

Revista Clínica Española

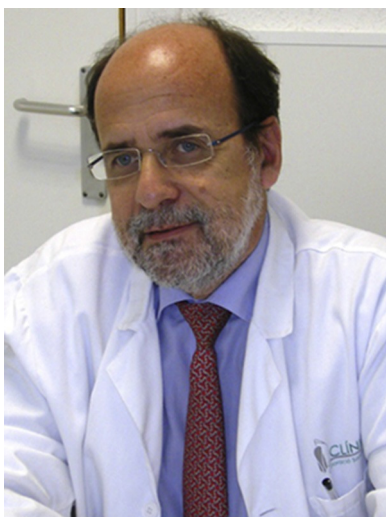
www.elsevier.es/rce



HUMANIDADES EN MEDICINA

Ser médico... «y publicar en el New England Journal of Medicine»

Being a physician... 'and published in the New England Journal of Medicine'



Introducción

El 4 de abril del 2013, un equipo formado únicamente por investigadores españoles publicaba en una revista del más alto nivel, *The New England Journal of Medicine*, un original titulado *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*¹. Días antes cuando me llamaron, como primer firmante del mencionado artículo, periodistas de los principales periódicos y revistas de Estados Unidos como *New York Times* y *Washington Post*, preguntándome detalles sobre el trabajo, empecé a entrever que estaba a las puertas de un hito importante. Había supuesto un gran esfuerzo, no solo personal, sino también de un amplio equipo de investigadores de toda España y, a juzgar por los signos que detectaba, parecía que el gran esfuerzo realizado había valido la pena. Una vez publicado el artículo, comprobamos que las sospechas se habían confirmado. El artículo tuvo una amplísima repercusión en toda la prensa mundial. Incluso un canal de televisión de Moscú desplazó un equipo a Barcelona para cubrir la noticia. Asimismo, muchos investigadores

auguran que los resultados de este estudio cambiarán las recomendaciones de las sociedades científicas sobre el tratamiento dietético de los pacientes con alto riesgo vascular. Para muchos de nosotros es muy importante publicar un original en una revista como el *New England*, pero también a muchos de nosotros nos llena de orgullo poder comprobar que nuestro trabajo puede ayudar a cambiar la práctica clínica diaria de muchos profesionales.

Ahora, vista la gran repercusión que han tenido los resultados del estudio PREDIMED, uno intenta volver la vista atrás, repasar el largo camino recorrido hasta llegar a este final (aunque probablemente solo se trate de una estación intermedia), y tratar de transmitir esta experiencia a los jóvenes investigadores del país: que sepan que con ambición, esfuerzo y trabajo también se pueden lograr grandes hitos en España.

Antecedentes

Durante mi etapa de residente de Medicina Interna en el Hospital Clínic de Barcelona, se me repitió en multitud de ocasiones la importancia de que los médicos clínicos dedicaran parte de su tiempo a la investigación. Se nos recalca que los internistas debíamos basar nuestro trabajo en 3 pilares: la asistencia clínica, la docencia/formación y la investigación. Este tercer pilar resultó ser, inicialmente, el más complicado, pero con el tiempo ha resultado el que más satisfacción me ha proporcionado. Desarrollar una buena investigación en Medicina Interna siempre ha sido una tarea complicada. Se definía al internista como «aprendiz de todo y maestro de nada». No obstante, el Prof. Rozman, catedrático de medicina en la Universidad de Barcelona, insistía que los internistas también debían desarrollar líneas de investigación de forma parecida a las que desarrollaban otras especialidades. La historia le ha dado la razón. Actualmente, son innumerables los internistas que se han embarcado en grandes y exitosos programas de investigación, como, por ejemplo, los que se dedican a investigar en factores de

riesgo vascular (hipertensión, dislipemias y otros), o las enfermedades infecciosas y sistémicas, entre otras.

El primer grupo de investigación al que pertenecí lo dirigía el Prof. Urbano-Márquez, y se ocupaba del estudio de los efectos del consumo crónico de alcohol sobre el corazón², el músculo esquelético³, el hígado⁴, el sistema nervioso⁵ y el sistema inmunológico. Fueron años de mucho trabajo en los que contábamos con la ayuda de un gran grupo de investigación sobre los efectos del alcohol en el organismo, el grupo del Prof. Emmanuel Rubin de la *Jefferson University en Philadelphia*, hecho que nos facilitó el poder pasar largas estancias en Estados Unidos y comprobar de primera mano cómo trabajan los investigadores de la primera potencia mundial. Fruto de esta colaboración, conseguimos publicar muy buenos originales en las mejores revistas²⁻⁸. Observamos, por ejemplo, que los efectos tóxicos del alcohol sobre diferentes tejidos del organismo dependían de la dosis total de alcohol consumida durante toda la vida del paciente, lo que abogaba por un efecto tóxico directo del etanol sobre los distintos órganos del cuerpo humano, y explicaba la estrecha correlación observada entre las lesiones musculares periféricas por alcohol (miopatía alcohólica) y las lesiones cardíacas (miocardiopatía alcohólica)⁶. También observamos que muchas de las lesiones neurológicas que sufren los pacientes alcohólicos crónicos son debidas a un efecto tóxico directo del alcohol (etanol) sobre el tejido cerebral, contrariamente a quienes pensaban que estas lesiones eran sobre todo debidas a la malnutrición que presentan muchos pacientes alcohólicos crónicos⁵.

No obstante, la publicación en el año 1992 de la «paradoja francesa»⁹ nos hizo reflexionar sobre la misión y objetivos del grupo de investigación. Francia, a pesar de consumir una gran cantidad de grasa saturada (derivada de su alto consumo de leche y derivados), presentaba una mortalidad por enfermedad coronaria parecida a otros países mediterráneos como España o Italia, que tienen un consumo de grasa saturada muy inferior. La existencia de esta paradoja se atribuyó al elevado consumo de vino por parte de los franceses⁹. A la luz de estos resultados, algunos miembros del equipo original decidimos investigar la otra cara de la moneda del alcohol, es decir, los posibles efectos beneficiosos del consumo moderado de vino sobre el organismo, e iniciamos estudios sobre los efectos del consumo de bebidas alcohólicas sobre biomarcadores de estrés oxidativo¹⁰ e inflamación¹¹ relacionados con la arteriosclerosis.

Los inicios del estudio PREDIMED

En este contexto, en el año 2002, cuando España gozaba de una buena salud económica, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) abrió una convocatoria de ayudas para crear Redes Temáticas de Investigación con la idea de formar grandes consorcios «virtuales» de investigadores, de modo que pudiera reunirse una «masa crítica» suficientemente grande para llevar a cabo proyectos colaborativos capaces de competir con los mejores grupos de investigación de Europa o Estados Unidos. A todos los que después constituimos la red de «Dieta mediterránea y enfermedad cardiovascular» nos pareció la oportunidad de nuestra vida. Todos habíamos soñado alguna vez en la posibilidad de realizar un gran estudio que pudiera dejar auténtica huella para la

posterioridad. Ahora teníamos la oportunidad. Con esta convocatoria del ISCIII no cabrían excusas. Podríamos disponer de la financiación necesaria para realizar grandes estudios y, si esta vez no lo conseguíamos, habría que admitir que éramos incapaces de ello. Recuerdo un viaje en coche volviendo de un congreso de nutrición en Reus con María Isabel Covas del aquel entonces Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), en el que comentando la convocatoria de estas ayudas nos planteamos unir nuestra experiencia, ella en la investigación del aceite de oliva y yo en la del consumo de vino, bajo un denominador común, la dieta mediterránea, y diseñar un trabajo que hasta entonces nadie hubiera realizado en el mundo. Queríamos pensar a lo grande para lograr un objetivo lo más ambicioso posible. Tras una reunión posterior con Jaume Marrugat también del IMIM, decidimos estudiar *Los efectos de la dieta mediterránea en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular*. Había nacido el embrión de lo que después sería el «Estudio prevención con dieta mediterránea (PREDIMED)». Nos decidimos a estudiar los efectos de la dieta en la prevención primaria de estas enfermedades, ya que ya se habían estudiado los efectos de la dieta mediterránea en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, el *Lyon Diet Heart Study*, y el proyecto debía ser totalmente novedoso.

El siguiente paso fue buscar colaboradores, y para ello recurrimos a la base de datos del *PubMed*. Buscamos a investigadores españoles que hubieran trabajado en nutrición clínica y publicado algún trabajo en humanos con un factor de impacto superior a 1. Contactamos con ellos y algunos de ellos nos derivaron a otros compañeros hasta completar un equipo multidisciplinar que reuniera a clínicos, epidemiólogos, nutriólogos e investigadores más básicos. Los que firmamos la primera ayuda al ISCIII para poder financiar el proyecto fuimos, por orden alfabético: Fernando Arós del Hospital de Álava en Vitoria, Manuel Conde del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Dolores Corella de la Universidad de Valencia, María-Isabel Covas del IMIM (actualmente Fundación Hospital del Mar) de Barcelona, Ramón Estruch del Hospital Clínic de Barcelona, Miquel Fiol del Hospital Son Espases de Palma de Mallorca, Enrique Gómez-Gracia de la Universidad de Málaga, Carlos Lahoz del Hospital Carlos III de Madrid, Rosa María Lamuela-Raventós de la Universidad de Barcelona, José Lapetra del Centro de Salud San Carlos de Sevilla, Miguel Ángel Martínez-González de la Universidad de Navarra, Fernando Rodríguez-Artalejo de la Universidad Complutense de Madrid, Emilio Ros del Hospital Clínic de Barcelona, Valentina Ruíz-Gutiérrez del Instituto de la Grasa de Sevilla, Guillermo Sáez de la Universidad de Valencia y Jordi Salas-Salvadó de la Universidad Rovira y Virgili de Reus. Desafortunadamente, los 2 grupos de Madrid y uno de Sevilla no quisieron o pudieron continuar en el estudio por varias razones y, en contrapartida, se añadieron los grupos de Xavier Pintó del Hospital de Bellvitge en L'Hospitalet de Llobregat de Barcelona, Luis Serra-Majem de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, y otros investigadores más básicos como Alfredo Martínez de la Universidad de Navarra, María Teresa Mitjavila de la Universidad de Barcelona, María del Puy Portillo de la Universidad de Álava y Josep Tur de la Universidad de las Islas Baleares. Sin la ayuda de todos, grandes esfuerzos y muchas dosis de paciencia por parte todos, no hubiera



Figura 1 Investigadores principales del estudio PREDIMED en una de las reuniones celebradas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra en Pamplona. Fila superior (de izquierda a derecha): Fernando Arós, Miguel Ángel Martínez-González, Enrique Gómez-Gracia, Jordi Salas, Lluís Serra-Majem, Xavier Pintó, Dolores Corella, María Isabel Covas y Miguel Ángel Muñoz. Fila inferior (de izquierda a derecha): Miquel Fiol, Emilio Ros, Rosa María Lamuela-Raventós, María Teresa Mitjavila, María del Puy Portillo, José Lapetra, Guillermo Sáez, Ramón Estruch y Alfredo Martínez.

sido posible llegar a culminar un proyecto como el PREDIMED (fig. 1).

Ahora, casi 10 años después del inicio podemos presumir de haber alcanzado el éxito. En una editorial publicada en *Nutrición Hospitalaria*¹² explicábamos que muchos investigadores de todo el mundo nos preguntan ¿cómo es posible que un grupo de españoles infra-financiados puedan haber finalizado con éxito un proyecto de investigación como el PREDIMED? La verdad es que en los casi 10 años que ha durado el estudio, hemos pasado todo tipo de situaciones. Primero la dificultad logística de poder atender e intervenir en un número tan alto de participantes, cerca de 7.500. Para ello hemos tenido que pedir ayuda a nuestras respectivas instituciones, e ingeniarlos todo tipo de soluciones a los problemas aparecidos. Después hemos tenido que aprender a manejar y almacenar un número ingente de muestras biológicas como sangre, plasma, suero, orina e incluso muestras de uñas de los pies, para análisis de metales pesados. Y, por último, manejar una base con millones de datos que nos continuará deparando largas noches de trabajo en los próximos años.

Estos logros también nos han obligado a realizar muchos sacrificios. Incluso algunos de nosotros hemos sufrido percances personales relacionados directa o indirectamente con el esfuerzo realizado. A continuación algunas de las numerosas dificultades sorteadas:

1. Problemas de financiación. Aunque el ISCIII, primero a través de la REDES Temáticas de Investigación y, posteriormente mediante el CIBERobn y de una RETIC, ha financiado la mayor parte del proyecto, nos hemos visto obligados a ayudas adicionales para poder acabar el proyecto. En este punto, debemos agradecer las ayudas del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC),

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Plan Nacional, Generalitat de Catalunya, Generalitat de Valencia, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y Fundación MAPFRE que, mediante la financiación de estudios secundarios (estudios de imagen, mecanísticos, etc.) nos han permitido poder continuar con el esqueleto principal del proyecto: la intervención dietética de los participantes.

2. Participación de la industria y otros organismos oficiales o no. Solo es posible culminar este tipo de estudios con una estrecha colaboración entre los organismos oficiales y la industria del país. Merece destacarse la donación del aceite del estudio primero por Hojiblanca SA y después por el Patrimonio Comunal Olivarero y la de frutos secos por parte de la *California Walnut Commission* de Estados Unidos de América (nueces), Borges SA (almendras) y Morella Nuts SA (avellanas), empresas estas últimas ubicadas en nuestro país. Estas empresas creyeron en nosotros y gran parte de nuestro éxito se lo debemos a su colaboración.
3. Cansancio de los investigadores. Parece que estamos mejor preparados para carreras de corta o media distancia que para carreras maratónicas como el PREDIMED. Hubo realmente un punto delicado a los 3 años de inicio del estudio, cuando tras los esfuerzos del inicio, no vislumbrábamos ningún éxito. En este momento resultó crucial la publicación en *Annals of Internal Medicine* de los resultados del estudio piloto¹³, ya que supuso un gran estímulo para todos nosotros.

Una vez sorteadas estas dificultades, el camino posterior fue más llano. Tras la publicación en *Annals of Internal Medicine*, vinieron otras publicaciones. Así, en estudios posteriores se comprobó que la dieta mediterránea también reducía la concentración plasmática de

LDL-colesterol oxidado¹⁴ y los parámetros inflamatorios celulares y séricos relacionados con la arteriosclerosis¹⁵. Al año de intervención, se comprobó que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, reducía la presión arterial en los sujetos hipertensos, provocaba cambios en la composición lipídica y propiedades estructurales de las membranas de los eritrocitos y reducía la incidencia de síndrome metabólico¹⁶. Finalmente, la dieta mediterránea sin restricción calórica resultó ser un arma altamente útil en la prevención de diabetes mellitus en los pacientes con alto riesgo vascular¹⁷. Estos efectos eran independientes de los polimorfismos de los principales genes implicados en los cambios lipídicos¹⁸ o la respuesta inflamatoria¹⁹. Por último, en un reciente estudio hemos comprobado que la intervención con dieta mediterránea incluso es capaz de anular los efectos perjudiciales relacionados con determinados polimorfismos que se asocian a una mayor incidencia de diabetes, reduciendo además en estos sujetos, la incidencia de nuevos casos de accidente vascular cerebral²⁰.

Y lo más importante, este trabajo, aparte de abrirnos las puertas de los científicos de todo el mundo para futuros trabajos y colaboraciones, también, por qué no decirlo, ha ayudado a incrementar el concepto de muchos investigadores y clínicos extranjeros que tenían sobre España, en un momento en el que nuestro país era el blanco de todo tipo de críticas por organismos e instituciones internacionales.

Bibliografía

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320:409–15.
- Fernández-Sola J, Estruch R, Grau JM, Pare JC, Rubin E, Urbano-Márquez A. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1994;120:529–36.
- Estruch R, Fernández-Solà J, Sacanella E, Paré C, Rubin E, Urbano-Márquez A. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology*. 1995;22:532–8.
- Nicolás JM, Estruch R, Salamero M, Orteu N, Fernández-Solà J, Sacanella E, et al. Brain impairment in well-nourished chronic alcoholics is related to ethanol intake. *Ann Neurol*. 1997;41:590–8.
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solà J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995;274:149–54.
- Fernández-Solà J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;137:321–6.
- Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, Paré JC, Sacanella E, Urbano-Márquez A, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;136:192–200.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339:1523–6.
- Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solà J, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: A prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*. 2004;175:117–23.
- Estruch R, Sacanella E, Mota F, Chiva-Blanch G, Antúnez E, Casals E, et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomised cross-over trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:46–53.
- Arós F, Corella D, Covas MI, Estruch R, Fiol M, Lapetra J, et al. Cómo conseguir publicar en el *New England* y no morir en el intento: la experiencia PREDIMED. *Nutr Hosp*. 2013;28:977–9.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
- Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195–203.
- Mena MP, Sacanella E, Vázquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: A molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:248–56.
- Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: One-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168:2449–58.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14–9.
- Corella D, Carrasco P, Fitó M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Arós F, et al. Gene-environment interactions of CETP gene variation in high cardiovascular risk Mediterranean population. *J Lipid Res*. 2010;51:2798–807.
- Corella D, González JI, Bulló M, Carrasco P, Portolés O, Díez-Espino J, et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J Nutr*. 2009;139:128–34.
- Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013;36:3803–11.

R. Estruch

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic,
Barcelona, España
Correo electrónico: RESTRUCH@clinic.ub.es