

**ENSAYO CLINICO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA
DIETA MEDITERRANEA, RICA EN ACEITE DE OLIVA, EN LA
REDUCCION DEL RIESGO CORONARIO DE PACIENTES CON
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

INFORME TÉCNICO DEL ESTUDIO A FECHA 06/10/2010

ENSAYO CLINICO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA DIETA MEDITERRANEA, RICA EN ACEITE DE OLIVA, EN LA REDUCCION DEL RIESGO CORONARIO DE PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Hospital Universitario Reina Sofía

Córdoba

Coordinadores para el desarrollo del Proyecto:

Francisco Pérez Jiménez: *Catedrático y Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía.*

José Suárez de Lezo Cruz Conde: *Profesor Titular y Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía.*

José López Miranda: *Catedrático y Director Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía.*

Fernando López Segura: *Médico especialista de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía.*

Comisión Asesora y de control científico:

Lina Badimón: *Catedrática de Investigación. Directora del Centro de Investigación Cardiovascular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y del Hospital de la Santa Creu et Sant Pau. Barcelona*

Juán José Badimón: *Associate Professor of Medicine. The Cardiovascular institute. Mount Sinai Medical Center. Nueva York. USA*

Pedro Mata: *Jefe Asociado de Medicina Interna. Director de la Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

José María Ordovás: *Profesor de Nutrición. Experto en epidemiología nutricional y director del Laboratorio de Biología Molecular del Human Nutrition Research Center and aging. Tufts University, Boston, USA.*

I.- RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

1.- Resumen.

II.- ACTIVIDADES INICIALES.

1.- Organización y logística.

2.- Actividad clínica.

III.- DATOS PRELIMINARES DE LOS ESTUDIOS BASALES.

**IV.- ACTIVIDADES REALIZADAS Y GRADO DE CONSECUCION
DE LOS OBJETIVOS PROPUESTOS.**

V.- ACTIVIDADES A REALIZAR HASTA FINAL DE AÑO.

VI.- RESULTADOS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

VII.- GRUPO DE PILOTAJE O SUPERVISIÓN

I.- RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, ESTRUCTURA Y METODOLOGÍA.

1.- Resumen

Antecedentes: Existen dos patrones dietéticos, con efecto potencialmente beneficioso en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis: *la dieta pobre en grasa* y *la dieta Mediterránea*, rica en aceite de oliva. Los expertos de la American Heart Association (AHA) recomiendan la primera, como la más adecuada para prevenir la cardiopatía isquémica, ya que varios estudios han demostrado que dicha dieta reduce el riesgo coronario. En los países mediterráneos la cardiopatía isquémica es menos prevalente que en otros países industrializados, tal vez por el consumo de la denominada dieta Mediterránea. Esta tiene mayor contenido graso, pero procedente mayoritariamente del aceite de oliva, por lo que es principalmente grasa monoinsaturada. No hay ensayos randomizados que demuestren que la dieta rica en dicha grasa sea beneficiosa para el curso clínico de la enfermedad coronaria.

Hipótesis: Demostrar que *la dieta Mediterránea*, rica en aceite de oliva, es mejor que *la dieta pobre en grasa*, para prevenir las complicaciones y la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo. La hipótesis será nula si no se observan diferencias entre ambos grupos de intervención.

Diseño experimental: Ensayo clínico, randomizado, simple ciego y controlado, de cinco años de duración, en pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria de alto riesgo (infarto agudo de miocardio, angor inestable y cardiopatía isquémica crónica de alto riesgo). El grupo control (dieta pobre en grasa) y el de intervención (dieta rica en aceite de oliva) tendrán 437 enfermos cada uno. El tamaño de la muestra se ha calculado para una recurrencia de 35% en el grupo control y de 25% en el de intervención en 5 años, con una pérdida anual de 2%, un error $\alpha=0.05$ y una potencia de 0,90. La dieta control será pobre en grasa, rica en carbohidratos complejos (Dieta de la AHA: 28% de calorías en forma de grasa, con 12% en forma de grasa monoinsaturada, 8% poliinsaturada y 8% saturada). La dieta experimental será rica en aceite de oliva (34% de grasa, con 22% de grasa MUFA, 6% PUFA y 7% SAT).

Puntos clínicos finales: Mortalidad cardiaca, infarto agudo de miocardio, angor inestable, realización de revascularización o trasplante cardiaco. Además se investigará el efecto de la dieta Mediterránea sobre la tensión arterial, colesterol plasmático total, HDL, LDL, metabolismo de los carbohidratos y tasa de isquemia miocárdica (ergometría).

Análisis estadístico: Se han programado análisis intermedios anuales, que interrumpirán el estudio si se alcanza un valor significativo de $p<0,029$. Para valorar los resultados se utilizarán los tests

siguientes: Test de la “t” de Student, análisis de ANOVA, curvas de Kaplan-Meier, regresión logística condicional y regresión de Cox.

Presupuesto global: 3,40 millones de euros.

II.- ACTIVIDADES INICIALES:

1.- Organización y Logística.

Desde el inicio del estudio, se ha creado una Comisión de Control de Ejecución (CCE) formada por los coordinadores del estudio. La CCE se encarga de la planificación de las diferentes etapas, y realiza reuniones trimestrales donde se analizan los avances del estudio. Fruto de esas reuniones, se ha nombrado a Doña Purificación Gómez Luna como Data Manager del estudio, y a Don Juan Marcelo Fernández como Medico asesor para el reclutamiento del mismo.

Las consultas externas de Cardiología y Medicina Interna, junto con las áreas de hospitalización de ambos servicios se encargan de seleccionar potenciales enfermos para su inclusión en el estudio, basándose únicamente en los criterios médicos de inclusión (Infarto agudo de miocardio, angina inestable o cardiopatía isquémica crónica de alto grado). Posteriormente, la data manager, junto con el médico asesor realizan la selección final de los pacientes, basándose en los listados de criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes seleccionados son añadidos a una base de datos codificada, para su posterior reclutamiento si aceptan participar en el mismo.

Desde la realización del anterior informe, se han realizado avances importantes en la logística del estudio. Se han completado la totalidad de los protocolos a utilizar durante la realización del estudio, se han creado diagramas de flujo intuitivos para facilitar la labor de los distintos estamentos del equipo de investigación, se han realizado trípticos de información a los pacientes, libretos de explicación del estudio, y se ha contactado con una empresa de merchandising para la realización de llaveros y bolígrafos con el logo del estudio, para reforzar la difusión del estudio y la adherencia al mismo.

Con respecto al inicio de la etapa de intervención, ésta se ha retrasado hasta el comienzo de la nueva cosecha de aceite de oliva, para poder realizar el examen de las características organolépticas del aceite de esta campaña de cara a realizar los controles de optimización y homogeneización del producto utilizado.

Otro avance obtenido en el periodo actual ha sido la implementación, con el respaldo del servicio de informática del hospital de una plataforma virtual para la realización del ensayo clínico de forma informatizada. Este sistema, que se distribuye con el nombre comercial OpenClinic es uno de los entornos ofimáticos para el desarrollo de estudios clínicos de mayor prestigio a nivel mundial. Se han tomado medidas por parte del servicio de informática del hospital para que dicho programa realice copias diarias de seguridad de todos sus archivos con el fin de preservar la seguridad/integridad de los datos obtenidos.



2.- Actividad clínica.

Desde el comienzo del estudio se han evaluado datos médicos de 1650 potenciales candidatos al estudio (a fecha 06/10/2010). De ellos, 886 cumplían criterios de inclusión y no de exclusión (causa principal de exclusión: edad mayor de 75 años).

De los 886 pacientes aptos para entrar en el estudio, se han entrevistado a 721, habiendo aceptado participar en el estudio y firmado el consentimiento informado 648 (rango de captación 78,5%), habiéndose perdido por no comparecencia a la visita programada 165 pacientes. A los pacientes que han aceptado participar en el estudio y que no mostraron datos excluyentes que les catalogaran como fallo de screening se les ha realizado extracción sanguínea, y sus datos se han incorporado a la base de datos del estudio. Esta base, consta a fecha de 06/10/09 de datos procedentes de 480 pacientes, estando el resto de los 15 pendientes de datos analíticos o de la inclusión física de sus datos en la base por parte de la data manager. Asimismo, a fecha 06/10/2010 se han realizado un total de 495 estudios de lipemia postprandial.

III- DATOS PRELIMINARES DE LOS ESTUDIOS BASALES:

Las características basales de nuestra población de estudio se detallan en las figuras 1 a 5 y en la tabla 1. La edad media de los participantes es de 61 años, y en la clasificación por sexos se distribuyen en 76% varones y 24% mujeres. Con respecto a la prevalencia de los principales factores de riesgo en estos pacientes, la hipertensión se sitúa como primer factor de prevalencia,

afectando al 83% de la población del estudio, seguido de la diabetes mellitus (55%) y el tabaco (52%). Si englobamos fumadores y exfumadores en la misma categoría, la exposición al tabaco (tabaquismo activo actual o pasado) está presente en el 86% de la población estudiada.

La localización de la lesión coronaria más frecuente es la descendente anterior (afectada en el 51% de los casos), seguida de la coronaria derecha (32,4%) y la circunfleja (19,3%). La afectación de la descendente posterior tiene una representación muy pequeña (1,3%). Con respecto a la fracción de eyección de los enfermos, la media poblacional es de 55%. En el análisis ANOVA univariante, no existen diferencias entre la fracción de eyección resultante de la afectación de las tres arterias más representadas en nuestra población (descendente anterior: 57%, coronaria derecha: 53% y circunfleja: 58%, $p>0,2$).

Con respecto a los lípidos plasmáticos, la población tiene unas medias aritméticas de CT: 176; LDL:102; HDL:32; TG: 132. Es llamativa la aparición de una morfología bimodal el histograma de frecuencias del colesterol total y LDL, probablemente indicativos de la existencia de un porcentaje de pacientes con hipercolesterolemias familiares (figura 5).

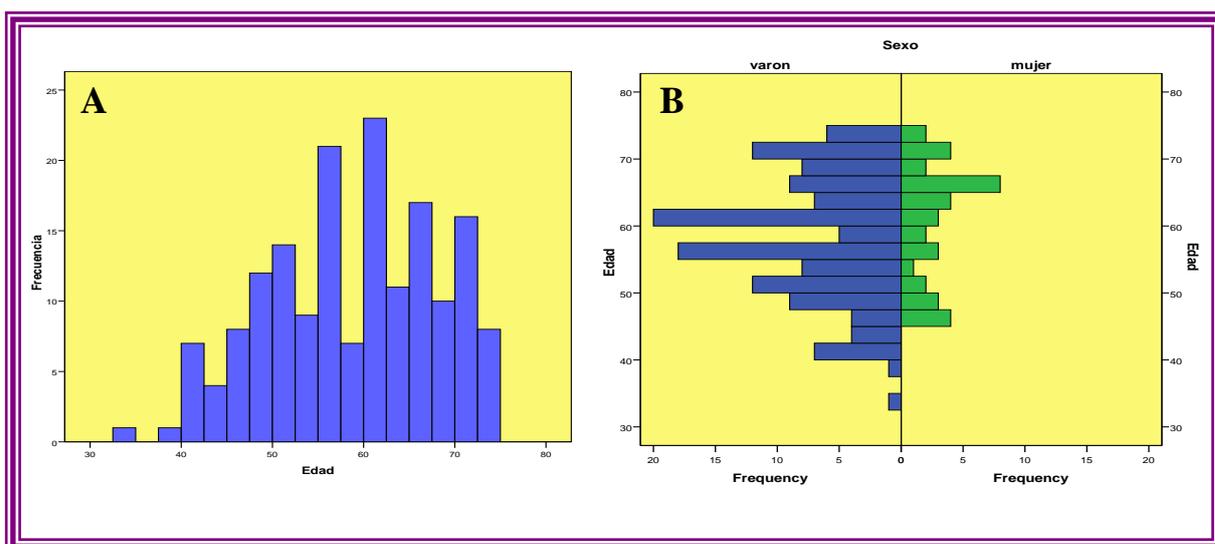


Figura 1: Distribución de la muestra por edad (panel A) y pirámide poblacional (Panel B). La edad media es de 61.1 ± 9.3 años.

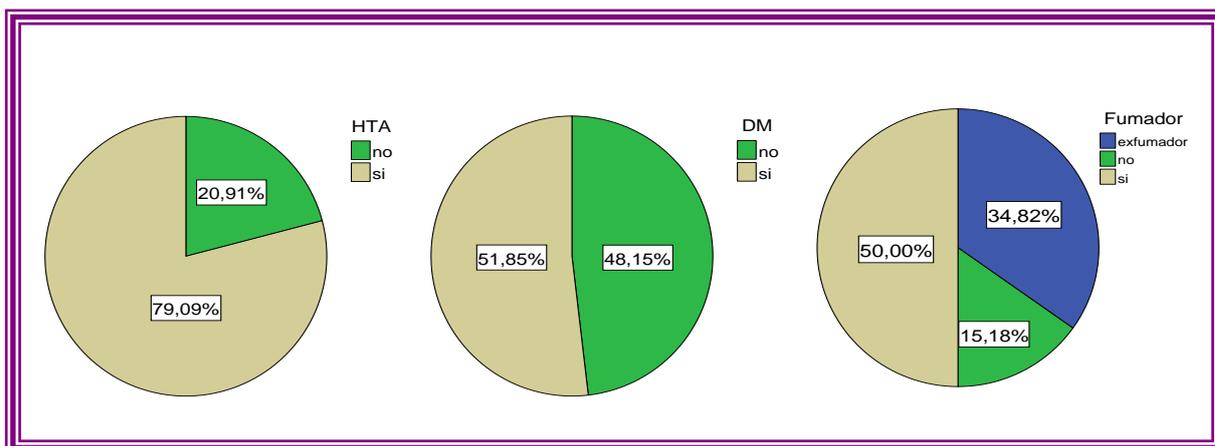


Figura 2: Prevalencia de HTA, DM y tabaco declarados en los pacientes del estudio.

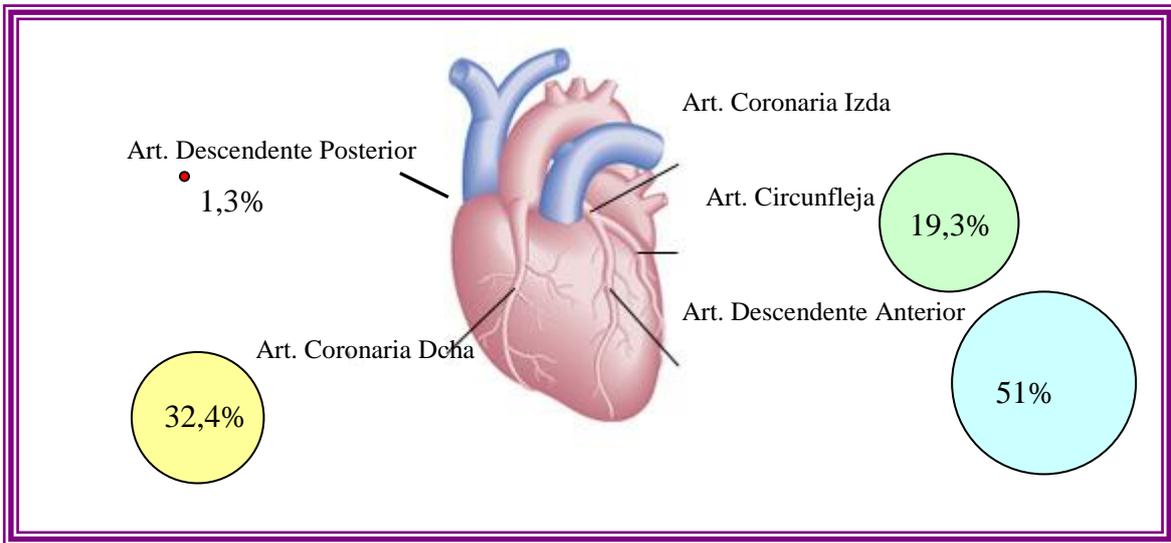


Figura 3: Localización de la lesión coronaria. La magnitud de los círculos es proporcional al porcentaje de afectación. Los porcentajes no son excluyentes: Para enfermos con más de un vaso afectado, el caso se aplica a todas las arterias afectadas.

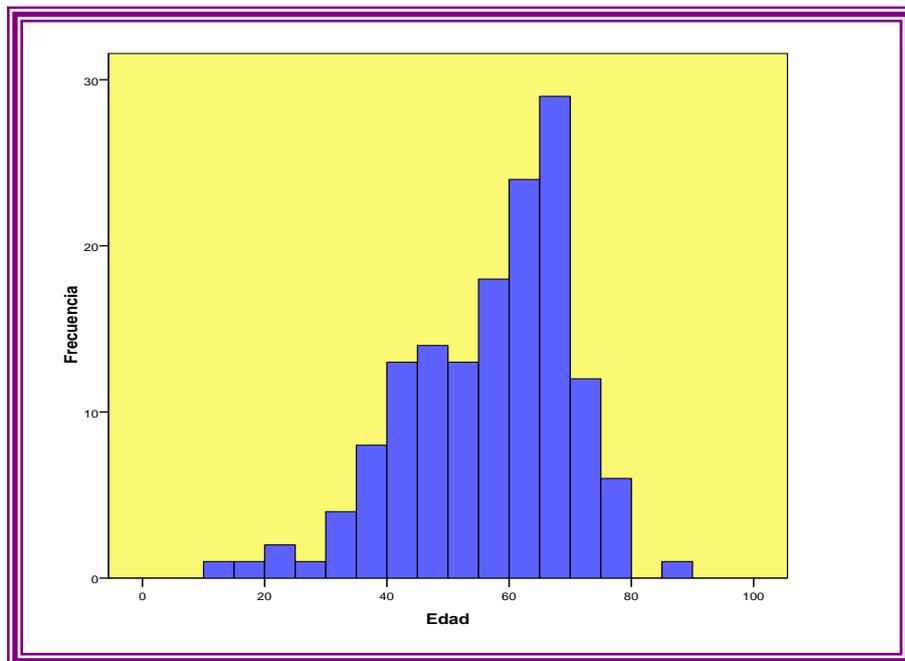


Figura 4: Fracción de eyección de los participantes reclutados: Media $55,3 \pm 11\%$.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|-----|-----|--------|--------|----------|------------|
| CT | 268 | 53,00 | 298,00 | 176,8797 | 39,62532 |
| LDL | 255 | 18,00 | 197,00 | 102,9290 | 32,59195 |
| HDL | 251 | 17,00 | 112,00 | 32,4238 | 12,21007 |
| TG | 252 | 41,00 | 538,00 | 132,9497 | 74,11433 |

Tabla 1: Perfil lipídico de los participantes reclutados.

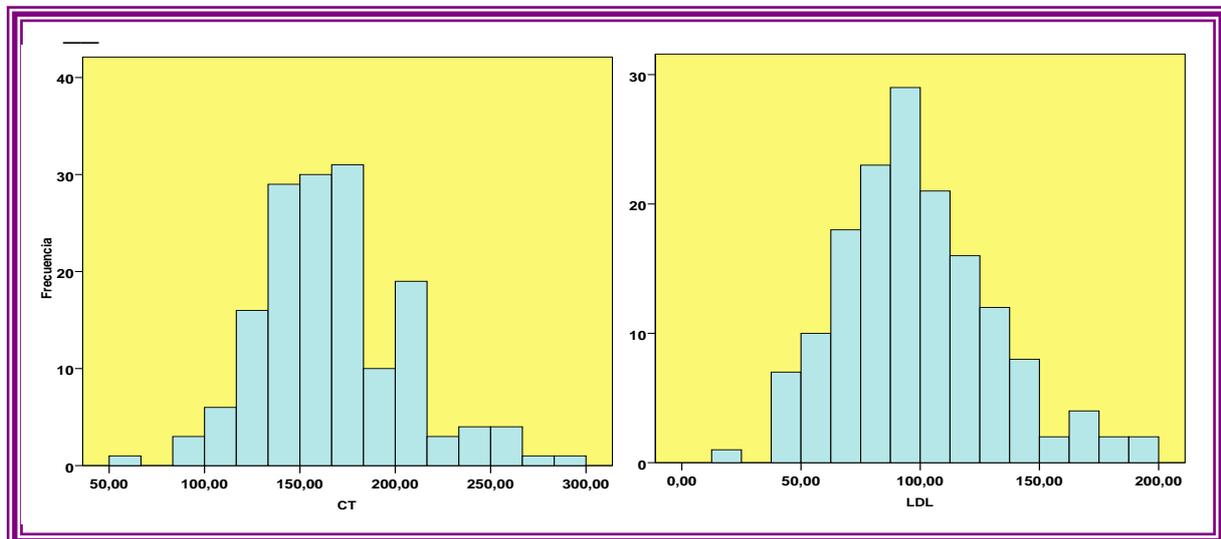


Figura 5: Histograma de frecuencias de colesterol total (CT) y LDL en los enfermos reclutados.

IV- ACTIVIDADES REALIZADAS Y GRADO DE CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS PROPUESTOS:

Hasta la fecha, y desde finales del mes de Noviembre del 2009, 495 enfermos han completado los test de sensibilidad periférica a la insulina y lipemia postprandial. Seguidamente, a éstos pacientes se les ha asignado una de las dos dietas del estudio.

1. Protocolo del test de sensibilidad periférica a la insulina

Al principio del periodo de intervención dietética se lleva a cabo el estudio de la tolerancia a la glucosa. A las 8:00 h, tras 12 horas de ayuno, se inicia el test realizando extracciones de sangre a los -30 min. y -15 min. antes de la ingesta de 75 gr. de glucosa. Posteriormente se realizan extracciones a los 0, 30, 60, 90 y 120 min de la sobrecarga de glucosa.

2. Test de sobrecarga grasa con vitamina A (lipemia postprandial)

A los pacientes se les comunica que deberán presentarse tras 12 horas de ayuno y sin haber fumado durante este periodo de tiempo ni haber ingerido alcohol en los últimos 7 días. A los pacientes se les administrará en el tiempo 0 una comida grasa compuesta por un gramo de grasa, 7 mg de colesterol y 40 equivalentes de retinol por kilogramo de peso con la siguiente distribución calórica: 65% grasa, 10% proteínas y 25% de carbohidratos. La ingesta se realiza en un tiempo máximo de 20 min. Las extracciones de sangre se realiza por la vena antecubital, en los tiempos 0, 1, 2 y 4 horas después de la sobrecarga grasa. Durante el estudio postprandial, los pacientes no realizan ejercicio físico ni consumen ningún alimento, excepto agua, hasta las 6 h.

3. Procedimiento de Aleatorización

Para que la adscripción a ambas dietas quede bien equilibrada, la aleatorización se realiza por las siguientes variables:

- Hombre o mujer
- Tener menos de 60 años o edad superior.
- Haber o no sufrido un infarto de miocardio previo.

Con esta distribución resultan 8 grupos distintos.

Grupos de aleatorización, resultantes de aplicar los criterios de selección.

| Grupos de aleatorización | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Hombres <60 años, sin IAM previo | Hombres <60 años, con IAM previo | Mujeres <60 años, Sin IAM previo | Mujeres <60 años, con IAM previo |
| Hombres >60 años, sin IAM previo | Hombres >60 años, con IAM previo | Mujeres >60 años, Sin IAM previo | Mujeres >60 años, con IAM previo |

Se realiza una aleatorización fija, estratificada en bloques manteniendo a ciegas todo el proceso de aleatorización por parte de los investigadores que han de participar en la recolección de los datos y

en el tratamiento de los enfermos. Este proceso de aleatorización está supervisado por un organismo Internacional de reconocido prestigio en el campo de la Epidemiología e Investigación Clínica (Escuela Andaluza de Salud Pública) que conoce con todo detalle todo el proceso de aleatorización de los enfermos. La dieta asignada es comunicada telefónicamente basándose en un código no identificable.

Se establece un grupo de trabajo que es el encargado de realizar todo el proceso de aleatorización de los enfermos y que es independiente y actúa a ciegas del grupo de trabajo encargado de tratar y del seguimiento de los enfermos.

Hasta el momento, la distribución de los dos patrones dietéticos en estos 495 pacientes es la siguiente: 246 siguen la *dieta pobre en grasa* y 249 la *dieta Mediterránea*.

Seguimiento de la población

Durante el seguimiento del enfermo se hacen revisiones o controles periódicos de dos tipos, los dietéticos y las revisiones clínicas:

Controles dietéticos y nutricionales: Los controles dietéticos pretenden garantizar que el aporte nutricional sea adecuado y que se asegure la adherencia del enfermo a la dieta prescrita. Tendrán carácter bimensual y en ellos se harán las oportunas correcciones, de forma inmediata, para asegurar la buena adherencia al protocolo.

Hasta la fecha, 405 pacientes (210 con dieta Mediterránea y 195 con dieta baja en grasa) han realizado la primera revisión a los dos meses de la inclusión en el programa, en la cual se incluye la realización de encuestas dietéticas, medición del grosor íntima-media, índice tobillo-brazo, ecocardiograma así como diversos test de deterioro cognitivo. De éstos 405, 109 pacientes (59 con dieta Mediterránea y 50 con dieta baja en grasa) pacientes han completado la revisión de los primeros seis meses. Esta revisión incluye consulta dietética y clínica.

Control por los médicos responsables del seguimiento general: Se realizarán consultas de medicina interna, atendidas por un especialista, que prestarán atención a cualquier aspecto médico relacionado con el seguimiento del enfermo. Tendrán carácter semestral y vigilarán todas eventualidades y cambios evolutivos relacionados o no con la enfermedad fundamental, en especial en lo que respecta al seguimiento y control de los factores de riesgo, los procesos intercurrentes agudos y la aparición de cualquier otro proceso que pueda influir en el protocolo nutricional. El enfermo llevará un diario en el que recogerá cualquier fenómeno nuevo que modifique su vida

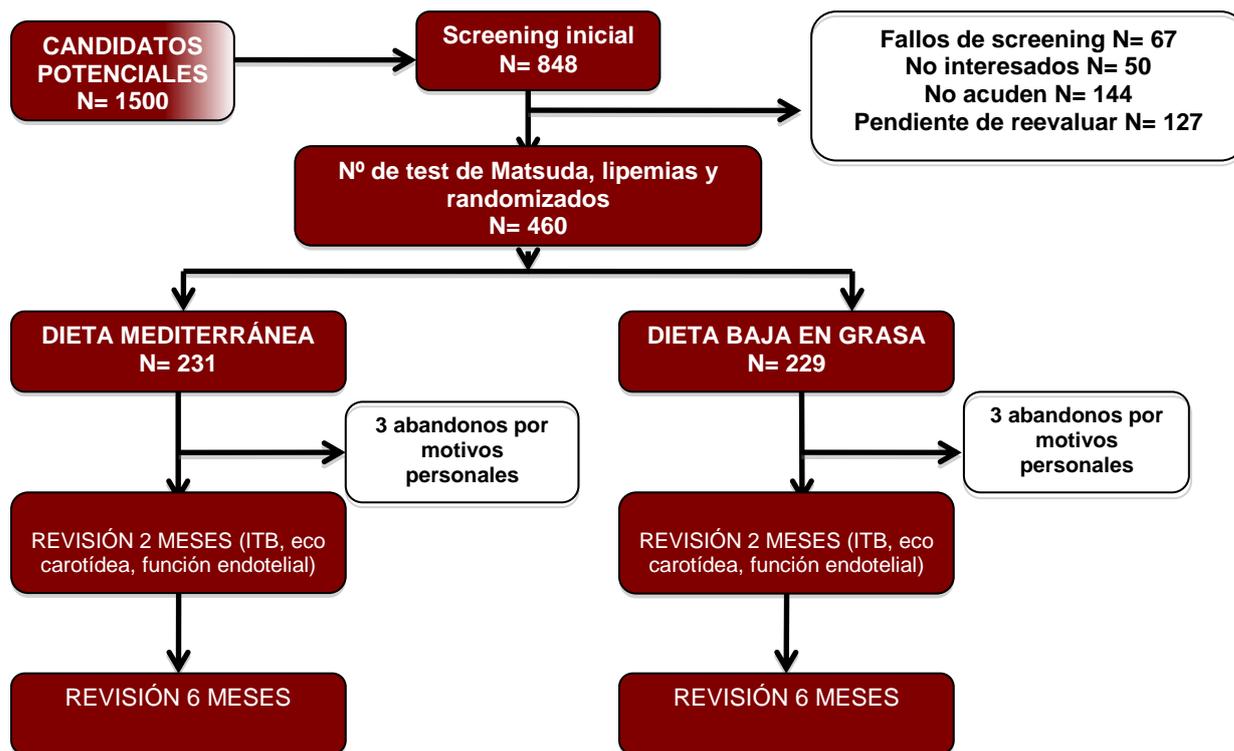
normal, tanto de significado clínico como la necesidad de tomar cualquier fármaco no programado o el consumo de fármacos a demanda, como los nitratos. En esta consulta se cumplimentarán los cuadernos de recogida de datos, para facilitar la revisión cardiológica. Las revisiones anuales se completará con una extracción de sangre, en ayunas, para completar la evaluación bioquímica. Se calcula que el tiempo consumido en la consulta de seguimiento será de cuarenta minutos.

Control cardiológico: Esta consulta será realizada por un especialista en cardiología. Los enfermos acudirán tras ser controlados en la consulta general, donde se habrán previamente cumplimentado los cuadernos de recogida de datos. La consulta cardiológica tiene como fin homogeneizar el manejo del enfermo y prestará especial atención al diagnóstico de los posibles nuevos eventos y a su tratamiento. Con ese objetivo se realizará una revisión semestral sistemática, que se completará con una consulta de libre acceso por parte del enfermo. Para ello acudirá a la consulta de medicina interna a través de la cual se le facilitará una cita, si los síntomas apreciados por el enfermo se consideran de carácter cardiológico. La demanda de esta segunda modalidad se ha calculado pensando en que puedan surgir un 22% de problemas nuevos evaluables, durante el primer año de seguimiento, y un 7% en los años sucesivos. La consulta se completará con un electrocardiograma en reposo, una prueba de esfuerzo o un ecocardiograma. Se investigarán específicamente los datos relacionados con los “PUNTOS CLÍNICOS FINALES”. La duración de la consulta programada se calcula en veinte minutos y la consulta de demanda en 30 minutos.

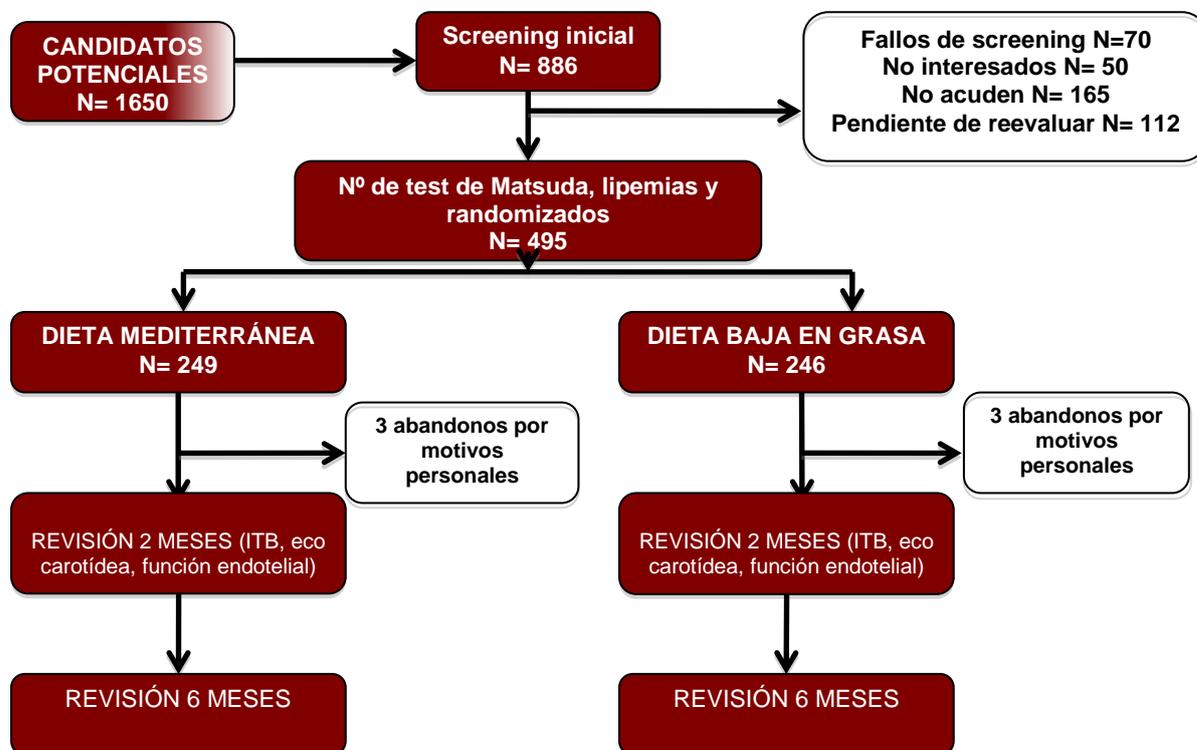
V.- ACTIVIDADES A REALIZAR HASTA FINAL DE AÑO 2010

Dadas las características y el tiempo que implica la realización de los test de sensibilidad periférica a la insulina y lipemia postprandial, llevados a cabo al inicio de la intervención, el número de pacientes estimado a incluir por semana es de 18. Por tanto, según este flujo de pacientes, se prevee que para finales del año 2010, entre 150-200 pacientes más hayan completado estas pruebas iniciales y hayan sido aleatorizados y asignados a una de las dos dietas del estudio. Todos los pacientes incluidos hasta dicha fecha, serán citados y llevarán a cabo sus correspondientes controles dietéticos (bimensuales) y clínicos (semestrales). En dichas consultas, además de reforzar el seguimiento de la dieta, se llevará a cabo una serie de exploraciones como la medición del grosor íntima-media, la medición del índice tobillo-brazo, la realización de ecocardiogramas, así como la realización de test de deterioro cognitivo.

A continuación, mostramos el flujo de pacientes del estudio durante los meses de septiembre y octubre (Esquemas 1 y 2).



ESQUEMA 1. FLOW CHART a 15 de Septiembre 2010



ESQUEMA 2. FLOW CHART a fecha actual (Octubre 2010)

Por consiguiente, a finales del año 2010, aproximadamente entre 650-700 pacientes habrán sido incluidos en el estudio, lo que supone entre el 80-90 % del objetivo inicial propuesto.

VI.- RESULTADOS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio se haya actualmente en fase de captación y selección de pacientes, por lo que no se pueden presentar resultados del mismo, conclusiones ni recomendaciones. Los primeros datos esperables del mismo son para 2014, cuando finalicen los pacientes incluidos en 2009. En función de los puntos finales registrados, se podrán realizar análisis intermedios, como se recoge en el apartado I.3.6.

VII.- GRUPO DE PILOTAJE O SUPERVISIÓN:

El protocolo de análisis intermedio se detalla en el apartado I.3.6 del presente documento. En resumen, se realizarán análisis estadísticos anuales para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento. En estos análisis intermedios se necesitará alcanzar diferencias significativas con una $p < 0,029$ para interrumpir el desarrollo del estudio debido a evidencia suficiente en detección de diferencias. A los 40 meses de la inclusión del primer enfermo se reevaluará el tamaño de la muestra en función de resultados parciales.

Dado el estado actual del estudio no existen todavía informes parciales, puesto que estamos en periodo de selección.

VII.- ABREVIATURA Y SIGLAS

AHA: American Heart Association

CT: Colesterol Total

CPK: Creatin fosfoquinasa

CRD: Cuaderno de recogida de datos

FA: Fosfatasa alcalina

GOT: Transaminasa glutámico oxaloacética o Aspartato amino transferasa

GPT: Transaminasa glutámico pirúvica o Alanino amino transferasa

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

IAM: Infarto agudo de miocardio

IECA: Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: Índice de masa corporal (Kilogramos: talla:metros al cuadrado)

Kcal: Kilocalorías

Kg: kilogramos

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

MUFA: grasa monoinsaturada

PA-I: Inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno

PUFA: grasa poliinsaturada

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

SAT: grasa saturada