

Doctor Honoris Causa

Miguel Ángel Martínez

Discurso del
Acto de Investidura

18 de octubre de 2024



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA

LA DIETA MEDITERRANEA COMO MODELO IDEAL DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR: LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Miguel Ángel Martínez

*Excelentísimo y Magnífico Señor Rector de la Universidad de Almería
Ilustrísimas autoridades académicas,
estimados colegas profesores universitarios,
queridos alumnos, familiares y amigos,
señoras y señores.*



Deseo, en primer lugar, manifestar mi agradecimiento por este doctorado *honoris causa*, que me une más a mi querida ciudad de Almería, tierra de mi difunto padre, el Dr. Manuel Martínez, que tantas aportaciones hizo a la medicina en el terreno de la Endocrinología y los cuidados y prevención de la diabetes.

La luminosa tierra almeriense siempre me trae magníficos recuerdos, pues fue la ciudad donde transcurrieron tantas felices etapas de mi vida juvenil, rodeado de la numerosa familia paterna. Por eso mi agradecimiento a la Universidad por hacerme esta distinción es aún mayor.

En esta lección, querría detenerme, aun con la brevedad requerida por la circunstancia, en el apasionante tema de LA DIETA MEDITERRANEA COMO MODELO IDEAL DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR, para fijarme sobre todo en LA EVIDENCIA CIENTÍFICA que la sustenta.

Me pareció el tema más adecuado para esta ocasión, al ser esta Universidad la primera que ha creado en España un Seminario Permanente de la Dieta Mediterránea, al ser Almería sinónimo de Salud y Bienestar, y al constituir la mayor dispensadora de Europa de los productos hortifrutícolas de la Dieta Mediterránea.

Efectivamente, las frutas, verduras, el aceite de oliva virgen extra, las legumbres, el pescado y marisco y los frutos secos son las piezas clave de este patrón alimentario tradicional del Mediterráneo definido por Ancel Keys en los años 60 del siglo pasado.

No creo que nadie me llame aguafiestas si afirmo que el mayor consumo de los alimentos mencionados se debe acompañar de manera imprescindible de una correspondiente reducción en el consumo de productos ultraprocesados, hamburguesas y salchichas, carnes rojas, margarina, mantequilla o nata y azúcares añadidos o postres dulces, que se reservan para festejos especiales.

No hay superalimentos aislados. Para que una orquesta sinfónica suene bien todo tiene que estar ajustado, afinado y bien coordinado. La nutrición saludable no es cosa de solistas. La dieta mediterránea es un patrón completo y todos estos elementos se necesitan para que en conjunto, gracias a sus sinergias, se ejerza un poderoso impacto en la salud.

Por eso, aunque casi todos los españoles piensen que ya siguen bien la dieta mediterránea, la realidad es otra. Nos queda mucho por mejorar. Pero de esto hablaremos en otra ocasión.

En febrero de 2013 me vi a mí mismo con sorpresa dando una rueda de prensa en California. Expuse en poco más de 10 minutos los resultados del ensayo PREDIMED, que significa Prevención con Dieta Mediterránea. Cuando acabé, antes de que empezase el bombardeo de preguntas de los periodistas, se levantó un señor con aspecto venerable. Se trataba de David Jacobs, afamado catedrático de nutrición de Minnesota. Dijo que quería hacer una declaración. Subió al estrado y afirmó: «hasta ahora teníamos pruebas del máximo nivel para la eficacia de la medicación, pero solo evidencias de segunda fila para la nutrición. Por primera vez en la historia hoy hay pruebas de primer nivel para la nutrición». Y se volvió a sentar.

Básicamente lo que yo había presentado era que la dieta mediterránea es la **causa** de una reducción del 30% en los casos de enfermedad cardiovascular grave. Y por fin teníamos para esto evidencias científicas de primer nivel.

¿Qué es esto de la evidencia de primer nivel? Es la inferencia **causal** más rotunda que se puede hacer.

Siguiendo al profesor Judea Pearl, se puede decir que hay 3 pisos en la escalera de la causalidad. En la planta baja está la observación, correspondiente a **ver**. El piso intermedio es la intervención, correspondiente a **hacer**. El piso más alto es el modelo contrafáctico que va más allá de intervenir, porque requiere **imaginar**.

Ver. Hacer. Imaginar

En nutrición son ya muchos los estudios observacionales que han recogido millones y millones de datos, sobre lo que los participantes eligen libremente para configurar su patrón alimentario. Son estudios inicialmente diseñados para **ver** la actuación de esa

orquesta nutricional que cada cual decide montarse. Estos estudios apoyan sin lugar a dudas que la dieta mediterránea se asocia fuerte, paulatina y consistentemente con la reducción del riesgo cardiovascular.

Por ejemplo, así lo demostró desde Harvard la investigadora española Mercedes Sotos-Prieto en *New England Journal of Medicine*, con la gran ventaja metodológica de que veía que los cambios en el seguimiento de la dieta mediterránea durante los 12 años previos predecían una reducción de la mortalidad cardiovascular en los 12 años posteriores. La observación de este estudio observacional consistió en valorar así, uno a uno, a más de 77.000 voluntarios seguidos desde 1986 hasta 2010. [La misma investigadora presentó esta asociación 2 años antes con un diseño similar publicado en *Circulation* que incluía también los casos graves no mortales]

[Siguiendo en esta planta baja donde se conjuga el verbo **ver**, hace ahora 5 años más] junto con los profesores Gea y Ruiz-Canela, en un largo artículo publicado en *Circulation Research* pudimos revisar 32 estudios similares realizados a todo lo largo y ancho del planeta y que sumaban cientos de miles de participantes, donde se medía en cada uno de ellos su conformidad inicial con la dieta mediterránea y se les seguía luego pacientemente durante muchos años para ver quiénes desarrollaban enfermedades cardiovasculares. Encontramos que una mayor conformidad con la dieta mediterránea tradicional se asociaba consistentemente con mejores resultados de salud cardiovascular, incluidas reducciones clínicamente significativas de las tasas de cardiopatía coronaria, ictus isquémico y enfermedad cardiovascular total. Ver esta coincidencia de resultados es algo único en la ciencia de la nutrición. No se ha podido **ver** esta convergencia de resultados para ningún otro patrón alimentario. Una omnipresente asociación en tantos estudios solo se ha visto para el patrón de dieta mediterránea. Pero no se puede olvidar el viejo adagio estadístico de que correlación o asociación no es causación.

Pero un momento, ¿No se me olvidó algo al definir la dieta mediterránea? ¿Podremos brindar hoy tras este bello acto con una bebida alcohólica?

Ese primer verso de la traviata donde disfrutamos la copa y la canción, *Libiamo nè lieti calici Che la bellezza infiora...*

¿es la promoción de una copa de vino una herejía para la salud pública? No lo sabemos a ciencia cierta. Estamos subiendo de la planta baja a la intermedia. Hemos pasado de ver y observar, a **hacer** e intervenir. De momento, les puedo decir que una copa de vino en las comidas parece que sí que contribuye a la orquesta sinfónica total de la dieta mediterránea. Pero hace falta investigar más. Tengo que darles la buena noticia de que el mayor ensayo que se ha hecho en la historia sobre los efectos del alcohol está coor-

dinado desde Pamplona, y esperamos tener en junio de 2025 más de 10.000 voluntarios incorporados de toda España, a los que cuidaremos con el máximo mimo.

Estábamos subiendo a la planta intermedia. Aquí ya no se conjuga el verbo observar o ver, hay que ponerse a la faena con el verbo **hacer**. Los estudios de intervención suben al piso de en medio porque piden a los participantes que cambien su conducta. Y que coman no lo que les gusta, sino lo que los investigadores quieren que coman (o beban). Nada menos. Hacer. Hacerles cambiar.

Hasta que se hizo el ensayo PREDIMED, este tipo de estudios de intervención o eran de pequeño tamaño o sólo medían marcadores intermedios a corto plazo. Por eso, no podían valorar si los cambios que le hacían a la dieta de los participantes era realmente la causa de un efecto relevante sobre la futura ocurrencia de enfermedades. Seguíamos con correlaciones y asociaciones, no con acciones realmente causales, porque nos faltaban las últimas piezas del rompecabezas, que era llegar al evento clínico final.

Había que subir al último piso para que no quedasen dudas sobre una causalidad verdadera. Esta nueva subida requería ahora otro verbo: **imaginar**. Los seres humanos hemos sido capaces de imaginar entidades que nunca hemos visto: un unicornio, un centauro. Tales seres van en contra de los hechos. Por eso se les puede llamar contra-fácticos.

Este paradigma de entes contra-fácticos requiere interrogarse, por ejemplo, con preguntas como la siguiente: si este paciente que ahora toma el tratamiento A, hubiese estado en cambio tomando el tratamiento B, ¿qué le hubiese pasado? Esa posibilidad no es visible, porque no existe, es más, contradice los hechos. Porque de hecho tomó el tratamiento A.

Pero es la pregunta realmente causal. La que le interesa al paciente: ¿que me va a pasar a mi (y no a otro) si cambio de tratamiento o de dieta. No se trata ya de que queramos comparar dos grupos de individuos distintos, unos que se asignaron al grupo que tomaba A y otros al B. Sino que queremos descubrir que les habría pasado a los que tomaron A si, contrariamente a los hechos, hubiesen tomado B. Y viceversa, que les hubiera pasado a los del B si en una vida imaginaria, hubiesen tomado A. Hay que imaginar dos colecciones ficticias e inexistentes de sujetos, llamados los contrafácticos, que son los que ahora toman A si hubieran tomado B y los que ahora toman B si hubiesen tomado A.

Ese tipo de comparación sería la única situación donde se puede estar seguro de que la medida de asociación no es mera correlación, sino que coincide con la relación verdadera de causa a efecto que se desea medir.

Al comparar, en el mismo momento, al grupo de buenos seguidores de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra con ellos mismos, en el hipotético caso de que no consumieran dieta mediterránea ni esa cantidad de aceite de oliva virgen extra, se sabría a ciencia cierta que cualquier cambio subsiguiente en la frecuencia de infartos, ictus y muertes cardiovasculares se deberá única y realmente a esa dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra. No se compararían con otros, sino con ellos mismos bajo un supuesto imaginario. Y la única diferencia entre los dos (el real y su contrafáctico) es su dieta.

Aunque este grupo hipotético de comparación es el ideal, no es factible y va, por definición, en contra de los hechos en la realidad, porque una persona no puede, en un momento determinado, ser a la vez muy buen y muy mal consumidor de dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra.

No es posible hacer la comparación causal directamente, pero imaginar así las cosas, permite apuntalar el buen diseño de los grandes ensayos controlados y aleatorizados de fase III. Con un fármaco o una vitamina esto es más factible. Se alcanza la máxima evidencia al asignar aleatoriamente dos píldoras exactamente iguales en apariencia, una activa y otra con placebo, a miles de pacientes. Al haberse asignado el tratamiento al azar y contar con miles de personas, se generan, por la ley de los grandes números, dos grupos gemelos idénticos en todo menos en el tipo de tratamiento. Así los grupos comparados se hacen intercambiables.

Pero con un patrón alimentario completo esto no se había hecho nunca, por motivos bien comprensibles.

Nos propusimos hacerlo en 2003 y mantenerlo 6 años, incluyendo a más de 7000 voluntarios. Requería superar multitud de obstáculos, desde ir contra el paradigma entonces dominante de una prevención cardiovascular basada en consumir menos grasa, hasta enviar cada semana 1 litro de aceite a las familias de los 2.500 participantes que se asignaban a consumir dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra. Eran 2.5 toneladas semanales. Tampoco era fácil mantener un consumo muy bajo de todo tipo de grasa en el grupo control asignado a la dieta baja en grasa. Había que atender trimestralmente, una a una, y luego en grupos, a las 7447 personas que incluimos. Se necesitó contratar un ejército de enfermeras y nutricionistas. Hubo que recoger de cada uno de ellos miles de datos y muestras. En definitiva, era como tener repartidos por toda España 11 circos abiertos, cada uno con 4 ó 5 pistas a la vez funcionando.

Esta gran labor es mérito de un equipo de muchos colegas, desde el núcleo inicial que dio los primeros pasos en Cataluña y Navarra. Fueron unas fechas de inmensa alegría para todos los buenos amigos, cuyas voluntades se han podido ir aglutinando a lo

largo de este casi cuarto de siglo de trabajo investigador colaborativo. Vaya mi agradecimiento a todos ellos.

Pero a pesar de su entrega generosa, la dieta no es como una pastilla. Se come en familia. Hay tendencia a hacer una excepción cada vez que queremos celebrar algo. Les regalábamos el aceite de oliva y los frutos secos, pero no podíamos regalarles todo. La perseverancia cuesta. Cumplir a rajatabla la dieta asignada durante años era inmensamente más difícil que tomarse una pastilla al día. Por eso, hubo dificultades e imperfecciones.

No obstante, en 2013 publicamos en *The New England Journal of Medicine* el artículo con los resultados finales. Fue la noticia de salud más difundida en EE.UU. en ese año. Habíamos empezado en 2003 y tras una década de ininterrumpidos y extenuantes esfuerzos quedó patente la superioridad de la dieta mediterránea. Hubo que parar el ensayo a los 5 años, en vez de 6 por el bien de los pacientes.

La dieta mediterránea se erigió como el paradigma de dieta ideal, entrando por la puerta grande en todos los foros científicos del mundo. Nuestro artículo se convirtió a los 3 años en el más citado de la historia de *The New England Journal of Medicine*, desde su fundación en 1814. Es difícil que se hagan cargo de la emoción que un servidor sentía al ver esto, sobre todo porque desde que eché los dientes estaba viendo a mi padre leer cada semana esa revista. La número 1 de la medicina.

Pero los buenos marineros se curten en las tempestades. La tormenta llegó en 2017. Las imperfecciones y limitaciones de una tarea de esta envergadura fueron objeto de una infundada enmienda a la totalidad, que nos hizo temblar. Digo infundada por que al retirar el pequeño porcentaje de pacientes asignados en grupo por ser de la misma familia o del mismo centro de salud, que era lo que nos criticaban, no solo no se perdía la prevención con la dieta mediterránea, sino que todo mejoraba.

Pero no hay mal que por bien no venga. Pusimos en marcha el verbo **imaginar** y aplicamos el último grito en los métodos contrafácticos. Y en esto tiene mucho que ver El Dr. Alfredo Gea, almeriense insigne, que había disfrutado poco antes de un año de estancia como postdoc en Harvard, precisamente trabajando en el laboratorio de Inferencia Causal del Prof. Miguel Hernán, líder mundial en esta metodología. Aplicamos con su sabiduría todos esos métodos basados en imaginar los contrafácticos, con el máximo rigor matemático y ofrecimos a *The New England Journal of Medicine* una nueva versión del artículo, con todo lujo de métodos causales, que ya estaban en la planta más alta de la evidencia científica. No se podía subir más. La nueva versión añadía un suplemento de casi 100 páginas y se volvía inexpugnable. No hay mal que por bien no venga. Gracias a estas dificultades, que realmente nos estresaron, la nueva versión que consta ahora en la mejor revista de medicina del mundo tiene al gurú de la metodología de Harvard, y un brillante almeriense como coautores.

Posteriormente la verdad de PREVENCIÓN CON DIETA MEDITERRANEA ha quedado muy reforzada con las diversas replicaciones que ha ido produciendo la ciencia, desde las que se han logrado con estudios de metabolómica con las grandes cohortes de Harvard, hasta la repetición casi idéntica del resultado en el ensayo CORDIOPREV realizado en la Universidad de Córdoba y que también ha dado la vuelta al mundo.

Más allá de nada que pueda sonar a esa terrible y temible vanidad académica, lo que realmente importa es el servicio que se ha prestado a la sociedad con el ensayo. Gracias a esta dieta mediterránea, operativamente definida, científicamente probada, y abundantemente difundida, son millones las vidas humanas que se están salvando en todo el planeta.

Reducir –en términos relativos– en un 30% las enfermedades que son la primera causa de muerte en el mundo, supone muchos millones de casos evitados.

Quienes nos dedicamos a la salud pública siempre hemos dicho que, así como los médicos clínicos curan individuos enfermos, los preventivistas curamos sociedades enfermas. He aquí la herramienta: cambiar la dieta. Cuidar el gran legado de nuestros abuelos: el patrón mediterráneo tradicional. Y fidelizarnos a él.

Lo importante es perseverar.

Muchas gracias.

