



Editorial

Cómo conseguir publicar en *The New England Journal of Medicine* y no morir en el intento: la experiencia PREDIMED

Fernando Arós, Dolores Corella, María-Isabel Covas, Ramón Estruch, Miquel Fiol, José Lapetra, Enrique Gómez-Gracia, Rosa Maria Lamuela-Raventos, Alfredo Martínez, Miguel Angel Martínez-González, Xavier Pintó, Maria del Puy Portillo, Emilio Ros, Valentina Ruiz-Gutiérrez, Guillermo Saez, Jordi Salas-Salvadó, Lluís Serra-Majem, Josep Tur; en nombre de los investigadores PREDIMED

Unidad de Nutrición Humana. Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Rovira y Virgili. CIBER Obesidad y Nutrición. Instituto Carlos III. Madrid. España.

El 25 de Febrero de 2013 fue publicado on-line un artículo en *The New England Journal of Medicine* que posiblemente modificará en gran medida las recomendaciones nutricionales que se venían dando en los últimos años en todo el mundo para la prevención primaria de la Enfermedad Cardiovascular.

Se trata de los resultados finales del estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), donde se constata por primera vez que la dieta mediterránea enriquecida con frutos secos o aceite de oliva virgen extra es capaz de conseguir una reducción relativa del 30% (hazard ratio = 0,70; intervalo de confianza al 95%: 0,53 a 0,94) en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular combinado que incluye infarto de miocardio o accidente vascular cerebral o muerte por causa cardiovascular.

La investigación forma parte del proyecto PREDIMED, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de prevención primaria llevado a cabo por diferentes grupos de investigación en España entre los años 2003 y 2011 en que se evalúa la eficacia de la dieta mediterránea frente a las enfermedades cardiovasculares.

En este estudio de intervención nutricional se incluyeron 7.447 personas de alto riesgo vascular, que se aleatorizaron a tres grupos de intervención: dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, dieta mediterránea enriquecida con frutos secos (nueces, avellanas y almendras), y consejo para reducir todo tipo de grasa (animal y vegetal). Los participantes fueron visitados individualmente cada tres meses por un/una dietista y participaron en sesiones grupales, en

las que se les educó en el seguimiento de la dieta mediterránea (rica en aceite de oliva, frutos secos, pescado, frutas y verduras, legumbres y pobre en carne roja y procesados de la carne, bebidas azucaradas o bollería) o una dieta baja en todo tipo de grasa. De igual forma, a los participantes se les proporcionaron menús, listas de compra y recetas de cocina adaptadas al grupo de dieta correspondiente y a cada estación del año para lograr una mayor adherencia a la intervención. Durante el estudio, a los participantes asignados a cada uno de los dos grupos de dieta mediterránea, se les regaló aceite de oliva virgen extra (un litro a la semana) o frutos secos (30 gramos al día: 15 gramos de nueces, 7,5 gramos de almendras y 7,5 gramos de avellanas) y a los del grupo bajo en grasa, obsequios no comestibles.

Durante los primeros años del estudio se demostró que la dieta mediterránea tenía beneficios en la resistencia a insulina, presión arterial, el patrón lipídico, parámetros de inflamación, y el estrés oxidativo. También se publicaron beneficios sobre el síndrome metabólico especialmente de aquellos participantes que seguían una dieta mediterránea suplementada con frutos secos, así como una disminución de la incidencia de nuevos casos de diabetes en ambos grupos de dieta mediterránea.

Después de cinco años de seguimiento, se comprobó que los participantes de ambos grupos de dieta mediterránea presentaron una menor incidencia de enfermedad cardiovascular (según un evento combinado que incluía infarto de miocardio, ictus, y mortalidad por causa cardiovascular) en comparación al grupo control, resultados recientemente publicados en *The New England Journal of Medicine*.

¿Quién iba a decir que en un país como España pudiéramos sacar adelante un estudio de tal envergadura? ¿Qué circunstancias contribuyeron a que el estudio PREDIMED fuera una realidad? ¿Son posibles otros PREDIMEDs en un futuro?

Todo ocurrió un 8 de Marzo del 2002. Hace más de 10 años y gracias a la creación de las REDES Temáticas de Investigación por parte el Instituto de Salud Carlos III

Correspondencia: Jordi Salas Salvadó.
Unidad de Nutrición Humana.
Hospital Universitari de Sant Joan de Reus.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Universidad Rovira y Virgili.
C/ Sant Llorenç, 21.
43201 Reus. España.
E-mail: jordi.salas@urv.cat

Recibido: 3-IV-2013.
Aceptado: 3-IV-2013.

del Ministerio de Sanidad, un grupo de investigadores que venían trabajando en torno a la nutrición decidieron unir esfuerzos para intentar responder a una pregunta clave: *¿La dieta mediterránea rica en grasa de origen vegetal es capaz de prevenir las enfermedades cardiovasculares en pacientes de alto riesgo vascular pero que todavía no han sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular?* Una pregunta que para muchos no hacía falta responder en España. Porque somos así los mediterráneos, tendemos siempre a pensar que lo nuestro es lo mejor y no hace falta demostrarlo. Sin embargo esta pregunta tenía mucho sentido en otras zonas geográficas donde parecía que la mejor manera de atajar los problemas de salud cardiovascular, la epidemia de obesidad y la de cáncer era reducir la grasa de la dieta tanto de origen animal como de origen vegetal.

España era en aquel momento (2002) un país de oportunidades en el que se pusieron en marcha diferentes políticas y estrategias dirigidas a incrementar la colaboración en red de los investigadores y con ello poder competir con los investigadores del resto de Europa y de los Estados Unidos. Ello permitió la creación de una masa crítica de grupos de investigación que hizo posible diseñar y ejecutar estudios colaborativos que nunca se habían planteado antes. Esto fue lo que pasó en nuestro caso.

Los investigadores del estudio PREDIMED, con entusiasmo y un cierto tono de utopía diseñamos el mayor estudio de intervención nunca realizado en nuestro país, y posiblemente uno de los más ambiciosos y desafiantes nunca realizados en nuestro continente. Empezamos con poco dinero, infraestructuras inexistentes o poco coordinadas y con un cierto toque de ingenuidad, ya que contábamos con poca experiencia en trabajos colaborativos en red. Esto hizo bajarse del tren a más de un grupo de investigación, incluso antes de que el ensayo PREDIMED se pusiera del todo en marcha. *¿Quién de los investigadores del PREDIMED no se ha preguntado en más de una ocasión si llegaríamos a buen puerto?*

Sin duda la primera dificultad de PREDIMED fue encontrar fuentes de financiación para el estudio. La creación de las RETICS permitió que los diferentes grupos de investigación implicados en el PREDIMED tuvieran unos mínimos cubiertos por el instituto de Salud Carlos III. Quisimos ser puros y comprometernos lo menos posible con la industria farmacéutica, por lo que hubo que buscar dinero debajo de las piedras. Solicitamos proyectos de investigación en todas las convocatorias públicas posibles. Pedimos ayudas para sueldos de becarios y técnicos de laboratorio a nuestros centros, comunidades autonómicas, o gobierno central. También pedimos fondos al NIH en Estados Unidos con la ayuda y consejo de grupos altamente reconocidos de aquél país, y, pese a ser bien evaluados, finalmente fracasamos en nuestro intento de obtener financiación de EE.UU. posiblemente porque allí era difícil creer que desde España podría llevarse a cabo un estudio de tanta envergadura como el que les planteábamos.

Otra dificultad fue conseguir los alimentos que necesitábamos para la intervención: los frutos secos y el aceite de oliva virgen extra. Conseguimos convencer fácilmente a la *California Walnut Commission* de EEUU, una cooperativa americana que produce y comercializa más de la mitad de las nueces del mundo. Desgraciadamente no fue tan fácil obtener los otros frutos secos (almendras y avellanas), así como el aceite de oliva virgen, quizás porque la industria alimentaria española en general es más lenta para entender que invertir en I+D pueda tener un beneficio también para ella. Además los beneficios de cualquier acción se esperan a corto plazo, cuando es sabido que la cosecha de la investigación de un medicamento, por ejemplo, ocurre entre los 8 y los 10 años de inicio de los ensayos. Tras una *peregrinación* de empresa en empresa a lo largo y ancho del país conseguimos finalmente convencer a algunas empresas españolas, a las que debemos felicitar y agradecer su visión de futuro para que cedieran sus productos para el bien de la humanidad. Estamos convencidos que alguna de ellas no imaginó en ningún momento que el estudio podría revertirles tantos beneficios tras los años, tal como alguna ahora ha reconocido.

Con una mano delante y otra detrás arrancamos el ensayo con todas las dificultades que uno puede imaginarse, especialmente porque empezamos con un presupuesto al menos 10 veces inferior al que tendría un proyecto de las mismas características en un país como EEUU. Nos daba vergüenza reconocer los escasos fondos de los que disponíamos para realizar el estudio cuando alguien de fuera de nuestro país nos lo preguntaba. Los científicos sin lugar a dudas estamos un poco locos cuando estamos ilusionados con un proyecto. Incluso fuimos capaces de poner dinero de nuestros bolsillos para que algo tan apasionante como que el Proyecto PREDIMED siguiera adelante.

Cuando en 2006 se acabó la financiación de las RETICS tuvimos la posibilidad de que varios grupos de investigación PREDIMED fueran financiados a través del reconocimiento de una nueva Red PREDIMED, y unos cuantos grupos se incorporaron a una estructura CIBER (CIBERobn), ambas son también iniciativas del Instituto de Salud Carlos III. La división de la estructura PREDIMED entre la Red y el CIBER no fue fácil, pero por muchos palos que aparecieran en las ruedas del proyecto, el entusiasmo del conjunto de grupos PREDIMED y la cohesión entre nosotros en la búsqueda de un objetivo común incluso nos fortaleció.

No vamos a contar todas las dificultades que tuvimos que afrontar para continuar con el estudio. Uno se lo puede imaginar al tratarse de un estudio realizado con más de 7.400 voluntarios seguidos durante años, con la implicación de más de 400 médicos de familia y sus respectivas enfermeras. Se trataba de once equipos reclutadores compuestos de dos dietistas y una enfermera en cada equipo desplazándose día tras día a diferentes Centros de Asistencia Primaria, y varios grupos

de laboratorio trabajando en sus respectivas instituciones. Además, había que ocuparse de la logística de los alimentos, con traslados de más de 2 toneladas y media de aceite cada semana, recogida y organización de inmensos biobancos de muestras, tareas de laboratorio y un largo etcétera.

Pero el trabajo ha valido la pena. Más de 70 artículos publicados en las mejores revistas de medicina y nutrición del mundo. Múltiples profesionales altamente cualificados en ensayos clínicos como el realizado. Más de 40 doctores formados en los grupos de investigación implicados. Despegue de mucha investigación de alta calidad en el seno de la Atención Primaria de nuestro país. Inicio de múltiples colaboraciones nacionales e internacionales que han reforzado la internacionalización de nuestras instituciones. Y por supuesto, un banco de muestras biológicas y una base con millones de datos para ser explorados en el futuro.

Y, finalmente una publicación en la revista *The New England Journal of Medicine*, que por cierto nadie puede imaginarse la dificultad que cuesta conseguirlo. Durante un año sorteamos múltiples preguntas formuladas por los profesionales más cualificados del mundo en el tema. Se traslucía en sus preguntas un supuesto: *¿cómo es posible que un grupo de españoles infrafinanciados puedan haber realizado con éxito un proyecto de investigación como PREDIMED?* Para un investigador es importante tener un *New England*, pero estamos seguros que lo más importante para nosotros es entrever que nuestro trabajo contra corriente puede haber contribuido a cambiar la medicina. En tres palabras: valió la pena.

Entre 2002 y 2009 España dedicó grandes esfuerzos a la investigación, aunque quizás menos que otros países. No tanto en cuanto al establecimiento de unos generosos presupuestos dedicados a I+D+i, sino especialmente en el diseño de estrategias colaborativas en investigación. Esto hizo situar a España en el ranking alto de competitividad científica. Según un estudio publicado en la revista *Scientific American* a finales del 2012, España era el décimo mejor país del mundo en ciencia. El estudio eligió los 25 mejores países del mundo en investigación basándose en el número de estudios científicos publicados en las mejores revistas del mundo, la cantidad de patentes registradas por cada país, su gasto total en I+D+i y la cantidad de doctores que se generan en un año. En el número uno de todas las categorías estaba EEUU, pero se constataba que países asiáticos como Corea del Sur o China, superan ya a potencias científicas consagradas como Japón en algunas categorías. España ocupaba el décimo puesto mundial tanto en publicaciones científicas como en gasto total en I+D+i, según datos de 2011 y 2009, respectivamente.

Noticias como ésta son utilizadas por los políticos para sacar pecho: ¡España va bien! Sin embargo, nosotros, los que día a día nos dedicamos a la ciencia sabemos que “no es oro todo lo que reluce”. Parte del presupuesto supuestamente dedicado a la investigación en nuestro país se dedica a aspectos que no se encuentran reflejados en las cuentas de otros países, por lo que parece que nuestro presupuesto es comparable a otras superpotencias. Además, en los últimos años se ha denunciado repetidamente desde diferentes estamentos que hubo exceso de inversión en ladrillo pero escasez en becas bien dotadas para jóvenes investigadores, y que además, parte del presupuesto de I+D+i con el tiempo no se llegó a ejecutar nunca.

Recientemente, un titular de un importante periódico de nuestro país decía: “La ciencia Española retrocede al siglo pasado”. Tras analizar los Presupuestos Generales del Estado presentados para 2013 donde se apreciaban más recortes en I+D+i, el Presidente de la Confederación de Sociedades Científicas de España aseguraba que “algunos indicadores han regresado a niveles de décadas anteriores”.

Los que nos dedicamos a la ciencia sabemos que los recortes establecidos en los últimos años en investigación y desarrollo van a comportar al retroceso en las listas de rankings mundiales, reducirán nuestra competitividad y contribuirán a un empobrecimiento intelectual y económico de nuestro país. La política de ahorro del déficit público a expensas de educación e investigación está mermando nuestra capacidad competitiva respecto a otros países y esto es de difícil arreglo. La escasez de buenas ayudas origina una peligrosa fuga de cerebros, especialmente entre los jóvenes, que se ven frustrados por la incapacidad de incentivar políticas de empleo cualificado. Todo esto, sin duda, es capaz de empeñar al país para muchos años.

Por ello aprovechamos el momento para agradecer al Instituto de Salud Carlos III, a las empresas colaboradoras y a nuestras Instituciones que hayan creído en el estudio PREDIMED, y en tiempos de crisis como el actual les pedimos que apuesten por iniciativas parecidas. También pedimos a nuestros representantes políticos que no olviden que la peor estrategia para reducir el déficit público en un país es hacerlo a expensas de la educación y la investigación.

Referencias

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368 (14): 1279-90.