):7863-88.	SI	SI	NO	SI Evalúa la adherencia a la dieta mediterránea y ECV.
5.	Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2015; (6): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011737/abstract .	SI	SI	SI	
6.	Huth PJ, Fulgoni VL, 3rd, Larson BT. A systematic review of high-oleic vegetable oil substitutions for other fats and oils on cardiovascular disease risk factors: implications for novel high-oleic soybean oils. Adv Nutr2015 Nov;6(6):674-93.	SI	SI	SI	
7.	Izquierdo-Palomares Jose M, Fernandez-Tabera Jesus M, Plana Maria N, Añino Alba A, Gómez Álvarez P, Fernandez-Esteban I, et al. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2016; (11): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009462.pub2/abstract .	SI	SI	NO	SI Intervención no dietética.
8.	Joris PJ, Mensink RP. Role of cis-Monounsaturated Fatty Acids in the Prevention of Coronary Heart Disease. Curr Atheroscler Rep2016 Jul;18(7):38.	SI	SI	NO	SI Revisión narrativa de la literatura.
9.	Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang	SI	SI	NO	SI

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2013; (12): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005425.pub2/abstract .				Intervención no dietética y no se ajusta a la temática de estudio.
10.	Martin-Pelaez S, Covas MI, Fito M, Kusar A, Pravst I. Health effects of olive oil polyphenols: recent advances and possibilities for the use of health claims. <i>Mol Nutr Food Res</i> 2013 May;57(5):760-71.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
11.	Nettleton JA, Lovegrove JA, Mensink RP, Schwab U. Dietary Fatty Acids: Is it Time to Change the Recommendations? <i>Ann Nutr Metab</i> 2016;68(4):249-57.	SI	SI	NO	SI Revisión de un simposio.
12.	Ooi EM, Watts GF, Ng TW, Barrett PH. Effect of dietary Fatty acids on human lipoprotein metabolism: a comprehensive update. <i>Nutrients</i> 2015 Jun 2;7(6):4416-25.	SI	SI	NO	SI Revisión narrativa de la literatura.
13.	Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2013; (8): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009825.pub2/abstract .	SI	SI	SI	
14.	Ros E, Lopez-Miranda J, Pico C, Rubio MA, Babio N, Sala-Vila A, et al. [CONSENSUS ON FATS AND OILS IN THE DIET OF SPANISH ADULTS; POSITION PAPER OF THE SPANISH FEDERATION OF FOOD, NUTRITION AND DIETETICS SOCIETIES]. <i>Nutr Hosp</i> 2015 Aug 1;32(2):435-77.	SI	SI	NO	SI Revisión narrativa de la literatura.
15.	Sanders TA. How important is the relative balance of fat and carbohydrate as sources of energy in relation to health? <i>Proc Nutr Soc</i> 2016 May;75(2):147-53.	SI	SI	NO	SI Revisión de un simposio.
16.	Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Lipids Health Dis</i> 2014 Oct 1;13:154.	SI	SI	SI	
17.	Zock PL, Blom WA, Nettleton JA, Hornstra G. Progressing Insights into the Role of Dietary Fats in the Prevention of Cardiovascular Disease. <i>Curr Cardiol Rep</i> 2016 Nov;18(11):111.	SI	SI	NO	SI Revisión narrativa.

RT=revisión título, RR=revisión resumen

ANEXO 2: Selección de los artículos originales

Tabla 2: Selección de los artículos originales

	REFERENCIA	RT	RR	INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
1.	Aadland EK, Lavigne C, Graff IE, Eng O, Paquette M, Holthe A, et al. Lean-seafood intake reduces cardiovascular lipid risk factors in healthy subjects: results from a randomized controlled trial with a crossover design. <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 2015 Sep;102(3):582-92.	SI	SI	NO	SI Estudio del efecto tipo de proteínas de la dieta en el perfil lipídico Sujetos de estudio sanos sin factores de riesgo cardiovascular.
2.	Albert BB, Derraik JGB, Brennan CM, Biggs JB, Garg ML, Cameron-Smith D, et al. Supplementation with a blend of krill and salmon oil is associated with increased metabolic risk in overweight men. <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 2015 Jul;102(1):49-57.	SI	SI	SI	
3.	Austel A, Ranke C, Wagner N, Goerge J, Ellrott T. Weight loss with a modified Mediterranean-type diet using fat modification: a randomized controlled trial. <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> 2015 Aug;69(8):878-84.	SI	SI	SI	
4.	Chiuvè SE, Sandhu RK, Moorthy MV, Glynn RJ, Albert CM. Dietary Fat Intake Is Differentially Associated with Risk of Paroxysmal Compared with Sustained Atrial Fibrillation in Women. <i>Journal of Nutrition</i> 2015 Sep;145(9):2092-101.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio (efecto de la grasa de la dieta sobre la fibrilación auricular).
5.	Devi A, Chisholm A, Gray A, Tey SL, Williamson-Poutama D, Cameron SL, Brown RC. Nut-enriched bread is an effective and acceptable vehicle to improve regular nut consumption. <i>European Journal of Nutrition</i> 2016 Oct;55(7):2281-93.	SI	SI	NO	SI Los sujetos de estudio no presentan factores de riesgo cardiovascular.
6.	Drechsler C, Pihlstrom H, Meinitzer A, Pilz S, Tomaschitz A, Abedini S, et al. Homoarginine and Clinical Outcomes in Renal Transplant Recipients Results From the Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study. <i>Transplantation</i> 2015	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio. Se estudia en

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	Jul;99(7):1470-6.				efecto del aminoácido homoarginina en el trasplante renal.
7.	Due A, Larsen TM, Mu H, Hermansen K, Stender S, Toubro S et al. The effect of three different ad libitum diets for weight loss maintenance: a randomized 18-month trial. Eur J Nutr2017 Mar;56(2):727-38.	SI	SI	SI	
8.	Egert S, Baxheinrich A, Lee-Barkey YH, Tschoepe D, Wahrburg U, Stratmann B. Effects of an energy-restricted diet rich in plant-derived alpha-linolenic acid on systemic inflammation and endothelial function in overweight-to-obese patients with metabolic syndrome traits. British Journal of Nutrition2014 Oct 28;112(8):1315-22.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio, el ácido graso estudiado es poliinsaturado.
9.	Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. International Journal of Obesity2013 Feb;37(2):216-23.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio. Estudia el efecto de la grasa la dieta en el micromioma fecal y en la excreción de ácidos grasos.
10.	Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, Denyer G, Fong M, Gerofi J, et al. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) study-a 3-mo randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition2015 Apr;101(4):705-13.	SI	SI	NO	SI La intervención dietética no se ajusta a la temática de estudio.
11.	Garshick M, Mochari-Greenberger H, Mosca L. Reduction in dietary trans fat intake is associated with decreased LDL particle number in a primary prevention population. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD [serial on the Internet]. 2014; (1): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/468/CN-00986468/frame.html .	SI	SI	SI	
12.	Gebauer SK, Destailats F, Dionisi F, Krauss RM, Baer DJ. Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized	SI	SI	SI	

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	controlled trial. Am J Clin Nutr 2015 Dec;102(6):1339-46.				
13.	Gilmore LA, Crouse SF, Carbuhn A, Klooster J, Calles JAE, Meade T, et al. Exercise attenuates the increase in plasma monounsaturated fatty acids and high-density lipoprotein cholesterol but not high-density lipoprotein 2b cholesterol caused by high-oleic ground beef in women. Nutrition Research 2013 Dec;33(12):1003-11.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio. Evalúa el efecto del ejercicio sobre ácidos grasos y lipoproteínas.
14.	Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. American journal of clinical nutrition [serial on the Internet]. 2015; (6): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/012/CN-01169012/frame.html .	SI	SI	SI	
15.	Hallikainen M, Halonen J, Konttinen J, Lindholm H, Simonen P, Nissinen MJ, et al. Diet and cardiovascular health in asymptomatic normo- and mildly-to-moderately hypercholesterolemic participants - Baseline data from the BLOOD FLOW intervention study. Nutrition & metabolism [serial on the Internet]. 2013; (1): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/152/CN-00915152/frame.html .	SI	SI	NO	SI Estudio transversa.
16.	Harris WS, Masson S, Barlera S, Milani V, Pileggi S, Franzosi MG, et al. Red blood cell oleic acid levels reflect olive oil intake while omega-3 levels reflect fish intake and the use of omega-3 acid ethyl esters: The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial. Nutr Res 2016 Sep;36(9):989-94.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
17.	Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Faulkner D, Augustin LS, Mitchell S, et al. Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2014 Jul;37(7):1806-14.	SI	SI	SI	
18.	Johansson-Persson A, Ulmius M, Cloetens L, Karhu T, Herzig KH, Onning G. A high intake of dietary fiber influences C-reactive protein and fibrinogen, but not glucose and lipid metabolism, in mildly	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	hypercholesterolemic subjects. European journal of nutrition [serial on the Internet]. 2014; (1): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/291/CN-00978291/frame.html .				Estudia el efecto de la fibra dietética en el riesgo cardiovascular.
19.	Jones PJ, MacKay DS, Senanayake VK, Pu S, Jenkins DJ, Connelly PW, et al. High-oleic canola oil consumption enriches LDL particle cholesteryl oleate content and reduces LDL proteoglycan binding in humans. <i>Atherosclerosis</i> 2015 Feb;238(2):231-8.	Si	SI	SI	
20.	Jones PJH, Senanayake VK, Pu S, Jenkins DJ, Connelly PW, Lamarche B, et al. DHA-enriched high-oleic acid canola oil improves lipid profile and lowers predicted cardiovascular disease risk in the canola oil multicenter randomized controlled trial. <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 2014 Jul;100(1):88-97.	SI	SI	SI	
21.	Kien CL, Bunn JY, Stevens R, Bain J, Ikayeva O, Crain K, et al. Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. <i>Am J Clin Nutr</i> 2014 Mar;99(3):436-45.	SI	SI	NO	SI Los sujetos de estudio no presentan factores de riesgo cardiovascular (son sujetos sanos).
22.	Kim JY, Kwon HY, Kim KS, Kim MK, Kwon O. Postprandial Glucose and NF-kappa B Responses Are Regulated Differently by Monounsaturated Fatty Acid and Dietary Fiber in Impaired Fasting Glucose Subjects. <i>Journal of Medicinal Food</i> 2013 Dec 1;16(12):1168-71.	SI	SI	SI	
23.	Lin CF, Chang YH, Liu JC, Chuang MT, Chien LN. Statin use associated with a reduced risk of pneumonia requiring hospitalization in patients with myocardial infarction: a nested case-control study. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> 2016 Jan 28;16:24.	SI	SI	NO	SI Tipo de estudio: casos y controles.
24.	Markey O, Vasilopoulou D, Kliem KE, Koulman A, Fagan CC, Summerhill K, et al. Plasma phospholipid fatty acid profile confirms compliance to a novel saturated fat-reduced, monounsaturated fat-enriched dairy product intervention in adults at moderate cardiovascular risk: a randomized controlled trial. <i>Nutr J</i> 2017 May 23;16(1):33.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
25.	Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Aros F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Extravirgin Olive Oil Consumption Reduces Risk of Atrial Fibrillation The PREDIMED	Si	Si	NO	SI No se ajusta a la temática de

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	(Prevencion con Dieta Mediterranea) Trial. Circulation2014 Jul 1;130(1):18-+.				estudio. Se evalúa el riesgo de fibrilación auricular.
26.	Matsumoto C, Matthan NR, Lichtenstein AH, Gaziano JM, Djousse L. Red blood cell MUFAs and risk of coronary artery disease in the Physicians' Health Study. Am J Clin Nutr2013 Sep;98(3):749-54.	SI	SI	NO	SI Tipo de estudio: casos y controles.
27.	Nishi S, Kendall CWC, Gascoyne A-M, Bazinet RP, Bashyam B, Lapsley KG, et al. Effect of almond consumption on the serum fatty acid profile: a dose-response study. British Journal of Nutrition2014 Oct 14;112(7):1137-46.	Si	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio. Se estudia el efecto del consumo de almendras en el perfil de ácidos grasos en suero.
28.	Phang M, Thorne RF, Alkhatatbeh MJ, Garg ML, Lincz LF. Circulating CD36+ microparticles are not altered by docosahexaenoic or eicosapentaenoic acid supplementation. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases [serial on the Internet]. 2016; (3): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/667/CN-01137667/frame.html .	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
29.	Pietraszek A, Gregersen S, Pedersen SB, Holst JJ, Hermansen K. Acute effects of monounsaturated fat on postprandial lipemia and gene expression in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. European Journal of Clinical Nutrition2014 Sep;68(9):1022-8.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
30.	Pihlstrom H, Mjoen G, Dahle DO, Pilz S, Midtvedt K, Maerz W, et al. Symmetric Dimethylarginine as Predictor of Graft loss and All-Cause Mortality in Renal Transplant Recipients. Transplantation2014 Dec 15;98(11):1219-25.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
31.	Pu S, Rodriguez-Perez C, Ramprasath VR, Segura-Carretero A, Jones PJ. Dietary high oleic canola oil supplemented with docosahexaenoic acid attenuates plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels in participants with cardiovascular disease risk: A randomized control trial. Vascul Pharmacol2016 Dec;87:60-5.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
32.	Qi WW, Liu T, Xu G, Li LF, Liang YZ, Ye L, et al. Upstream therapeutic strategies of Valsartan and Fluvastatin on Hypertensive	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	patients with non-permanent Atrial Fibrillation (VF-HT-AF): study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2015 Aug 7;16:336.				temática de estudio.
33.	Ramprasath VR, Thandapilly SJ, Yang S, Abraham A, Jones PJ, Ames N. Effect of consuming novel foods consisting high oleic canola oil, barley beta-glucan, and DHA on cardiovascular disease risk in humans: the CONFIDENCE (Canola Oil and Fibre with DHA Enhanced) study - protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2015 Oct 31;16:489.	SI	SI	NO	SI Describe el diseño del ensayo clínico. No aporta resultados.
34.	Rangel-Zuniga O, Marin-Hinojosa C, Ortiz-Morales A, Camargo-Garcia A, Gonzalez-de la Guardia L, Fuentes-Jimenez F, et al. Proteomic changes in peripheral blood mononuclear cells from metabolic syndrome patients after long term intake of different dietary fat models. <i>Atherosclerosis</i> [serial on the Internet]. 2014; (2): Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/752/CN-01049752/frame.html .	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
35.	Rangel-Zúñiga OA, Camargo A, Marin C, Peña-Orihuela P, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. Proteome from patients with metabolic syndrome is regulated by quantity and quality of dietary lipids. <i>BMC genomics</i> [serial on the Internet]. 2015: Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/142/CN-01259142/frame.html .	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
36.	Rodriguez-Perez C, Ramprasath VR, Pu S, Sabra A, Quirantes-Pine R, Segura-Carretero A, et al. Docosahexaenoic Acid Attenuates Cardiovascular Risk Factors via a Decline in Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Plasma Levels. <i>Lipids</i> 2016 Jan;51(1):75-83.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
37.	Root MM, Dawson HR. DASH-Like Diets High in Protein or Monounsaturated Fats Improve Metabolic Syndrome and Calculated Vascular Risk. <i>International Journal for Vitamin and Nutrition Research</i> 2013 Aug;83(4):224-31.	SI	SI	SI	
38.	Sanchez-Tainta A, Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Salas-Salvado J, Bullo M, Vicente Sorli et al. Nutritional adequacy according to carbohydrates and fat quality. <i>European Journal of Nutrition</i> 2016 Feb;55(1):93-106.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
39.	Schwenke DC, Foreyt JP, Miller ER, III, Reeves RS, Vitolins MZ, Look ARG. Plasma concentrations of trans fatty acids in persons with type 2 diabetes between September 2002 and April 2004. <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 2013	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio. Se evalúa la

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares

	Apr;97(4):862-71.				concentración de ácidos grasos en plasma.
40.	Simila ME, Kontto JP, Mannisto S, Valsta LM, Virtamo J. Glycaemic index, carbohydrate substitution for fat and risk of CHD in men. British Journal of Nutrition 2013 Nov 14;110(9):1704-11.	SI	SI	Si	
41.	Tey SL, Robinson T, Gray AR, Chisholm AW, Brown RC. Do dry roasting, lightly salting nuts affect their cardioprotective properties and acceptability? Eur J Nutr 2017 Apr;56(3):1025-36.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.
42.	Vafeiadou K, Weech M, Altowajiri H, Mihaylova R, Yaqoob P, Todd S, et al. Substitution of dietary saturated fatty acids with monounsaturated fatty acids improves circulating levels of E-Selectin: results from the DIVAS study. Proceedings of the nutrition society [serial on the Internet]. 2013; Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/254/CN-01062254/frame.html .	SI	SI	Si	
43.	Weech M, Vafeiadou K, Hasaj M, Todd S, Yaqoob P, Jackson KG, et al. Development of a Food-Exchange Model to Replace Saturated Fat with MUFAs and n-6 PUFAs in Adults at Moderate Cardiovascular Risk. Journal of Nutrition 2014 Jun;144(6):846-55.	SI	SI	NO	SI No evalúan las variables de estudio.
44.	Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Tierney AC, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, et al. Insulin resistance determines a differential response to changes in dietary fat modification on metabolic syndrome risk factors: the LIPGENE study. American Journal of Clinical Nutrition 2015 Dec;102(6):1509-17.	SI	SI	NO	SI No se ajusta a la temática de estudio.

RT=revisión título, RR=revisión resumen

ANEXO 3: Niveles de evidencia y grados de recomendación (CEBM)

Tabla 3: Niveles de evidencia (CEBM)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	<i>Outcomes research</i> (***), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b	Estudio de casos y controles.
4 (****)	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad
5 <i>bench</i>	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, <i>research o first principles</i> (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(***) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(****) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(*****) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 4: Grados de recomendación (CEBM)

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1.
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

Tabla 5: Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable pero no concluyente.
D	Ni se recomienda ni se desaprueba.

Revisión sistemática: Ácidos grasos y enfermedades cardiovasculares