

# Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas

César Caraballo-Cordovez<sup>1</sup>, María Fernanda Tibaduiza-García<sup>1</sup>, Carolina Hincapié-Osorno<sup>2</sup>, Fabián Jaimes<sup>3</sup>

## RESUMEN

En esta edición de la ronda clínica y epidemiológica analizamos los resultados del estudio SPRINT, que plantea un control más intensivo de la presión arterial para la prevención de los eventos cardiovasculares. También exponemos los resultados del estudio REVERT, en el que se usó una modificación de la maniobra de Valsalva para tratar pacientes con taquicardias supraventriculares estables. Kane y colaboradores exploran la mejoría de la calidad de vida de pacientes con su primer episodio psicótico, tras recibir un enfoque multidisciplinario en comparación con el tratamiento comunitario habitual. Por último, Toledo y colaboradores estudian la incidencia del cáncer de mama en el estudio PREDIMED luego de seguir un régimen alimentario basado en la dieta mediterránea.

## PALABRAS CLAVE

*Calidad de Vida; Dieta Mediterránea; Hipertensión; Maniobra de Valsalva; Neoplasias de la mama; Taquicardia Supraventricular; Trastornos Psicóticos*

## SUMMARY

### Clinical and epidemiological round: Journal club

In this edition of the clinical and epidemiological round, we analyze the results of the SPRINT study, which suggest a more intensive control of the blood pressure for prevention of cardiovascular events. In addition, we present the results of the REVERT study, that used a modified Valsalva maneuver to treat stable supraventricular tachycardia. Kane et al. explore the improvement of the quality of life in patents with their first psychotic episode after a multidisciplinary approach versus the usual community care. Finally, Toledo et al. analyze the incidence of breast cancer in the PREDIMED study after the patients have followed a Mediterranean diet.

---

<sup>1</sup> Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médica y Cirujana, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Profesor Titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fabián Jaimes; fabian.jaimes@udea.edu

Recibido: diciembre 17 de 2015

Aceptado: enero 21 de 2016

**Cómo citar:** Caraballo-Cordovez C, Tibaduiza-García MF, Hincapié-Osorno C, Fabián Jaimes, Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. Iatreia. 2016 Abr-Jun;29(2):246-254. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n2a13.

## KEY WORDS

*Breast Neoplasms; Hypertension; Mediterranean Diet; Psychotic Disorders; Quality of Life; Supraventricular Tachycardia; Valsalva Maneuver*

## RESUMO

### Ronda clínica e epidemiológica: clube de revistas

Nesta edição da ronda clínica e epidemiológica analisamos os resultados do estudo SPRINT, que plantea um controle mais intensivo da pressão arterial para a prevenção dos eventos cardiovasculares. Também exporemos os resultados do estudo REVERT, no que se usou uma modificação da manobra de Valsalva para tratar taquicardias supraventriculares estáveis. Kane y colaboradores exploram a melhoria da qualidade de vida de pacientes com seu primeiro episódio psicótico, após receber uma abordagem multidisciplinário em comparação com o tratamento comunitário habitual. Por último, Toledo e colaboradores estudam a incidência do câncer de mama no estudo PREDIMED logo de seguir uma dieta alimentício baseada na dieta mediterrânea.

## PALAVRAS CHAVE

*Dieta Mediterrânea; Hipertensão; Manobra de Valsalva; Neoplasias da Mama; Qualidade de Vida; Transtornos Psicóticos; Taquicardia Supraventricular*

## BUSCANDO METAS MÁS BAJAS PARA EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2013-16 (1).

**Pregunta:** ¿establecer como objetivo terapéutico la obtención de cifras de presión arterial sistólica (PAS) inferiores a 120 mm Hg, comparado con un objetivo de cifras inferiores a 140 mm Hg, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en adultos mayores de 50 años con alto riesgo de enfermedad cardiovascular?

**Diseño:** ensayo clínico.

**Asignación:** aleatoria.

**Cegamiento:** los pacientes y los médicos tratantes conocían la asignación y la intervención. Un comité cuyos miembros desconocían la asignación a grupos era el encargado de adjudicar los desenlaces clínicos especificados en el protocolo.

**Período de seguimiento:** 6 años máximo y 5 años en promedio.

**Lugar:** 102 centros clínicos en Estados Unidos de América.

**Pacientes:** mayores de 50 años de edad con presión arterial sistólica entre 130 mm Hg y 180 mm Hg y que cumplieran con alguna de las siguientes condiciones: 1) enfermedad cardiovascular clínica (síndrome coronario agudo previo, aneurisma de la aorta abdominal de 5 cm o más, enfermedad arterial periférica revascularizada o subclínica (índice tobillo/brazo menor de 0,9, hipertrofia ventricular izquierda o puntaje de calcio de la arteria coronaria de 400 unidades Agatston o más) excepto enfermedad cerebrovascular (ECV); 2) enfermedad renal crónica definida como tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 20 y 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; 3) edad mayor de 75 años; 4) puntaje de riesgo Framingham para enfermedad cardiovascular a 10 años de 15 % o más. Entre los 20 criterios de exclusión resaltan los siguientes: 1) hipertensión de causa secundaria que interfiera con el protocolo; 2) PAS menor de 110 mm Hg después de estar de pie durante 1 minuto; 3) diabetes mellitus; 4) historia de ECV; 5) falla cardíaca sintomática o fracción de eyección ventricular menor de 35 %; 6) embarazo.

**Intervención:** los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir terapia antihipertensiva con el objetivo de tener PAS menor de 120 mm Hg (grupo de tratamiento intensivo) o PAS menor de 140 mm Hg (grupo de tratamiento estándar). Después de la asignación aleatoria, los pacientes tenían visitas de control cada mes durante los primeros tres meses y posteriormente cada tres meses por el resto del seguimiento. Aquellos en tratamiento intensivo eran revisados cada mes hasta alcanzar PAS menor de 120 mm Hg con ajustes en la terapia. Si los pacientes asignados al grupo de terapia estándar presentaban PAS menor de 130 mm Hg en una visita o menor de 135 mm Hg en dos visitas consecutivas, se ajustaban las dosis de sus medicamentos hasta alcanzar PAS entre

135 mm Hg y 139 mm Hg. Estos valores de presión arterial se determinaron con equipos automáticos, tomando tres mediciones luego de estar sentados durante 5 minutos.

**Desenlace principal:** eventos cardiovasculares mayores, definidos como un desenlace compuesto por infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo sin infarto, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca y muerte atribuible a enfermedad cardiovascular.

**Desenlaces secundarios:** cada componente individual del desenlace principal, muerte por cualquier causa y un desenlace compuesto por el desenlace principal y muerte por cualquier causa.

**Resultados principales:** se incluyeron 9361 pacientes entre noviembre del 2010 y marzo del 2013, de los cuales 4678 se asignaron a tratamiento intensivo y 4683 a tratamiento estándar con una PAS inicial de  $139,7 \pm 15,8$  mm Hg y  $139,7 \pm 15,4$  mm Hg, respectivamente. El equipo de datos y monitoreo de seguridad sugirió detener el estudio en agosto del 2015 debido a que la intervención intensiva representaba una ventaja significativa sobre la estándar. Debido a esto, la mediana de seguimiento fue de 3,26 años. En ese punto, la PAS media en el grupo de tratamiento intensivo fue de 121,5 mm Hg mientras que en el grupo de tratamiento estándar fue de 134,6 mm Hg, con una media de número de medicamentos de 2,8 y 1,8, respectivamente. El desenlace principal ocurrió en 243 pacientes del grupo intensivo y en 319 del grupo estándar (HR = 0,75; IC95 % = 0,64-0,89; NNT = 61), con 155 y 210 muertes, respectivamente (HR = 0,73; IC95 % = 0,6-0,9; NNT = 90). En los pacientes que no tenían enfermedad renal crónica al inicio del estudio, hubo mayor deterioro de la TFG estimada en los asignados al grupo de tratamiento intensivo que en los asignados al estándar (HR = 3,49; IC95 % = 2,44-5,1). En el grupo de tratamiento intensivo 220 pacientes presentaron efectos adversos serios atribuidos posible o definitivamente a la intervención, comparados con 118 de los que recibieron tratamiento estándar (HR = 1,88). Los anteriores efectos se distribuyeron así: lesión renal aguda o falla renal aguda en 88 versus 34 pacientes (HR = 3,14), hipotensión en 83 versus 37 casos (HR = 2,52;), síncope en 64 versus 28 casos (HR = 2,15) y anomalías electrolíticas en 69 versus 48 casos (HR = 1,58).

**Conclusión:** establecer como objetivo una PAS menor de 120 mm Hg, comparado con una menor de 140 mm Hg, en pacientes no diabéticos mayores de 50 años y con alto riesgo de eventos cardiovasculares, resulta en una reducción significativa de los desenlaces cardiovasculares mayores y de la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, algunos efectos adversos son significativamente más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo.

**Comentario:** la hipertensión arterial sistémica es una condición que afecta aproximadamente a mil millones de personas en el mundo (2) y ocasiona 9,4 millones de muertes al año (3). Lograr un adecuado control de la presión arterial se ha asociado con una reducción de las complicaciones secundarias a la hipertensión (4,5). En 2014, el Comité Nacional Conjunto de los Estados Unidos (*Joint National Committee*) publicó la octava versión de sus guías para el tratamiento de la hipertensión, recomendando tener como objetivo cifras de presión arterial inferiores a 140/90 mm Hg en menores de 60 años e inferiores a 150/90 mm Hg en mayores de esta edad (6). Sin embargo, este estudio (*SPRINT*) muestra que disminuir esta meta a 120 mm Hg de presión sistólica podría resultar en una reducción relativa del 25 % de eventos cardiovasculares mayores y del 27 % en la mortalidad. No obstante, se ha evidenciado que solo el 50 % de los pacientes tratados para hipertensión alcanzan cifras inferiores a 140 mm Hg (7) y en el *SPRINT* la PAS media fue de 121,5 mm Hg, lo que significa que cerca de la mitad de los asignados a terapia intensiva no alcanzaron la meta de presión arterial. A su vez, los efectos adversos serios fueron significativamente mayores en el grupo de terapia intensiva, lo que genera dudas en cuanto a la tolerabilidad y aplicabilidad en pacientes con otras comorbilidades. Esta situación es preocupante cuando se piensa en extrapolar los hallazgos de este estudio a la práctica clínica.

El diseño y la metodología de este ensayo fueron muy sólidos, pero hay algunos detalles que debemos señalar. La terminación prematura del estudio por superioridad es quizás el punto más crítico, puesto que deja dudas sobre la eficacia real de la intervención, el comportamiento de las variables a largo plazo y principalmente los efectos adversos de la terapia intensiva (8). También se incluyeron pacientes con PAS superior a 130 mm Hg, pero inferior a 140 mm Hg, es

decir, que algunos estarían en prehipertensión y por lo tanto podrían beneficiarse más de cambios en el estilo de vida que de un tratamiento farmacológico (9).

Todo médico que considere aplicar los resultados de este estudio en sus pacientes deberá tener en cuenta que la población incluida en el ensayo representa solo una pequeña fracción de los hipertensos y que los efectos adversos pueden ser muy significativos para el paciente. Además, el seguimiento estrecho y la posibilidad de control clínico regular son mucho más difíciles en la práctica clínica habitual. Los resultados de este ensayo clínico son sorprendentes y probablemente influirán en la toma de decisiones para la terapia contra la hipertensión arterial en todo el mundo, pero no deben ser tomados como un mandato para bajar de esta manera la presión arterial de todos los hipertensos, sino como una opción para analizar y consensuar con cada paciente.

## REVERTIR LAS TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES CON “OTRA” MANIOBRA DE VALSALVA

Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10005): 1747-53 (10).

**Pregunta:** ¿en pacientes con taquicardia supraventricular, la maniobra de Valsalva modificada comparada con la maniobra de Valsalva convencional es más eficaz para restaurar el ritmo sinusal?

**Diseño:** ensayo clínico.

**Asignación:** aleatoria.

**Cegamiento:** los pacientes y los médicos tratantes no podían estar cegados a la intervención. Los encargados de la asignación de desenlaces y del análisis de los datos sí fueron cegados.

**Período de seguimiento:** durante la estancia en el servicio de urgencias.

**Lugar:** 10 salas de urgencias en Inglaterra.

**Pacientes:** mayores de 18 años que presentaran taquicardia supraventricular. Se excluyeron aquellos con presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o con

indicación para cardioversión inmediata y aquellos con *flutter* o fibrilación auricular. También se excluyó a aquellos con contraindicaciones para la maniobra de Valsalva (estenosis aórtica, glaucoma, retinopatía, infarto de miocardio reciente), tercer trimestre de la gestación o incapacidad por cualquier razón para hacer la maniobra convencional o modificada.

**Intervención:** la maniobra de Valsalva en ambos grupos se llevó a cabo mediante una espiración forzada de intensidad suficiente para mantener una presión de 40 mm Hg en un manómetro anerode durante 15 segundos. La maniobra convencional se hizo con el paciente sentado en una camilla con una inclinación de 45°, para luego permanecer en esta posición durante 60 segundos antes de volver a evaluar el ritmo cardíaco mediante electrocardiograma (EKG). La maniobra modificada se efectuó en la misma posición inicial, pero, inmediatamente finalizaba, se ponía a la persona en decúbito supino a 0° mientras alguien le elevaba los miembros inferiores a 45° durante 15 segundos, facilitando de este modo el retorno venoso. Terminado este tiempo, los participantes volvían a la posición inicial durante 45 segundos antes de evaluar el ritmo cardíaco mediante EKG.

Si no se lograba restablecer el ritmo sinusal en el primer minuto posterior a la maniobra asignada, esta se repetía y se volvía a evaluar el ritmo mediante EKG después de 60 segundos. El tratamiento a partir de este punto fue de libre escogencia del equipo clínico tratante.

**Desenlace principal:** presencia de ritmo sinusal a los 60 segundos después de realizada la maniobra asignada, registrado por el médico tratante y confirmado por EKG.

**Desenlaces secundarios:** uso de adenosina, uso de cualquier tratamiento de emergencia para taquicardia supraventricular, necesidad de hospitalización y razones para la misma, el tiempo de estancia en el servicio de urgencias y los efectos adversos.

**Resultados principales:** de 1170 pacientes que consultaron a urgencias con sospecha de taquicardia supraventricular, 459 no fueron tamizados. De 711 elegibles se incluyeron 433 pacientes entre enero del 2013 y diciembre del 2014, 216 asignados a la maniobra de Valsalva convencional y 217, a la maniobra modificada. De los pacientes que realizaron la maniobra

modificada 43 % presentaron ritmo sinusal al primer minuto, comparados con 17 % de los que hicieron la maniobra convencional (OR = 3,7; IC95 % = 2,3-5,8). Se administró adenosina al 50 % de los pacientes asignados a la maniobra modificada comparados con el 69 % de los asignados a la convencional (OR = 0,45; IC95 % = 0,3-0,68) y se hizo cualquier tratamiento antiarrítmico de emergencia en el 57 % comparados con el 80 % de los pacientes, respectivamente (OR = 0,33; IC95 % = 0,21-0,51). No hubo diferencias significativas en cuanto al número de pacientes dados de alta de urgencias, el tiempo de estancia en el servicio ni el número de eventos adversos.

**Conclusión:** una modificación simple, sin costo y bien tolerada de la maniobra de Valsalva es altamente eficaz para llevar los pacientes con taquicardia supraventricular a ritmo sinusal.

**Comentario:** este ensayo clínico de carácter pragmático ofrece una modificación realmente simple que, con base en mecanismos fisiológicos, mejora de manera significativa la eficacia de la maniobra de Valsalva para llevar a ritmo sinusal a pacientes con taquicardia supraventricular. La adenosina se utiliza frecuentemente para revertir este tipo de arritmias, con una eficacia reportada entre 90,8 % y 92,2 %, pero con mayores efectos adversos que el verapamilo en el mismo escenario (11,12). Por su parte, la maniobra de Valsalva tiene una eficacia descrita entre 45,9 % (13) y 55,3 % (14) en experimentos en laboratorio y tan solo de 19,4 % (15) en escenarios clínicos, similar al 17 % hallado en este estudio. Se han reportado escasos efectos adversos de la maniobra de Valsalva (16), mientras que para la adenosina se han descrito opresión en el pecho, disnea, náuseas y cefalea hasta en el 76 % de los pacientes (11,12).

El no haber tamizado formalmente a 128 pacientes con taquicardia supraventricular podría afectar tanto la aplicabilidad como la validez de los resultados, pues se desconoce el efecto que podría tener la intervención en esos sujetos "perdidos" potencialmente elegibles. Sin embargo, el carácter pragmático de su diseño facilita la aplicabilidad de los hallazgos en nuestra población, en la que intervenciones efectivas, seguras y de bajo costo reducirían el tiempo y el costo de atención. El hecho de que una pequeña modificación a la maniobra de Valsalva eleve la eficacia de 17 % a 43 %, reduciendo el uso de adenosina, la

posiciona como una alternativa importante para tener en cuenta al enfrentarse a un paciente estable con taquicardia supraventricular.

## ESQUIZOFRENIA: MEDICAR O NO MEDICAR, ESA ES LA CUESTIÓN

Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program. *Am J Psychiatry*. 2015: publicación adelantada (17).

**Pregunta:** ¿la implementación del tratamiento del primer episodio de psicosis con una estrategia multidisciplinaria, integral y en equipo, comparado con el cuidado habitual, puede mejorar la calidad de vida?

**Diseño:** ensayo clínico.

**Asignación:** aleatoria por conglomerados (*cluster*) de acuerdo con los centros participantes.

**Cegamiento:** no hubo cegamiento para las intervenciones, ni para los pacientes. El desenlace se determinó de manera centralizada por evaluadores cegados a las intervenciones y al diseño general del estudio.

**Período de seguimiento:** 2 años.

**Lugar:** 34 centros de salud mental en 21 estados de los Estados Unidos de América.

**Pacientes:** un total de 404 pacientes entre 15 y 40 años participaron en el estudio. Se incluyeron los diagnósticos del DSM IV de esquizofrenia, desorden esquizoafectivo, desorden esquizofreniforme, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado. Se excluyeron los diagnósticos de psicosis afectiva, trastorno psicótico inducido por sustancias, psicosis debida a condiciones médicas, traumatismo encefalo-craneal clínicamente significativo u otra condición médica grave. Todos los participantes incluidos habían experimentado solamente un episodio de psicosis y habían tomado máximo 6 meses de medicamentos antipsicóticos en toda la vida.

**Intervenciones:** las instituciones incluidas en el estudio se asignaron de forma aleatoria al grupo de intervención (n = 17) o al grupo de atención comunitaria (n = 17). El tratamiento experimental incluyó 4 intervenciones principales: manejo con medicación

de manera personalizada, psicoeducación familiar, terapia individual enfocada en la resiliencia y apoyo regular en el empleo y la educación. Los componentes de la terapia se ofrecían e implementaban dentro de un modelo de decisión compartida según las preferencias del paciente. Semanalmente se hacían reuniones para comunicación y coordinación y cada centro participante recibía una capacitación inicial, basadas en el tratamiento en equipo del primer episodio psicótico, además de una asesoría continua.

La intervención control "atención comunitaria" es el tratamiento de psicosis determinado por el médico tratante y los servicios disponibles. El grupo de atención comunitaria no recibió capacitaciones ni entrenamiento adicional, a excepción de las indicaciones de reclutamiento y recolección de datos.

**Desenlace:** el resultado primario fue la puntuación total de la escala de calidad de vida de Heinrichs-Carpenter, una medida que incluye el significado de un propósito, la motivación, las interacciones emocionales y sociales, el funcionamiento en roles y el compromiso en las actividades regulares.

**Resultados:** se incluyeron 223 pacientes en el grupo de intervención y 181 en el de atención comunitaria. La media de la edad fue 23 años, 72,5 % fueron hombres ( $n = 293$ ), 54,0 % ( $n = 218$ ) blancos y el diagnóstico predominante fue esquizofrenia ( $n = 214$ , 54,0 %). Los participantes del grupo de intervención permanecieron más tiempo adherentes al tratamiento (mediana de 23 versus 17 meses,  $p < 0,004$ ) y recibieron más servicios de salud mental ambulatoria (media de 4,53 versus 3,67 servicios,  $p = 0,013$ ). La escala de calidad de vida mejoró en promedio luego de 24 meses 5,9 puntos más en el grupo de intervención, experimentando una mejor participación en el trabajo y en la escuela en comparación con los participantes de la atención comunitaria. En los dos años de seguimiento 34 % y 37 % de los pacientes de los grupos intervención y control, respectivamente, fueron hospitalizados por indicaciones psiquiátricas.

**Conclusión:** el estudio demostró que diversas clínicas comunitarias en los Estados Unidos pueden implementar un modelo basado en un equipo de cuidado para el primer episodio de psicosis, produciendo una mejoría significativa en los resultados clínicos y funcionales en comparación con los cuidados habitualmente implementados. Estos efectos fueron más

evidentes en pacientes con menor duración de la psicosis no tratada, lo que sugiere que la recepción oportuna de tratamiento en el primer episodio de psicosis y en el momento apropiado del curso de la enfermedad puede tener un mejor impacto en los resultados.

**Comentario:** para el año 1991 se había estimado que el 32,7 % de las personas sufriría algún trastorno mental a lo largo de su vida (18). Según el Estudio Nacional de Salud Mental Colombiana de 2003, el 40,1 % de la población entre 18 y 65 años ha sufrido, está sufriendo o sufrirá alguna vez en la vida un trastorno psiquiátrico (19). A pesar de que la depresión y otros trastornos mentales tienen mucha mayor prevalencia comparados con la esquizofrenia, esta última cobra gran importancia dada la discapacidad que genera en el paciente y la familia, sin mencionar los posibles cargos legales por los actos cometidos en un episodio psicótico (20).

El presente estudio muestra que una intervención integral con un marcado componente de psicoeducación y psicoterapia en el momento adecuado puede cambiar el pronóstico de la esquizofrenia (17). Una ventaja adicional con este tipo de intervención, que infortunadamente no está explícitamente reportada en el artículo, es la disminución del uso de antipsicóticos con los obvios beneficios derivados de esto (21).

En nuestro medio, es extremadamente difícil pensar en la implementación y adherencia a este tipo de intervenciones, dados los conocidos problemas en el sistema de salud del país. Esperemos que en un futuro no muy lejano se comiencen a implementar verdaderas políticas de salud pública, en las que se refuerce el concepto de promoción y prevención y no nos quedemos en medidas de corto plazo.

## CONSUMIR UNA DIETA MEDITERRÁNEA, ¿PODRÍA PREVENIR EL CÁNCER DE MAMA?

Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(11):1752-1760 (22).

**Pregunta:** ¿cuál es el efecto de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extravirgen (EVOO) o frutos secos en la prevención primaria del cáncer de mama invasor?

**Diseño:** ensayo clínico controlado.

**Asignación:** aleatoria 1:1:1.

**Cegamiento:** no hubo cegamiento ni en las intervenciones ni para los pacientes. Los evaluadores del desenlace estaban cegados respecto al grupo de intervención.

**Período de seguimiento:** reclutamiento de octubre de 2003 a junio de 2009.

**Lugar:** centros de atención primaria de España.

**Participantes:** 4282 mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, es decir, que padecieran diabetes mellitus tipo 2 o tuvieran por lo menos 3 factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, sobrepeso u obesidad, bajo HDL, alto LDL o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

**Intervención:** las participantes se asignaron aleatoriamente a un grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extravirgen (1 L por semana), una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (30 g/día: 15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras) o a un grupo control quienes recibieron asesoría nutricional para una dieta baja en grasas. En los tres grupos se evaluó la dieta de base y se hicieron encuestas para evaluar la adherencia a la dieta; sin embargo, el grupo de control tuvo un apoyo menos intensivo y una vigilancia menos frecuente durante los primeros 3 años de reclutamiento.

**Desenlace:** incidencia de un primer cáncer de mama invasor, clasificado de acuerdo con los códigos internacionales para enfermedades oncológicas y confirmado mediante el análisis histológico o citológico. La información se obtuvo de las historias clínicas de las pacientes, teniendo en cuenta los diagnósticos de atención o los certificados de defunción.

**Resultados:** durante una mediana de seguimiento de 4,8 años se identificaron 35 casos de cáncer de mama. En el grupo de la dieta mediterránea con aceite de oliva se encontró una tasa de 1,1 casos por 1000 mujeres-año; en el grupo de frutos secos dicha tasa fue de 1,8 y en el grupo control, de 2,9. Luego del ajuste multivariable, los HR al comparar contra el grupo control fueron 0,32 (IC95 % = 0,13-0,79) para el grupo con aceite de oliva y 0,59 (IC95 % = 0,26- 1,35) para el grupo de frutos secos.

**Conclusión:** los resultados sugieren un efecto benéfico del consumo de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extravirgen para la prevención primaria del cáncer invasor de mama.

**Comentario:** la dieta mediterránea se basa en un alto consumo de ácidos grasos monosaturados derivados del aceite de oliva, vegetales, frutas, proteínas vegetales, granos enteros, pescado, consumo moderado de vino tinto y bajo consumo de carnes (22-24). Esta forma de alimentación originaria del sur de Europa ha sido estudiada por sus beneficios cardiovasculares. De hecho, el primer ensayo clínico de asignación aleatoria que se obtuvo del estudio PREDIMED, del cual se desprende también la actual investigación, encontró que existe una reducción absoluta del riesgo de enfermedad cardiovascular de aproximadamente 30 % (25). La extrapolación de los beneficios del aceite de oliva para la prevención del desarrollo del cáncer se basa en sus propiedades bioquímicas, ya que se le han atribuido a su compuesto principal, el ácido oleico y a otros componentes como el alfa tocoferol y los fenoles, propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, así como promoción de la proliferación celular, progresión del ciclo celular y de la apoptosis (23). Una revisión sistemática reciente mostró que una alta adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una reducción en la mortalidad asociada al cáncer (RR = 0,87; IC95 % = 0,81 - 0,93) (23). Por otra parte, el cáncer de mama es conocido históricamente como la principal causa de mortalidad por neoplasias en la población femenina (22), motivo fundamental para que las estrategias de prevención primaria sean una prioridad mundial. Se cree que el aceite de oliva tiene la capacidad de disminuir los niveles de estrógenos y ayudar a aumentar la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHGB, por su sigla en inglés); al igual que la propiedad de suprimir la expresión del oncogén HER2, mientras que los fitoestrógenos podrían ejercer un efecto antagonista indirecto sobre los receptores estrogénicos (24). Lo anterior se traduce en un bloqueo selectivo del receptor de estrógenos, cuya estimulación prolongada representa el principal factor de riesgo para las neoplasias de las glándulas mamarias (26).

En general, la evidencia descrita hasta el momento es controversial. Y no se podría esperar algo diferente, ya que al intentar asociar la dieta con la incidencia de una enfermedad multifactorial como el cáncer de

mama se corre el riesgo de simplificar el verdadero efecto de la misma. En el caso de la dieta mediterránea, analizar únicamente uno de sus ingredientes como el aceite de oliva, que además viene en distintos grados de pureza, desvirtúa el efecto que puedan tener otros componentes como el bajo consumo de carne o de alcohol, conocidos factores oncogénicos. Por otra parte, a pesar de la rigurosidad de un ensayo clínico, este se realizó en una población con hábitos propios hacia el consumo de este tipo de alimentación y no se especifica el grado de adherencia previa a la dieta local, lo que limita ampliamente la generalización de los resultados. Además, como se mencionó al principio, el estudio se diseñó originalmente para desenlaces cardiovasculares y no para el desarrollo de cáncer de mama, lo que obliga a considerar con cautela sus resultados. Teniendo en cuenta que la población estudiada cumple criterios de alto riesgo cardiovascular, como desenlace primario del estudio original, se dejan de lado otros factores como el antecedente familiar de cáncer de mama o los resultados de mamografías previas, lo que conduce no solo a problemas en la aplicabilidad, sino también en la capacidad del estudio para estimar con exactitud la magnitud del efecto.

## FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373(22):2103-16. DOI 10.1056/NEJMoa1511939.
2. World Health Organization. Burden: mortality, morbidity and risk factors. In: Global status report on noncommunicable diseases 2010. Alwan, A, editor. Geneva: World Health Organization; 2011. p. 9-31.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2224-60. DOI 10.1016/S0140-6736(12)61766-8. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb;381(9867):628.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundström J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014 Aug;384(9943):591-8. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
5. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Nov. pii: S0140-6736(15)00805-3. DOI 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
6. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb;311(5):507-20. DOI 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1809.
7. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010 May;303(20):2043-50. DOI 10.1001/jama.2010.650.
8. Drazen JM, Morrissey S, Campion EW, Jarcho JA. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373(22):2174-5. DOI 10.1056/NEJMe1513991.
9. Ministerio de Salud y Protección Social; Colciencias. Guía de práctica clínica Hipertensión arterial primaria (HTA). [Internet]. Bogotá: MinSalud; 2013 [Consultado 2015 Nov 15] Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/HTA/GPC\\_Completa\\_HTA.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/HTA/GPC_Completa_HTA.pdf)
10. Appelboam A, Reuben A, Mann C, Gagg J, Ewings P, Barton A, et al. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct;386(10005):1747-53. DOI 10.1016/S0140-6736(15)61485-4.
11. Delaney B, Loy J, Kelly AM. The relative efficacy of adenosine versus verapamil for the treatment of stable



- paroxysmal supraventricular tachycardia in adults: a meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2011 Jun;18(3):148-52. DOI 10.1097/MEJ.0b013e3283400ba2.
12. Holdgate A, Foo A. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct;(4):CD005154.
  13. Wen ZC, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Chiou CW, Chang MS. Electrophysiological mechanisms and determinants of vagal maneuvers for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1998 Dec;98(24):2716-23.
  14. Mehta D, Wafa S, Ward DE, Camm AJ. Relative efficacy of various physical manoeuvres in the termination of junctional tachycardia. *Lancet.* 1988 May;1(8596):1181-5.
  15. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Goh PP, Tan AT. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. *Ann Emerg Med.* 1998 Jan;31(1):30-5.
  16. Smith GD, Fry MM, Taylor D, Morgans A, Cantwell K. Effectiveness of the Valsalva Manoeuvre for reversion of supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb;2:CD009502. DOI 10.1002/14651858.CD009502.pub3.
  17. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Rosenheck RA, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry.* 2015 Oct;appiajp201515050632.
  18. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study.* New York: The Free Press;1991.
  19. Colombia. Ministerio de la Protección Social; Fundación FES Social. Estudio Nacional de Salud Mental Colombia 2003 [Internet]. Cali: Ministerio de la Protección Social; 2003. [Consultado 2015 Nov 30]. Disponible en: [http://onsm.ces.edu.co/uploads/files/1243030\\_EstudioNacionalSM2003.pdf](http://onsm.ces.edu.co/uploads/files/1243030_EstudioNacionalSM2003.pdf)
  20. National Institute of Mental Health [Internet]. Bethesda, Maryland: Turning Discovery Into Health; 2015 [Cited 2015 Nov 30]. Insel TR, Fenton WS. Psychiatric epidemiology: It's not just about counting anymore. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/bio/publications/psychiatric-epidemiology.shtml>
  21. Stomski NJ, Morrison P, Meyer A. Antipsychotic medication side effect assessment tools: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Oct. pii: 0004867415608244.
  22. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1752-60. DOI 10.1001/jamainternmed.2015.4838.
  23. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015 Dec;4(12):1933-47. DOI 10.1002/cam4.539.
  24. Farsinejad-Marj M, Talebi S, Ghiyasvand R, Miraghajani M. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Breast Cancer in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Arch Iran Med.* 2015 Nov;18(11):786-92. DOI 0151811/AIM.0010.
  25. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(7):676-7. DOI 10.1056/NEJMc1306659.
  26. Buckland G, Travier N, Agudo A, Fonseca-Nunes A, Navarro C, Lagiou P, et al. Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2012 Nov;131(10):2465-9. DOI 10.1002/ijc.27516.

