

PREDIMED: Mucho más que una dieta mediterránea

Comité editorial:

Enrique Carretero Anibarro

MyF Puente Genil, Córbo

Laura Romera Liébana

MFyC de la Unidad de Atención Domiciliaria de Cuidados Paliativos y Atención a la Cronicidad Compleja. Teladoc Health, Barcelona

Carlos Hernández Teixidó

MFyC del Centro de Salud Burguillos del Cerro, Badajoz

Martín Montero Gumucio

MFyC de la UGC del Mármol del Centro de Salud Olula del Río, Almería

RESUMEN

Durante décadas, la alimentación ocupó un lugar paradójico en la atención a las personas con diabetes mellitus (DM). Todos los profesionales sanitarios coincidían en que constituía uno de los pilares fundamentales del tratamiento, pero pocas intervenciones clínicas descansaban sobre una base científica tan limitada. Las recomendaciones dietéticas se apoyaban principalmente en estudios observacionales, comparaciones ecológicas y consensos de expertos. Existía una convicción razonable de que determinados patrones alimentarios eran beneficiosos, pero faltaba la prueba definitiva que permitiera situar la nutrición al mismo nivel de evidencia que cualquier intervención farmacológica.

En ese contexto apareció el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), probablemente el ensayo clínico nutricional más influyente desarrollado en Europa y, sin duda, uno de los trabajos científicos españoles con mayor repercusión internacional en el ámbito de la medicina cardiovascular y la DM¹⁻⁶. Su trascendencia sobrepasa ampliamente los resultados obtenidos. PREDIMED cambió la manera de investigar la nutrición, modificó recomendaciones clínicas internacionales y contribuyó decisivamente a que la dieta mediterránea dejara de considerarse únicamente un patrimonio cultural para convertirse en una auténtica intervención terapéutica basada en la evidencia^{1,7,8,9}.

Palabras clave: dieta mediterránea, diabetes mellitus tipo 2, prevención cardiovascular.

Keywords: mediterranean diet, type 2 diabetes, cardiovascular prevention.

ANTES DE PREDIMED: MUCHAS HIPÓTESIS, POCAS CERTEZAS

Resulta difícil comprender la importancia de PREDIMED sin recordar cuál era el escenario científico a finales del siglo xx. Desde los trabajos pioneros de Ancel Keys y del *Seven Countries Study*, existía una asociación consistente entre la alimentación tradicional mediterránea y una menor incidencia de enfermedad cardiovascular^{10,11}. Posteriormente, numerosos estudios de cohortes reforzaron esta relación, observándose una asociación entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y una reducción de la mortalidad global, de la enfermedad cardiovascular e incluso de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹²⁻¹⁵. Sin embargo, estas investigaciones compartían una limitación inherente: la imposibilidad de establecer relaciones causales¹⁶.

La historia de la medicina está repleta de asociaciones epidemiológicas que posteriormente no pudieron confirmarse mediante ensayos clínicos. La nutrición no constituía una excepción. De hecho, durante muchos años las recomendaciones dietéticas estuvieron marcadas por la promoción de dietas bajas en grasa, basadas más en la plausibilidad fisiopatológica que en la evidencia experimental sólida¹⁷. Incluso grandes ensayos aleatorizados sobre dietas bajas en grasa no consiguieron demostrar reducciones significativas del riesgo cardiovascular, lo que puso de manifiesto la necesidad de estudios de intervención que evaluaran patrones alimentarios completos y no únicamente nutrientes aislados¹⁷. Fue precisamente ese vacío científico el que vino a ocupar PREDIMED^{1,2}.

EL GRAN CAMBIO CONCEPTUAL: ESTUDIAR UN PATRÓN ALIMENTARIO, NO UN NUTRIENTE

Quizá una de las aportaciones más relevantes de PREDIMED haya pasado relativamente desapercibida. El estudio no pretendía demostrar que un alimento concreto fuera beneficioso. No evaluaba únicamente el aceite de oliva, ni exclusivamente los frutos secos, sino que analizaba un patrón dietético completo, entendiendo que los alimentos interactúan entre sí y que la alimentación constituye una suma de comportamientos más que una colección de nutrientes independientes^{1,13}.

Esta visión, hoy ampliamente aceptada, supuso un auténtico cambio de paradigma^{16,18}. Durante años la investigación nutricional se centró en grasas saturadas, colesterol, hidratos de carbono o fibra como elementos aislados¹⁶. PREDIMED desplazó el foco hacia la calidad global del patrón alimentario, una aproximación mucho más cercana a la realidad clínica^{1,19}.

No es casualidad que muchas de las recomendaciones actuales de las principales sociedades científicas hayan abandonado progresivamente el lenguaje basado en nutrientes para centrarse en patrones dietéticos saludables^{20,21}. En buena medida, esa evolución tiene su origen en los resultados obtenidos por PREDIMED^{1,2}.

UN ENSAYO CLÍNICO QUE HABLÓ EL LENGUAJE DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

Existe otro aspecto especialmente relevante: con demasiada frecuencia los grandes ensayos clínicos incluyen poblaciones altamente seleccionadas, muy alejadas de los pacientes que atendemos diariamente en nuestras consultas. Sin embargo, PREDIMED reclutó personas mayores con elevado riesgo cardiovascular, muchas de ellas con DM2, hipertensión, obesidad o dislipemia, es decir, pacientes extraordinariamente similares a los que constituyen la actividad cotidiana en Atención Primaria^{1,2}. El ensayo se desarrolló además en múltiples comunidades autónomas, incorporando diversidad geográfica y asistencial, lo que incrementa notablemente su aplicabilidad clínica^{1,2}.

Este hecho explica en parte por qué sus resultados fueron aceptados con tanta rapidez por la comunidad científica. No se trataba únicamente de un ensayo metodológicamente robusto; era, además, un estudio extraordinariamente cercano a nuestra realidad asistencial^{1,2}.

LA DIABETES: UNA ENFERMEDAD DONDE LA ALIMENTACIÓN VOLVIÓ A OCUPAR EL CENTRO

Si existe un ámbito donde PREDIMED ha tenido una influencia especialmente profunda es, sin duda, la DM2^{2,22}. Durante muchos años la prevención de la DM se interpretó casi exclusivamente como un problema de pérdida de peso. El mensaje parecía sencillo: reducir calorías, adelgazar y disminuir el riesgo de desarrollar DM.

PREDIMED introdujo un matiz extraordinariamente relevante. Los análisis realizados en participantes sin DM mostraron que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos reducía significativamente la incidencia de nuevos casos de DM, observándose un beneficio cercano al 30 %^{2,22}. Lo verdaderamente innovador fue comprobar que este efecto aparecía prácticamente sin diferencias relevantes en el peso corporal o en el perímetro abdominal entre los grupos comparados².

Este hallazgo obligó a reconsiderar algunos conceptos profundamente arraigados. La calidad de la alimentación podía ejercer efectos metabólicos propios, independientes de la pérdida ponderal^{2,14}. Dicho de otro modo, comer mejor no era únicamente una estrategia para adelgazar; constituía una intervención con capacidad de modificar directamente la historia natural de la diabetes^{2,15}.

Desde entonces, numerosos estudios han confirmado que determinados patrones dietéticos influyen sobre la inflamación sistémica, la resistencia a la insulina, el microbioma intestinal, el estrés oxidativo y múltiples mecanismos fisiopatológicos relacionados con la DM^{14,15,18}. Pero conviene recordar que una parte importante de esta línea de investigación adquirió impulso precisamente tras los resultados de PREDIMED^{2,22}.

MUCHO MÁS QUE GLUCEMIA: UNA VISIÓN INTEGRAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Uno de los mayores aciertos del estudio fue no limitarse a analizar variables intermedias. Durante años, la investigación nutricional se había conformado con demostrar pequeñas reducciones de colesterol, presión arterial o glucemia. Sin embargo, los pacientes no sufren acontecimientos clínicos por presentar un determinado valor analítico; los sufren por desarrollar infartos, ictus o insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular.

PREDIMED cambió también esta forma de entender la investigación nutricional al demostrar que una intervención

dietética podía reducir eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo^{1,23}. En una época dominada por el desarrollo de nuevos fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos, el estudio recordó algo que a menudo olvidamos: modificar el estilo de vida también puede traducirse en una reducción tangible de acontecimientos clínicos relevantes^{1,19}.

Quizá esa sea una de las mayores enseñanzas que nos deja PREDIMED. La alimentación dejó de ser un consejo bienintencionado para convertirse en una auténtica herramienta terapéutica con capacidad de modificar el pronóstico de nuestros pacientes^{1,23}.

DE UN ESTUDIO ESPAÑOL A UN REFERENTE INTERNACIONAL

No es frecuente que un ensayo clínico desarrollado íntegramente en nuestro país modifique la práctica clínica mundial. Sin embargo, eso es precisamente lo que consiguió PREDIMED^{1,2}. Su influencia trascendió rápidamente el ámbito de la nutrición para incorporarse a las recomendaciones de las principales sociedades científicas internacionales^{20,21}. Hoy resulta difícil encontrar una guía clínica sobre DM, prevención cardiovascular o modificaciones del estilo de vida que no sitúe a la dieta mediterránea entre los patrones alimentarios de referencia^{20,21}.

Este reconocimiento internacional tiene un significado especial para la Atención Primaria. Durante demasiado tiempo hemos considerado que la investigación capaz de cambiar las recomendaciones clínicas debía proceder necesariamente de grandes centros norteamericanos o británicos. PREDIMED demostró justamente lo contrario. La excelencia científica puede surgir desde nuestro propio sistema sanitario cuando existe una pregunta clínica relevante, un diseño metodológico sólido y una colaboración multidisciplinar sostenida en el tiempo^{1,24}.

Pero quizá el mayor éxito de PREDIMED no haya sido su extraordinaria producción científica, sino haber conseguido cambiar la conversación^{7,8}. Antes del estudio discutíamos qué cantidad de grasa debía contener la dieta; después comenzamos a debatir sobre la calidad global del patrón alimentario, sobre los alimentos mínimamente procesados, sobre el aceite de oliva virgen extra, los frutos secos, las legumbres o la importancia de cocinar y compartir las comidas^{7,8,9}. En definitiva, pasamos de hablar de nutrientes a hablar de alimentación.

Esta transformación conceptual ha tenido implicaciones profundas. Ha permitido aproximar la investigación nutricional a la realidad cotidiana de nuestros pacientes y ha facilitado que las recomendaciones dietéticas sean más comprensibles, más sostenibles y culturalmente más aceptables^{8,9}.

LA CONTROVERSIA METODOLÓGICA: UNA LECCIÓN DE TRANSPARENCIA CIENTÍFICA

Pocas investigaciones de gran impacto escapan al escrutinio crítico. PREDIMED tampoco lo hizo.

La controversia surgió tras la publicación que cuestionaba determinados aspectos del procedimiento de aleatorización podría haber supuesto un duro golpe para la credibilidad del estudio. Sin embargo, ocurrió precisamente lo contrario.

Los investigadores revisaron exhaustivamente la base de datos, identificaron el problema relacionado con uno de los centros participantes, repitieron los análisis utilizando metodologías estadísticamente apropiadas y publicaron nuevamente los resultados¹. Lejos de modificar las conclusiones principales, el reanálisis confirmó de forma consistente el beneficio de la intervención dietética sobre los eventos cardiovasculares mayores¹.

Vivimos una época en la que la reproducibilidad de la investigación biomédica ocupa un lugar central en el debate científico. En este contexto, reconocer errores metodológicos, revisarlos de forma transparente y demostrar que las conclusiones permanecen estables representa un magnífico ejemplo de integridad científica¹.

MEDAS: CUANDO UNA ESCALA TRASCIENDE LA INVESTIGACIÓN

Los grandes ensayos clínicos suelen dejar como legado una cifra, un algoritmo o una recomendación; PREDIMED dejó, además, una herramienta²⁵.

El cuestionario MEDAS de 14 ítems constituye probablemente una de las aportaciones menos espectaculares desde el punto de vista científico y, paradójicamente, una de las más útiles para la práctica clínica diaria²⁵. Diseñado inicialmente para cuantificar la adherencia a la dieta mediterránea durante el ensayo, terminó convirtiéndose en un instrumento sencillo, reproducible y extraordinariamente aplicable en Atención Primaria^{22,25}.

Mientras muchas escalas clínicas únicamente clasifican el riesgo, MEDAS permite intervenir sobre él²⁵. Cada una de sus preguntas abre una oportunidad educativa: aumentar el consumo de verduras, sustituir grasas menos saludables por aceite de oliva virgen extra, incrementar la ingesta de legumbres o frutos secos, reducir carnes procesadas o fomentar el consumo de pescado²⁵.

En un sistema sanitario caracterizado por consultas breves y elevada presión asistencial, disponer de herramientas simples

representa una ventaja enorme. No todos los profesionales pueden realizar una historia dietética exhaustiva, pero prácticamente cualquiera puede incorporar MEDAS a la consulta como punto de partida para una intervención personalizada^{22,25}.

PREDIMED-PLUS: LA EVOLUCIÓN NATURAL DE UNA GRAN IDEA

Los grandes estudios no suelen cerrar preguntas; generan otras nuevas. PREDIMED demostró que la calidad de la alimentación modificaba el riesgo cardiovascular y reducía la incidencia de DM incluso sin cambios importantes en el peso corporal^{1,2}. Era lógico plantearse entonces una nueva cuestión: ¿qué ocurriría si esa dieta mediterránea se combinara con restricción calórica, actividad física estructurada y estrategias intensivas de cambio de comportamiento?^{24, 26}

De esa pregunta nació PREDIMED-Plus^{24,26}. Lejos de representar una ruptura con el ensayo original, PREDIMED-Plus constituye su evolución lógica²⁴. Mantiene el patrón mediterráneo como eje central, pero incorpora una visión mucho más amplia de la medicina del estilo de vida, integrando alimentación, ejercicio físico, control ponderal y apoyo conductual^{24,26}. La intervención intensiva consiguió una reducción adicional del riesgo de desarrollar DM en personas con síndrome metabólico u obesidad, reforzando la idea de que la combinación de estrategias ofrece beneficios superiores a los obtenidos con intervenciones aisladas²⁶.

Este planteamiento conecta perfectamente con la evolución que ha experimentado el tratamiento de la DM durante la última década^{20,21}.

Hoy sabemos que la prevención cardiovascular ya no depende de una única intervención^{20,21}. El beneficio clínico surge de la suma de múltiples actuaciones parcialmente independientes: alimentación saludable, actividad física, abandono del tabaquismo, control de la presión arterial, tratamiento lipídico y utilización racional de fármacos con beneficio cardiovascular demostrado^{20,21}.

La dieta mediterránea no compite con los agonistas del receptor GLP-1, con los inhibidores de SGLT-2 o con las estatinas^{20,21}; los complementa. Y precisamente esa complementariedad constituye uno de los mensajes más importantes que debemos transmitir a nuestros pacientes^{20,21}.

LA PARADOJA DE LA DIABETES DEL SIGLO XXI

Resulta inevitable reconocer una paradoja. Nunca habíamos dispuesto de tratamientos farmacológicos tan eficaces para

reducir el riesgo cardiovascular y renal de las personas con diabetes^{20,21}; sin embargo, tampoco habíamos observado una medicalización tan intensa del abordaje de la enfermedad.

Celebramos, con razón, los avances terapéuticos^{20,21}. Los nuevos fármacos han transformado el pronóstico de millones de personas y representan uno de los mayores progresos de la medicina moderna^{20,21}, pero existe el riesgo de que ese entusiasmo haga pasar a un segundo plano intervenciones cuyo beneficio continúa siendo incuestionable^{1,23}.

La alimentación sigue siendo el único tratamiento que el paciente pone en práctica varias veces al día, todos los días del año. Ningún medicamento posee esa capacidad de interacción continua con la biología humana. Sin embargo, la intervención nutricional continúa ocupando un espacio sorprendentemente reducido en muchas consultas. Con frecuencia dedicamos más tiempo a decidir entre dos dosis de un mismo fármaco que a explorar los hábitos alimentarios de nuestros pacientes.

Esta realidad obliga también a realizar una autocrítica como profesionales. Quizá el problema no sea la ausencia de evidencia. Quizá el verdadero problema sea nuestra dificultad para transformar esa evidencia en práctica clínica.

EL VERDADERO RETO YA NO ES DEMOSTRAR, SINO IMPLEMENTAR

Durante años reclamamos ensayos clínicos que demostraran el valor de la dieta mediterránea. Hoy disponemos de evidencia procedente de estudios aleatorizados, análisis de seguimiento, biomarcadores de adherencia, estudios metabolómicos y nuevas investigaciones derivadas de PREDIMED que refuerzan de forma consistente los beneficios del patrón alimentario mediterráneo^{1-2,18-19,22-26}.

La cuestión ya no consiste en seguir preguntándonos si la dieta mediterránea funciona. La verdadera pregunta es mucho más incómoda: ¿Por qué seguimos sin aplicarla de forma sistemática? Las respuestas son múltiples: falta de tiempo en consulta, escasa formación reglada en nutrición durante los estudios de Medicina, ausencia de dietistas-nutricionistas integrados en muchos equipos de Atención Primaria, desigual acceso a intervenciones estructuradas y, en ocasiones, la falsa percepción de que modificar hábitos resulta menos eficaz que prescribir un medicamento.

Sin embargo, ninguna de estas razones disminuye la responsabilidad colectiva de avanzar hacia un modelo asistencial donde la medicina del estilo de vida ocupe el lugar que la evidencia científica le ha otorgado^{19,21}.

UNA REFLEXIÓN FINAL

Probablemente el mayor legado de PREDIMED no sea haber demostrado que la dieta mediterránea reduce la incidencia de diabetes o disminuye los eventos cardiovasculares^{1,2}. Su verdadera aportación consiste en haber cambiado nuestra manera de entender la medicina preventiva. Nos recordó que la alimentación no es solo un complemento, es tratamiento^{1,23}. Nos enseñó que un patrón dietético puede modificar el pronóstico clínico con una magnitud comparable a la de muchas intervenciones

farmacológicas^{1,19}. Y, sobre todo, puso de manifiesto que la prevención cardiovascular empieza mucho antes de prescribir el primer medicamento¹⁹⁻²¹.

El desafío consiste en conseguir que cada consulta de Atención Primaria sea capaz de transformar esa evidencia en decisiones compartidas, hábitos sostenibles y mejores resultados en salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:1-14.
2. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. *Ann Intern Med*. 2014;160:1-10.
3. Martínez-González MA, Toledo E, Arós F, et al. Extra Virgin Olive Oil Consumption Reduces Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130:18-26.
4. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA. Association of Mediterranean Diet with Peripheral Artery Disease. *JAMA*. 2014;311:415-417.
5. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1752-1760.
6. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean Dietary Pattern and Depression: the PREDIMED Trial. *BMC Med*. 2013;11:208.
7. Hu FB, Drescher G, Trichopoulou A, Willett WC, Martínez-González MA. Three Decades of the Mediterranean Diet Pyramid. *Am J Clin Nutr*. 2025;122:17-28.
8. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean Diet Pyramid Today. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274-2284.
9. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean Diet Pyramid: A Cultural Model for Healthy Eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1402S-1406S.
10. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The Diet and 15-Year Death Rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-915.
11. Allbaugh LG. A Case Study of an Underdeveloped Area. Princeton University Press; 1953.
12. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
13. Shan Z, Li Y, Baden MY, et al. Healthy Eating Patterns and Cardiovascular Disease. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1090-1100.
14. Ahmad S, Demler OV, Sun Q, et al. Mediterranean Diet and Onset of Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025466.
15. Zeraattalab-Motlagh S, Jayedi A, Shab-Bidar S. Mediterranean Dietary Pattern and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Dose-response Meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2022;61:1735-1748.
16. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding Nutritional Epidemiology and Its Role in Policy. *Adv Nutr*. 2015;6:5-18.
17. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2006;295:655-666.
18. Martínez-González MA, Planes FJ, Ruiz-Canela M, et al. Avances en nutrición de precisión y enfermedades cardiometabólicas. *Rev Esp Cardiol*. 2025;78:263-271.
19. Barbería-Latasa M, Martínez-González MA. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Res*. 2025;121:2465-2475.
20. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes. ADA/EASD Consensus Report. *Diabetes Care*. 2022;45:2753-2786.
21. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026.
22. Martínez-González MA, Montero P, Ruiz-Canela M, Toledo E, Estruch R, Gómez-Gracia E, et al. Yearly attained adherence to Mediterranean diet and incidence of diabetes in a large randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:1-11.
23. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term Secondary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet and a Low-fat Diet (CORDIOPREV). *Lancet*. 2022;399:1876-1885.
24. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, et al. Cohort Profile: Design and Methods of the PREDIMED-Plus Randomized Trial. *Int J Epidemiol*. 2019;48:387-388o.
25. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence Among Older Spanish Men and Women. *J Nutr*. 2011;141:1140-1145.
26. Ruiz-Canela M, Corella D, Martínez-González MA, Babio N, Martínez JA, Forga L, et al. Comparison of an Energy-Reduced Mediterranean Diet and Physical Activity Versus an Ad Libitum Mediterranean Diet in the Prevention of Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2025;178:1378-138.