



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

Trabajo Fin de Máster

**ESTUDIO PREDIMED PLUS EN
EL NODO DE JAÉN:
SITUACIÓN DEL MISMO**

Alumno/a: Ramos Ballesta, M^aIsabel

Tutor/a: Prof. D. Miguel Delgado Rodríguez
Dpto: Medicina Preventiva y Salud Pública

Diciembre, 2016



ESTUDIO PREDIMED PLUS EN EL NODO DE JAÉN: SITUACIÓN DEL MISMO

Esta memoria constituye el Trabajo Fin de Máster y se presenta a la Comisión Evaluadora en Jaén a XX de 12 del año 2016.

Fdo. M^aIsabel Ramos Ballesta

MIGUEL DELGADO RODRÍGUEZ, CATEDRÁTICO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE JAÉN.

Como **TUTOR** de Dña M^aIsabel Ramos Ballesta, en el Máster Universitario en Olivar y Aceite de Oliva, durante el curso 2015-2016

INFORMA: Que el presente trabajo fin de máster, ***Estudio Predimed Plus en el nodo de Jaén: situación del mismo,*** ha sido realizado en el ámbito de la atención primaria de salud en el que han participado los centro de salud del Distrito Sanitario de Jaén, con el apoyo de los laboratorios del Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.

Jaén, diciembre de 2016

Fdo.: M^aIsabel Ramos Ballesta

Fdo. Miguel Delgado Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

A todos los que hacen posible el desarrollo de este proyecto.

A mi familia, por enseñarme el poder y el valor que tiene la ciencia.

1. RESUMEN

El estudio PREDIMED PLUS (Prevención con Dieta Mediterránea), se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de prevención primaria en hombres (55-75 años) y mujeres (60-75 años), con un índice de masa corporal ≥ 27 y <40 kg/m² y síndrome metabólico. Participan un total de 23 provincias, entre las cuales se incluye Jaén. El objetivo es evaluar el efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una dieta mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular.

The PREDIMED PLUS research is a randomized, multicenter, primary prevention trial in men (55-75 years) and women (60-75 years), with a body mass index ≥ 27 and < 40 kg / m² and metabolic syndrome. 23 provinces take part in total, among them Jaén is included. The aim is to evaluate the effect of an intensive lifestyle intervention based on traditional Mediterranean diet with energy restriction, physical activity and behavioral treatment on the prevention of cardiovascular disease.

2. ANTECEDENTES/ INTRODUCCIÓN

Actualmente una de las principales causas de mortalidad en España son las enfermedades cardiovasculares (ECV), que van en paralelo con el aumento de la epidemia de obesidad y sobrepeso. En España la prevalencia de obesidad abdominal en adultos supera el 35%, y más del 60% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad (Gutiérrez-Fisac et al, 2012). El crecimiento de la obesidad mórbida es especialmente preocupante (Basterra-Gortari et al, 2011). El aumento de peso corporal se ha asociado no sólo a mayor mortalidad, sino también a una mayor morbilidad por ECV (Ni Mhurchu et al, 2004; Song et al, 2004; Flint et al, 2010); un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, diabetes y depresión (Luppino et al, 2010), y una peor función cognitiva (Gunstad et al, 2010).

Tras la publicación de los resultados del estudio PREDIMED, realizado en España entre 2003-2010 (Estruch et al, 2013), se recomienda el seguimiento de una dieta Mediterránea tradicional para la prevención de ECV.

La dieta mediterránea se caracteriza por:

- Un alto consumo de aceite de oliva virgen extra, siendo un alimento rico en vitamina E, beta-carotenos y ácidos grasos monoinsaturados que le confieren propiedades cardioprotectoras.
- 2 o más raciones al día de verduras y hortalizas.
- 3 o más piezas de fruta al día.
- Legumbres, pescado-marisco (1 como mínimo de pescado azul) tres veces/semana.
- Frutos secos (30 gr) al menos tres veces/semana.
- Un consumo con mayor frecuencia de carnes blancas (aves sin piel y/o conejo) que carnes rojas, embutidos u otras carnes procesadas.
- Utilizar como aderezo sofrito de verduras al menos 2 veces/semana.
- Se debe limitar el consumo de nata, mantequilla, margarina, refrescos azucarados y repostería industrial, patatas chips y alimentos precocinados o similares.
- También se recomienda el consumo de vino en moderación, acompañando las comidas.

Los estudios observacionales de cohortes y un estudio de prevención secundaria (*Lyon Diet Heart Study*) han demostrado una asociación inversa entre el cumplimiento de la dieta mediterránea y el riesgo cardiovascular.

El estudio PREDIMED fue un ensayo multicéntrico realizado en España, durante los años 2003-2011, en el que se asignó aleatoriamente a los participantes una de tres dietas posibles: una dieta mediterránea suplementada con aceite virgen extra de oliva (AOVE), una dieta mediterránea suplementada con frutos secos o una dieta control (consejo para reducir la grasa dietética). Los participantes fueron hombres (55 a 80 años de edad) y mujeres (60 a 80 años de edad), sin enfermedad cardiovascular al inicio, que tenían diabetes mellitus tipo 2, o al menos tres de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, elevación de los niveles de LDL, niveles bajos de HDL, sobrepeso u obesidad o una historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Los grupos de dieta mediterránea recibieron bien aceite de oliva virgen extra (aproximadamente 1 litro por semana) o 30 g de frutos secos por día (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras), y los del grupo control recibieron pequeños obsequios. No se aconsejó restricción calórica, ni se promovió la actividad física. Los participantes del grupo de intervención recibieron consejo dietético trimestral y sesiones educativas de grupo. Las variables primarias fueron la combinación de infarto de miocardio, ictus y muerte por causas cardiovasculares.

El principal resultado obtenido fue una reducción de un 30% en la incidencia de eventos cardiovasculares en la población que seguía una dieta mediterránea suplementada tanto con AOVE como con frutos secos, en comparación con la dieta control.

Aún se necesita disponer de estudios experimentales que puedan demostrar si una pérdida intencional de peso conlleva una disminución en la mortalidad cardiovascular y una menor incidencia de ECV.

El proyecto Predimed Plus (objeto de este trabajo fin de máster) se diseñó con la finalidad de valorar la efectividad y seguridad de una intervención multifactorial que permita disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular entre las personas con sobrepeso y obesidad. Se pretende evaluar los efectos sobre el riesgo cardiovascular añadiendo a la dieta mediterránea la práctica de ejercicio físico, una reducción calórica y una intervención conductual sobre estilos de vida, cuyos resultados podrán estar disponibles a partir de 2020.

3. OBJETIVOS

Los **objetivos principales** que se plantean son evaluar el efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida con una dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual sobre eventos cardiovasculares y la pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo, en comparación con un grupo control asignado a un consejo no intensivo sobre dieta sana (también de tipo mediterráneo), pero sin restricción calórica.

Como **objetivos secundarios** se plantea evaluar si una intervención intensiva sobre el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso ejerce un impacto positivo sobre la reducción del perímetro abdominal y otras condiciones relacionadas con el sobrepeso y la obesidad: síndromes coronarios agudos con/sin revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones, incidencia global de cáncer, tipos de cáncer específico en las principales localizaciones (mama, colorrectal, próstata, pulmón, estómago), fracturas óseas, colelitiasis, gota sintomática, enfermedades neurodegenerativas (demencia y enfermedad de Parkinson), depresión unipolar y trastornos de conducta alimentaria. También se valorará el efecto de la intervención sobre marcadores intermedios: ingesta de nutrientes y patrón dietético global, presión arterial sistólica y diastólica, lípidos en sangre, glucemia basal en ayunas, función renal, ácido úrico, porcentaje de personas que requieren tratamiento farmacológico antihipertensivo, antidiabético o hipolipemiente, niveles de proteína-C reactiva, hemoglobina A1c, función hepática, alteraciones en el trazado electrocardiográfico, función cognitiva, calidad de vida, y síntomas psicopatológicos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

El ensayo Predimed Plus, que estamos desarrollando en la Universidad de Jaén, es un ensayo multicéntrico aleatorizado, en el que participan un total de 23 nodos repartidos en diferentes provincias españolas.

Dirigido a la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en adultos con sobrepeso y obesidad mediante una **intervención intensiva** basada en tres elementos:

- Dieta mediterránea hipocalórica
- Promoción de actividad física
- Terapia conductual

Comparada frente a un **grupo control** que recibirá consejo de baja intensidad también sobre dieta mediterránea según el estudio PREDIMED.

La muestra de participantes en la totalidad del proyecto es de 6000 participantes, 3000 asignados a intervención intensiva y 3000 a grupo control. El reclutamiento en Jaén se inició en octubre de 2015 y ha finalizado el 31 octubre de 2016. Está previsto mantener la intervención al menos durante 6 años, mientras que el seguimiento para los eventos clínicos será de 8 años. Se espera que los resultados, entre los que se incluyen los cambios antropométricos y el impacto sobre los principales trastornos relacionados con la obesidad, tengan una alta aplicabilidad para la salud pública al mejorar el pronóstico de los adultos obesos o con sobrepeso y serán altamente eficientes al proporcionar una aproximación no farmacológica a la prevención de la principal causa de mortalidad, y de una de las principales causas globales de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (Lozano et al, 2012).

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

El nuevo ensayo que aquí se describe, incluye a adultos de entre 55-75 años (60-75 para las mujeres) con un IMC ≥ 27 y < 40 kg/m² que reúnan por lo menos 3 de los criterios para el síndrome metabólico (Alberti et al, 2009):

- Glucosa: > 100 mg/dl o medicación para su tratamiento.
- Triglicéridos: ≥ 150 mg o tomar fibratos para su tratamiento.
- C-HDL < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres o tomar ácido nicotínico para su tratamiento.

- Tensión arterial: > 130/85 mmHg o tomar medicación antihipertensiva.
- Perímetro abdominal: > 102 cm en hombres, > 88 cm en mujeres.

Se exige la presencia de estos criterios, teniendo en cuenta evidencias recientes del papel beneficioso de la dieta mediterránea sobre el síndrome metabólico (Kastorini et al, 2011; Salas-Salvadó et al, 2008), la resistencia a la insulina y la diabetes (Salas-Salvado, 2014), especialmente cuando se acompaña de promoción de actividad física de resistencia (Fernández et al, 2012). Se intentará que el 50% de la población de estudio sean mujeres y las personas diabéticas no representen más del 25% de la muestra final.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio o analfabetismo.
- Institucionalización del participante (que habite en residencias o centros de larga estancia).
- Historia documentada de ECV previa, incluyendo la angina de pecho, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular (ya sea isquémico o hemorrágico, incluidos los ataques isquémicos transitorios), enfermedad arterial periférica sintomática que haya requerido cirugía o que fuera diagnosticada con técnicas de imagen vascular, las arritmias ventriculares; fibrilación auricular no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase III o IV de la New York Heart Association), miocardiopatía hipertrófica, e historia de aneurisma aórtico $\geq 5,5$ cm de diámetro o cirugía de aneurisma de aorta.
- Cáncer activo o antecedentes de tumores malignos en los últimos 5 años (con excepción del cáncer de piel no melanoma).
- Imposibilidad de seguir la dieta recomendada (por razones religiosas, problemas de deglución, etc.) o incapacidad para realizar actividad física.
- Baja probabilidad predicha de cambiar los hábitos alimentarios de acuerdo a los estadios de Prochaska y DiClemente del modelo de estadios de cambio (Nigg et al, 1999).

- La incapacidad para seguir las visitas programadas en la intervención (individuos institucionalizados, falta de autonomía, incapacidad para caminar, falta de un domicilio estable, planes de viaje, etc.)
- Haber sido incluido en otro programa de consejos para pérdida de peso (> 5 kg) durante los 6 meses previos a la visita de selección.
- Historia de haber seguido una dieta de muy bajo valor calórico durante los 6 meses antes del inicio del estudio.
- Antecedentes de procedimientos quirúrgicos para bajar de peso o intención de someterse a cirugía bariátrica en los próximos 12 meses.
- Historia de resección del intestino delgado o grueso.
- Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Obesidad de origen endocrino conocido (con la excepción de hipotiroidismo tratado).
- Alergia a alimentos o componentes de la dieta mediterránea.
- Inmunodeficiencia o estar infectado por el VIH.
- Cirrosis o insuficiencia hepática.
- Trastornos psiquiátricos graves: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, depresión con hospitalización en los últimos 6 meses.
- Toda condición severa de comorbilidad con menos de 24 meses de esperanza de vida.
- Consumo problemático de alcohol o síndrome de dependencia alcohólica (o ingesta total diaria de alcohol > 50 g) o abuso de drogas en los últimos 6 meses.
- Historia de trasplante de órgano vital.
- Tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o agentes citotóxicos.
- Tratamiento actual con corticosteroides sistémicos.
- Uso actual de medicación para la pérdida de peso.
- Participación simultánea en otro ensayo clínico aleatorizado.
- Los pacientes con una infección aguda o inflamación (por ejemplo, neumonía) se les permitirá participar en el estudio 3 meses después de su recuperación.

- Cualquier otra condición que pueda interferir con la realización del protocolo del estudio.

Los participantes han sido reclutados a través de sus equipos de atención primaria (enfermería y médicos de familia) de 6 centros de salud, habiendo en cada centro de atención primaria un médico responsable del proyecto. La misión de los equipos de atención primaria es asegurar una alta tasa de reclutamiento y una exhaustividad lo más cercana al 100% en la revisión de las historias clínicas y recogida de información clínica sobre eventos durante el seguimiento.

4.3 PARTICIPANTES

4.3.1 Participantes en el grupo control:

- Recibirá la atención habitual por profesionales de atención primaria y todo el material escrito educativo.
- Instrucciones para el seguimiento de la dieta mediterránea que ya se ha utilizado en el ensayo PREDIMED y ha demostrado beneficios en la prevención de morbi-mortalidad cardiovascular.
- Recomendaciones generales sobre el estilo de vida para el manejo del síndrome metabólico
- Sesión grupal cada 6 meses por parte del equipo del estudio PREDIMED-PLUS y se les proporcionará de forma gratuita aceite de oliva virgen (6 litros cada 6 meses) y frutos secos (3 kg cada 6 meses) si asisten a estas sesiones, con el objetivo de potenciar la dieta mediterránea y fidelizarlos al ensayo.

4.3.2 Participantes en el grupo intervención:

- Prescripción de una dieta mediterránea tradicional hipocalórica
- Programas de actividad física
- Intervención conductual
- Objetivos específicos de pérdida de peso, reducción media del 8%.
- Estos participantes participarán en entrevistas individuales y sesiones grupales mensuales de motivación.
- Se les suministrará gratuitamente aceite de oliva virgen extra (1 l/mes) y

frutos secos (500 g/mes).

- El nivel de cumplimiento de la intervención será controlado periódicamente con el objeto de ir adaptando si se considerase necesario.

4.4 VISITAS Y SEGUIMIENTO

4.4.1 Fase inicial de llamadas y entrevista

Tiene como objetivo evaluar la voluntad de los pacientes para participar en el estudio, su posible cumplimiento con la intervención prevista y su disponibilidad a perder peso. Los posibles participantes serán evaluados extensamente por sus criterios de elegibilidad, así como su probabilidad de:

- a) Asistir a las sesiones programadas
- b) Completar las herramientas de evaluación del protocolo, autocontrol y registro de datos de estilo de vida y hábitos alimentarios
- c) Su disposición y actitud para cambiar sus hábitos alimentarios de acuerdo con el modelo de las etapas del cambio (Nigg et al, 1999), tal como se hizo en el PREDIMED.

4.4.2 Fase de *run-in*

Fase de rodaje o evaluación, es previa a la aleatorización y durará 4 semanas, se iniciará con una visita de selección (S1) y se seguirá de una llamada de refuerzo a las 2 semanas (S2) y otra visita de evaluación al final (S3) (4 semanas).

4.4.3. Visita de selección S1

En la que se incluye:

- a) La administración de un cuestionario de inclusión o exclusión. Sólo si el participante es elegible se pasaría al punto *b*.

- b) Explicación del estudio, entrega de la hoja de información del estudio para el paciente y cumplimentación de los consentimientos informados (imprescindibles para su inclusión en el estudio). A los candidatos elegidos se les pedirá firmar dos formularios de consentimiento informado, el de participación y análisis de las variables generales y el referente a la muestra de

ADN para análisis genéticos. Se explicarán detalladamente todos los procedimientos y el compromiso de tiempo previsto. Se especificará a los participantes que si no cumplen los criterios de inclusión serán excluidos del estudio. El formulario de consentimiento informado incluirá una declaración que permitirá a los investigadores revisar las historias clínicas del participante, tanto en los centros de atención primaria como en los hospitales de referencia a lo largo de todo el tiempo que dure el estudio para la determinación y adjudicación de los posibles eventos que vayan ocurriendo.

- c) Registrar un trazado de electrocardiograma (ECG).
- d) Medición de la altura, peso, cintura y toma de presión arterial.
- e) Proporcionar a los participantes material escrito sobre recomendaciones generales acerca del manejo del síndrome metabólico en forma de díptico.
- f) Proporcionar un cuaderno de registro de alimentos prospectivo de 3 días (2 días hábiles y 1 día de fin de semana), un cuestionario de actividad física en el tiempo libre (cuestionario de Minnesota) y un registro autocontrol de peso y circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera, además de proporcionar al participante una cinta métrica. Los participantes deberán registrar en un cuaderno su peso, circunferencia de la cintura y cadera 1 vez/semana durante el periodo de ejecución.
- g) Proporcionar a los participantes los cuestionarios clínico-psicopatológicos: Depresión de Beck BDI-II, escala multidimensional de locus de control sobre el peso, y criterios diagnósticos para trastornos de conducta alimentaria (TCA) y de calidad de vida (SF-36) para que los contesten en sus domicilios. Estos cuestionarios deberán ser entregados en la siguiente visita.

4.4.4 Visita de selección S2

A las dos semanas se realizará llamada telefónica para ver el cumplimiento del registro del peso y recordar que en la próxima visita, deben aportar el registro de alimentos completo, el cuestionario de actividad física, el registro de autocontrol antropométrico más los cuestionarios clínico-psicopatológicos y de calidad de vida.

4.4.5 Visita de selección S3

Fase final del periodo de evaluación (run-in) :

- a) Entrega de los registros de alimentos, el cuestionario de actividad física, el registro de autocontrol de peso, circunferencia de la cintura y cadera, y los cuestionarios clínico-psicopatológicos y de calidad de vida.
- b) Medición del peso y circunferencia de la cintura.
- c) Se administran y cumplimentan el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos de 143 ítems y los 5 tests cognitivo-neuropsicológicos que, a diferencia de los clínico-psicopatológicos, sí deben ser presenciales.
- d) Se realizan 5 cuestionarios cognitivos: Mini-mental, fluencia verbal y fonológica, series inversas de dígitos, *trail making test* y test del reloj.
- d) Se informa al participante que recibirá una llamada telefónica si es seleccionado para el estudio.
- e) Citar para la extracción de sangre, recordar la necesidad del ayuno y recogida de la primera orina de la mañana in situ, y para la evaluación basal inmediata tras la aleatorización, si el participante es seleccionado para el estudio.

Criterios para ser aceptados y aleatorizados:

- 1) Asistencia completa a las dos sesiones anteriores en las horas programadas y respuesta a la llamada telefónica.
- 2) Correcta cumplimentación de los cuestionarios clínico-psicopatológicos y de calidad de vida que debía cumplimentar en su domicilio: Depresión de Beck BDI-II, escala multidimensional de locus de control sobre el peso, criterios diagnósticos TCA y cuestionario de salud SF-36. (Ver anexo)
- 3) Correcta cumplimentación del registro de alimentos y el cuestionario de actividad física.
- 4) Registro apropiado de al menos tres medidas de autocontrol de peso y otras tres de perímetro de la cintura.

Una vez que han sido aleatorizados los participantes, seguirán el protocolo de visitas según la siguiente tabla:

Tabla 4.4 Recogida de datos en las visitas Predimed Plus

	EVALUACIÓN PREVIA													
	S1	S2	S3	INICIO	6M	AÑO1	AÑO2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8	
1. CUESTIONARIO DE ELEGIBILIDAD	X													
2. REGISTRO DE ALIMENTOS (3 DIAS)	e		X											
3. MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS*	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
4. CUESTIONARIO GENERAL				X										
5. 143-item FFQ			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
6. CUESTIONARIO DIETA MEDITERRANEA (17/14-items)**				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
7. CUESTIONARIOS DE ACTIVIDAD FÍSICA ¹	e ¹		X ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
8. TEST DE LA SILLA (Evaluación actividad física)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
9. ACELEROMETRÍA			e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
10. CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO					X	X	X	X	X	X	X	X	X	
11. ELECTROCARDIOGRAMA	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12. MEDICIONES DE TENSIÓN ARTERIAL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
13. RECOGIDA DE MUESTRA DE SANGRE				X	X	X		X		X		X	X	
14. RECOGIDA DE ORINA MATUTINA				X	X	X		X		X		X	X	
15. RECOGIDA DE UÑAS				X		X		X		X		X	X	
16. PRUEBAS COGNITIVO-NEUROPSICOLÓGICAS ⁴			X				X		X		X		X	
17. CUESTIONARIOS CLÍNICO-PSICOPATOLÓGICOS ⁴	e		X			X	X	X	X	X	X	X	X	
18. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA ⁸	e		X			X		X		X		X		

S: Visita de selección; FFQ: Cuestionario validado semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos; M: mes; e: Entrega.

*Las mediciones antropométricas incluirán: peso, talla, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera.

¹Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota en su versión reducida, y los cuestionarios PAR-Q, RAPA (RAPA1 y RAPA2) y el de preguntas de sedentarismo del NHS; ¹Cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota largo.

**Se trata de cuestionarios breves de adhesión a Dieta Mediterránea. En el grupo control se utilizará el mismo cuestionario que se usó en PREDIMED (Schroeder et al, 2011) y que tiene 14 ítems. En el grupo de intervención intensiva se utilizará el cuestionario de Dieta Mediterránea hipocalórica (ver más abajo) que tiene 17 ítems.

⁴Mini-Mental State Examination, test del reloj, fluencia verbal semántica y fonológica (animales + P), dígitos (batería WAIS-III) directos e inversos y test del trazo.

⁵Depresión de Beck BDI-II, escala multidimensional de locus de control sobre el peso y criterios diagnósticos TCA. *Cuestionario de salud SF-36.

A continuación se detalla las diferentes intervenciones programadas según el protocolo

Elegibilidad: Los candidatos deben reunir los criterios de inclusión para su participación en el estudio y verificar los criterios de exclusión.

Mediciones antropométricas: se registrará una medida de peso trimestral a todos los participantes, la cintura y la cadera se medirán en cada visita, ambas medidas se harán con ropa ligera y sin zapatos o accesorios, con una balanza electrónica. La altura se medirá a la entrada del estudio con un tallímetro. La circunferencia de cintura se medirá en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. El perímetro de la cadera se medirá en la parte más ancha en la visita de selección 1, visita basal y de forma anual.

Información general: recogeremos información sobre antecedentes clínicos y familiares y uso de medicamentos en la visita basal a través de un cuestionario general, diseñado a tal fin.

Valoración de hábitos alimentarios e ingesta dietética: se realizará mediante el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos con 143 ítems validado por Fernández-Ballart tanto en la visita de selección 3 como en cada visita anual de seguimiento. Además, se medirá el grado de cumplimiento de la dieta

mediterránea hipocalórica, mediante una escala de 17 ítems validada por Schröder (Schröder et al, 2011) como un elemento clave para orientar las entrevistas de motivación individuales durante el seguimiento.

Actividad física: Al inicio, a los 6 meses y durante las visitas de seguimiento los participantes completarán un cuestionario previamente validado para actividad física (Elosua et al, 1994; Elosua et al, 2000) en su versión reducida. En tales visitas se les realizará el test de la silla (1 min) para evaluar la forma física y los cuestionarios PAR-Q (*Physical Activity Readiness Questionnaire*), RAPA (RAPA1 y RAPA2) (*Rapid Assessment of Physical Activity*) y el de preguntas de sedentarismo del NHS (*Nurses' Health Study*). Todos estos cuestionarios se adjuntan en anexos. Además, cada participante del grupo de intervención intensiva recibirá un podómetro (Yamax SW200 Digi-Walker Pedometer) para el auto-control de los pasos caminados cada día. Se realizará a cada participante una recomendación progresiva de actividad física aeróbica y fuerza y se fomentaran actividades de equilibrio y flexibilidad al finalizar la actividad física.

Autocontrol y monitorización de la información: En las visitas de seguimiento, se interrogará a los participantes sobre posibles eventos clínicos que pudieran haber sucedido entre visitas. Y se actualizará la información sobre la prescripción de medicamentos que cada participante ha recibido. Evaluación de efectos adversos: a los 6 meses y anualmente se cumplimentará un cuestionario específico sobre posibles efectos adversos ocurridos atribuibles a la intervención o la pérdida de peso.

ECG: El personal de enfermería de cada centro reclutador será responsable de realizar los ECGs, escanearlos, informatizar su contenido y mantener el registro y la base de datos, realizándose a todos los participantes del estudio, en el momento de entrada (visita de selección¹), a los seis meses y en todas las visitas anuales posteriores.

Recogida de muestra de sangre en ayunas: Las muestras de sangre en ayunas se recogerán en las visitas de inicio (basal), 6 meses, al año, a los 3, 5 y 7 años, y en la visita final de seguimiento. Los análisis convencionales [concentraciones séricas de lípidos (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos), glucemia plasmática en ayunas, hemograma, ionograma, y concentraciones séricas de calcio, ácido úrico, urea, creatinina, albúmina y proteína C reactiva, así como velocidad de sedimentación globular, hemoglobina A1c,

pruebas de función hepática (bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas en suero: aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y gamma-glutamyl transpeptidasa) y opcional pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógeno)] se recogerán al inicio del estudio (basal) y en las visitas de seguimiento según protocolo. El personal de enfermería de cada centro reclutador será responsable de la recogida de muestras, su procesamiento, envío, almacenamiento y conservación, así como de mantener el registro y la base de datos de muestras recogidas y analíticas realizadas. El personal de enfermería también será responsable de informatizar y mantener la base de datos con los resultados de todas las determinaciones analíticas.

Recogida de orina de la mañana: Una muestra de orina de la mañana se recogerá *in situ* en las visitas de inicio (basal), 6 meses, al año, a los 3, 5 y 7 años, y en la visita final de seguimiento. Los análisis convencionales (albúmina en orina y creatinina en orina) se llevarán a cabo al inicio y en las visitas de seguimiento según protocolo. El personal de enfermería será responsable de la recogida de estas muestras, su procesamiento, envío a los nodos respectivos, conservación, registro y mantenimiento.

Recogida muestras de uñas: Una muestra de uñas de los pies, se recogerá *in situ* en las visitas de inicio (basal), al año, a los 3, 5 y 7 años, y en la visita final de seguimiento.

Valoración neuropsicológica y de calidad de vida: Esta valoración incluye 3 apartados:

A) Función cognitiva: se realizará al inicio del estudio y posteriormente cada dos años (años pares). (Ver anexo)

- *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975)
- Fluencia verbal semántica mediante “animales en 1 minuto” (Ramier y Hécaen, 1970, 1977; Benton et al.,1994)
- Fluencia verbal fonológica mediante “palabras en 1 minuto que empiezan por la letra P” (Benton et al.,1994)
- Memoria de trabajo verbal y visual series inversas de dígitos de la batería WAIS-III (Wechsler, 1997)
- *Trail Making Test* (Reitan, 1973)
- Test del reloj (Clock drawing test o CDT).

B) Calidad de vida: se realizará en los años impares

Se valorará con el cuestionario de salud SF-36 (versión de 36 ítems) (Alonso et al., 1995, 1998; Ware y Gandek 1998); que se utilizará basalmente (*run-in period*) y cada dos años (años 1, 3, 5 y 7 es decir, en años impares) para alternarlo con los tests cognitivos.

C) Psicopatología: se realizarán anualmente en casa, cada participante: (Ver anexo)

- Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) (Beck, Steer y Brown, 1996; Sanz, Navarro y Vázquez, 2003).
- Escala multidimensional de locus de control sobre el peso (Wallston, Wallston, & DeVellis, 1978).
- Cribado para descartar trastornos de la conducta alimentaria (TCA) comórbidos según criterios diagnósticos (DSM-IV-TR; APA, 2000).

Todos los instrumentos incluidos en la batería cognitiva (A), de calidad de vida (B) y psicopatológicos (C) han sido normalizados en población española para el rango de edad de la muestra de estudio.

5. RESULTADOS EXPERIMENTALES

A continuación se detalla el desarrollo y avance del proyecto hasta el 31/10/2016.

1. Presentación del proyecto en el Distrito Sanitario de Jaén, nombrando a un médico de familia, de cada centro de salud, como responsable del programa.
2. Presentación del proyecto al laboratorio del Complejo Hospitalario de Jaén
3. Presentación del proyecto a cada uno de los centros de salud participantes:
 - Virgen de la Capilla
 - San Felipe
 - El Valle
 - Belén
 - Fuentezuelas
 - Federico del Castillo

Se hizo una presentación, a cargo del equipo Predimed-Plus Jaén (enfermera y nutricionista) y con cada médico coordinador, dirigido a todo el personal de cada centro de salud participante: médicos, enfermeras, trabajadora social, administrativos, auxiliares de enfermería y de laboratorio. Se explicó con detalle, los objetivos del proyecto, proceso de captación y criterios de inclusión y exclusión.

A cada centro de salud, se le hizo entrega de carteles informativos para que la población en general supiera de la presencia del proyecto, también se entregó unas pegatinas recordatorias con los criterios de inclusión, a modo de resumen, para los profesionales y por último se les proporcionó un documento a modo de ficha resumen, para cada paciente que es captado para el ensayo. A partir de estas reuniones cada profesional, en las consultas y contactos con el centro de salud, informa e invita a participar a aquellos pacientes que cumplen los criterios básicos de inclusión; a aquellos pacientes que aceptan ser informados e invitados a participar en el ensayo, se les cumplimenta una ficha básica con los datos de localización del paciente y los criterios de inclusión de proyecto (antropométricos y clínicos básicos).

Las fichas de esos pacientes son entregadas por el médico responsable del proyecto de cada centro de salud al equipo Predimed-Plus-Jaén.

En la tabla 5.1, se detalla por centros de salud todos los pacientes captados, excluidos y participantes. Destacar entre las causas de exclusión más frecuentes las siguientes entre los pacientes excluidos

- Falta de algún criterio diagnóstico de síndrome metabólico: 19
- Historia documentada de evento cardiovascular previo: 9
- No poder realizar ejercicio físico: 5
- No cumplir criterios de edad: 5
- Faltan datos: 3
- Antecedentes de cáncer: 2
- Resección intestinal: 1
- Invidente: 1
- No saber leer y escribir: 1
- Tratamiento con corticoides: 1
- Trastorno psiquiátrico: 1
- No vive actualmente en Jaén: 1
- Fallecido: 1

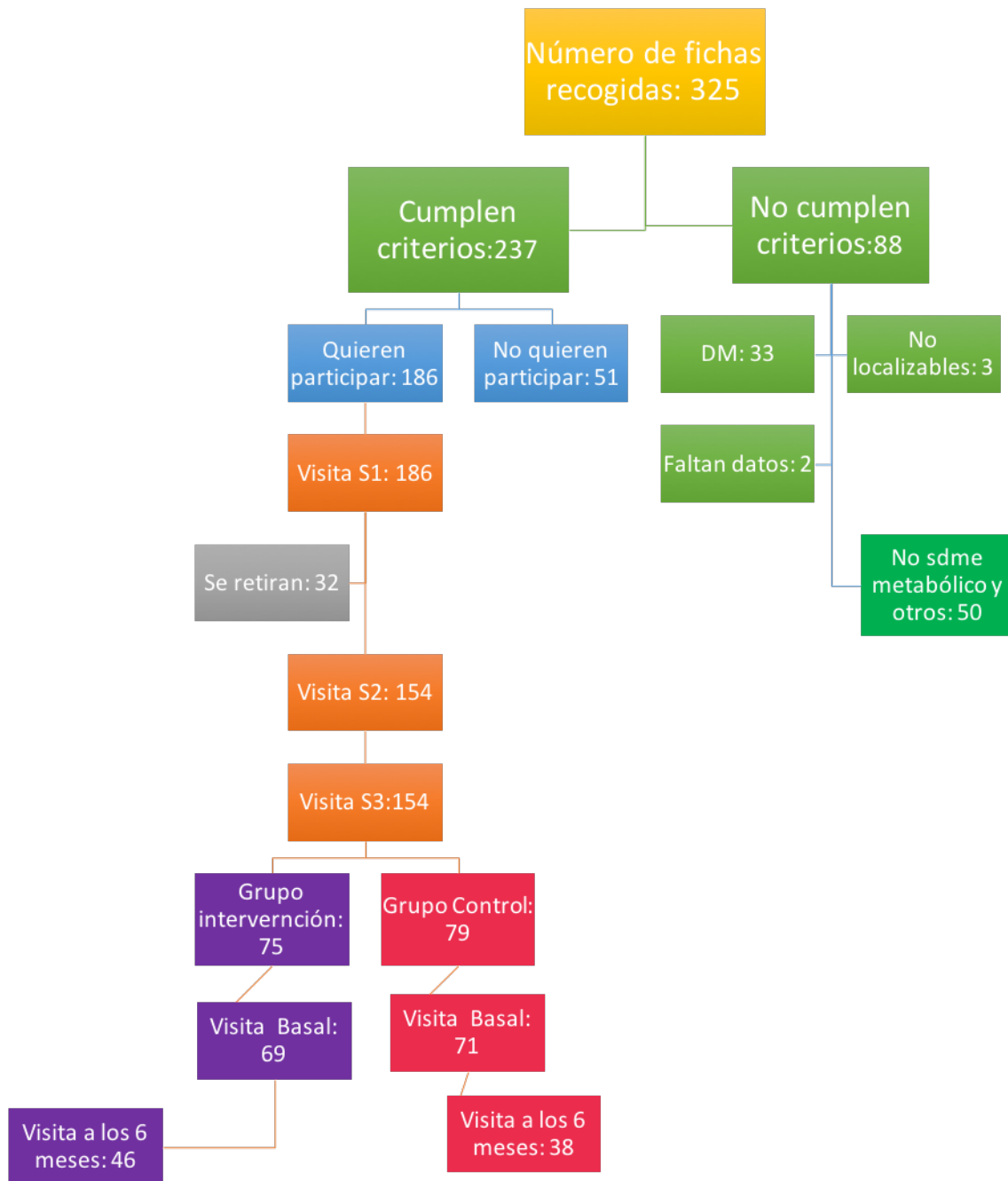
5.1 Tabla resumen de pacientes captados y participantes del nodo de Jaén, por centros de salud a fecha 31/10/16

	V. Capilla	San Felipe	El Valle	Balén	Fuentezuelas	F. del Castillo	Total
Nº fichas	57	65	50	40	59	54	325
No cumplen criterios síndrome metabólico y otros	9	11	15	7	3	5	50
Diabéticos *	1	10	3	0	12	7	33
No localizables	0	0	0	0	2	1	3
Faltan datos	0	2	0	0	0	0	2
Cumplen criterios	46	40	32	33	44	42	237
No quieren participar	8	7	11	6	6	10	48
Aceptan participar	38	33	21	27	36	31	186
Visita S1	38	33	21	27	36	31	186
Retirados	8	9	3	3	6	3	32
Visita S2	30	24	18	24	30	28	154
Visita S3	30	24	18	24	30	28	154
G. Intervención	14	10	11	10	16	14	75
G. Control	16	14	7	14	14	14	79
Visita basal	30	24	18	24	20	24	140
Visita 6 meses	29	23	16	16	0	0	84

*: A partir del 1/septiembre/2016, la diabetes pasó a ser un criterio de exclusión aunque se cumpliera el resto de criterios de inclusión, al haber alcanzado ya la cifra máxima de 25% de la muestra con DM2.

En el diagrama 5.2 se muestra el total de las fichas de pacientes reclutados: en total se han recogido 325 fichas, de los cuales 237 cumplían criterios y 88 se excluyeron, siendo el motivo más frecuente, la ausencia de síndrome metabólico. De los 237 que cumplían criterios, 186 aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado en la visita S1. Posteriormente renunciaron 32, pasando a la visita S2 154 pacientes. Todos ellos acudieron a S3 y fueron aleatorizados. 75 fueron asignados al grupo de intervención y 79 al grupo control. A continuación, cada uno de los pacientes de ambos grupos, ha acudido a la visita basal (140 en total) y las visitas de revisión a los seis meses de la visita basal (84 en total).

5.2 Diagrama de flujo estudio Predimed Plus Jaén



6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Nos encontramos en el desarrollo de un proyecto de investigación que ha tenido buena acogida entre los profesionales y entre los pacientes a los que va dirigido. El programa se presentó a los profesionales de cada uno de los centros de salud participantes pidiendo su implicación en la difusión del ensayo y captación de pacientes. Las cifras de fichas recogidas de posibles candidatos en estos 12 meses (325) podría ser un indicador de esa buena acogida y reflejan la disponibilidad de captación y el interés creado, debido a la importancia de los objetivos planteados. Pienso que han sido varios los puntos fuertes que han contribuido a ello:

- El apoyo institucional (UJA, Diputación provincial de Jaén, Caja Rural de Jaén).
- El apoyo por parte del Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén y Distrito sanitario de atención primaria de Jaén.
- El respaldo científico que supone las publicaciones y resultados del estudio precedente PREDIMED.
- La cuidada coordinación y colaboración estrecha del equipo local responsable del proyecto con los médicos de referencia en cada centro de salud.
- Divulgación del ensayo entre la población a través de medios de comunicación y prensa local con varios artículos, noticias y escritos resaltando la puesta en marcha y desarrollo del proyecto en nuestra ciudad.

También considero que es importante destacar la adherencia al proyecto de los pacientes que finalmente cumplieron los requisitos y aceptaron ser incluidos, tanto los del grupo de intervención como los de control, que por igual han acudido a las visitas individuales y grupales previstas, realizado los test y cuestionarios y aportado las muestras biológicas solicitadas planificadas en el protocolo.

No nos han faltado dificultades y retos a superar cada día derivadas de la logística, como por ejemplo, no disponer de consultas donde poder citar a los pacientes en algunas ocasiones o la necesidad del transporte de las muestras de sangre al laboratorio del hospital de referencia.

Actualmente nos encontramos en un momento clave de desarrollo del proyecto, donde la fase de captación ha concluido y ya se están realizando las primeras visitas de revisión a los 6 meses y en los próximos meses iniciaremos la segunda revisión, correspondiente al periodo de 12 meses desde el inicio del

proyecto. El reto es mantener la participación y buena coordinación para lograr los objetivos del proyecto durante los seis años de seguimiento previstos.

En estas fechas se lleva a cabo la primera evaluación de incidencia de eventos cardiovasculares transcurridos los primeros doce meses desde la inclusión de cada paciente en el ensayo. A fecha 31 de diciembre 2016 tendremos disponibles esos primeros resultados.

7. CONCLUSIONES

Seis centros de salud de la ciudad participan en el ensayo. De las 186 fichas de posibles pacientes que aceptaron ser informados 154 han sido incluidos y aleatorizados al grupo de intervención 75 y 79 al de control

He realizado un total de 270 visitas a pacientes desde el inicio de proyecto, incluyendo visitas informativas, revisiones basales y a los seis meses.

Con el desarrollo del ensayo clínico se pretende fomentar el consumo del aceite de oliva virgen extra (AOVE) como principal grasa en alimentación y seguir las pautas básica de la dieta mediterránea. De esta manera se permitirá en un futuro conocer las posibles relaciones entre diferentes patologías cardiovasculares, IMC, cifras de tensión arterial, registro electrocardiográfico, niveles lípidos y de glucosa, así como si este tipo de nutrición afecta a la salud mental de las personas participantes y posibles cambios a nivel cognitivo.

Al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado a largo plazo, cuyos resultados estarán disponibles a partir de 2020, nos proporcionarán unos datos muy valiosos y útiles para el futuro de la prevención primaria de diversas patologías relacionadas con el sobrepeso y el síndrome metabólico.

8. BIBLIOGRAFÍA

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado 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 M, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with Mediterranean diets: the PREDIMED trial. 2013.

Fito M, Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater Mdel C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá R, Covas MI; for the PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2007; 167:1195-1203.

Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, Fitó M, Arós F, Wärnberg J, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutiérrez V, Basora J, Salas-Salvadó J; Predimed study group. Frequency of nut consumption and mortality risk in the Predimed nutrition intervention trial. BMC Med 2013;11:164.

Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Wärnberg J, Arós F, Ruíz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós RM, Lapetra J, Muñoz MÁ, Martínez JA, Sáez G, Serra-Majem L, Pintó X, Mitjavila MT, Tur JA, Portillo MP, Estruch R. Cohort profile: design and methods of the predimed study. Int J Epidemiol 2012;41:377-85.

Ramón Estruch, M.D., Ph.D., Emilio Ros, M.D., Ph.D., Jordi Salas-Salvadó, M.D., Ph.D., Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Arós, M.D. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. NEJM. 2013; 368: 12.

Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. 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.

ANEXO