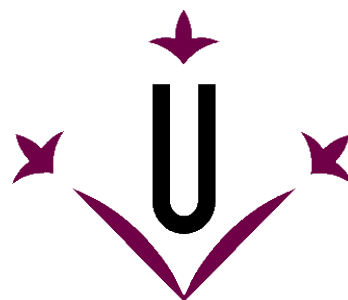


Universidad De Lleida



ANÁLISIS ESTADÍSTICO PREDIMED

Facultad de Medicina
Facultad de Enfermería y
Fisioterapia

Maria Del Buey y Alba Miralles

*Doble titulación: Grado en Nutrición Humana y Dietética
y Grado en Fisioterapia*

Trabajo presentado a: Dr. Sorribas

Aulas de habilidades 2019-2020

26 de Junio de 2020

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
ANÁLISIS	5
VERIFICAR SI LAS DISTINTAS DIETAS INFLUYEN EN LA APARICIÓN DEL EVENTO	5
CÁLCULO DEL RIESGO RELATIVO	6
ANÁLISIS DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE PROBLEMAS CARDIOVASCULARES	7
FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE PROBLEMAS CARDIOVASCULARES ..	10
EFECTO DE LA ADHERENCIA A LA DIETA.....	13
FACTORES QUE SE RELACIONAN CON LA ADHERENCIA A LA DIETA	14
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	16
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CON MODELO SIGNIFICATIVO	17
ANÁLISIS SUPERVIVENCIA CON VARIABLES AJUSTADAS	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	24

INTRODUCCIÓN

El estudio Predimed valora los efectos de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) y frutos secos (nueces, avellanas y almendras) sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) en la población española.

El estudio consta de 3 grupos: 2 de intervención y 1 control.

- A: Dieta mediterránea + Aceite de oliva virgen extra (4 cucharadas/día)
- B: Dieta mediterránea + frutos secos (15g nueces, 7,5g avellanas, 7,5g almendras)
- C: Grupo control (dieta baja en grasa)

Se trata de un estudio experimental, aleatorizado y controlado. Además, es nacional y multicéntrico (11 centros distintos). Aporta una evidencia científica de primer orden a favor de la eficacia de la Dieta Mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

En el estudio se analizan distintas variables, tanto cuantitativas como cualitativas. En primer lugar, se tiene en cuenta el sexo y la edad de los participantes (48-88 años). También se valora el hábito de fumar (no han fumado nunca, han dejado de fumar o fuman actualmente). Cada año se medía la altura y el peso para calcular el IMC (índice de masa corporal), y también se medía la circunferencia de la cintura. Estas mediciones permiten calcular también el índice cintura/altura. En cuanto a enfermedades se tienen en cuenta los antecedentes familiares y si los participantes padecen diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia (dislipidemia), también se valora si han sufrido terapias de remplazo hormonal.

Otra variable importante que se analiza es la adherencia a la dieta, para ello los participantes rellenan un cuestionario de 14 ítems para evaluar la adherencia a la dieta Mediterránea. Para verificar la adherencia se tienen en cuenta distintos biomarcadores

como son los niveles de hidroxitirosol urinario (grupo suplementado con AOVE) y el alfa linoleico plasmático (grupo suplementado con nueces). Por último, se valora la aparición o no de problemas cardiovasculares mayores y el tiempo que ha transcurrido hasta la aparición de los mismos.

El trabajo propuesto se basa en realizar un análisis estadístico sobre este estudio. Para ello se ha realizado un plan razonado de análisis que consiste en verificar si las distintas dietas influyen en la aparición del evento, en ver qué factores se relacionan con la aparición de problemas cardiovasculares y en evaluar si la adherencia a la dieta es un factor importante. También se ha hecho un análisis de supervivencia donde se puede observar cuánto tiempo transcurre hasta que se presenta la aparición de una enfermedad cardiovascular y el efecto que tienen sobre este tiempo de aparición las distintas variables.

Por último, se ha hecho una discusión de los resultados y se ha comparado y discutido las diferencias y similitudes entre este análisis estadístico y el realizado en el estudio analizado.

ANÁLISIS

VERIFICAR SI LAS DISTINTAS DIETAS INFLUYEN EN LA APARICIÓN DEL EVENTO

Objetivo: Obtener la diferencia de proporción de resultados y ver si son similares entre ellos. En caso contrario ver cuál es la mejor dieta.

Justificación: Se realiza una tabla de contingencia en la que se dispone de las 3 dietas y se verifica cuáles de ellas influyen en la aparición del evento (cardiovascular), además, se realiza una representación de los resultados en un gráfico de barras para observar visualmente las proporciones.

Resultado:

```
-----Summary descriptives table by 'Intervention group'-----
```

	Control N=2042	MedDiet + Nuts N=2100	MedDiet + VOO N=2182	p. overall
AMI, stroke, or CV Death:				0.064
No	1945 (95.2%)	2030 (96.7%)	2097 (96.1%)	
Yes	97 (4.75%)	70 (3.33%)	85 (3.90%)	

Tabla 1: Comparación dietas

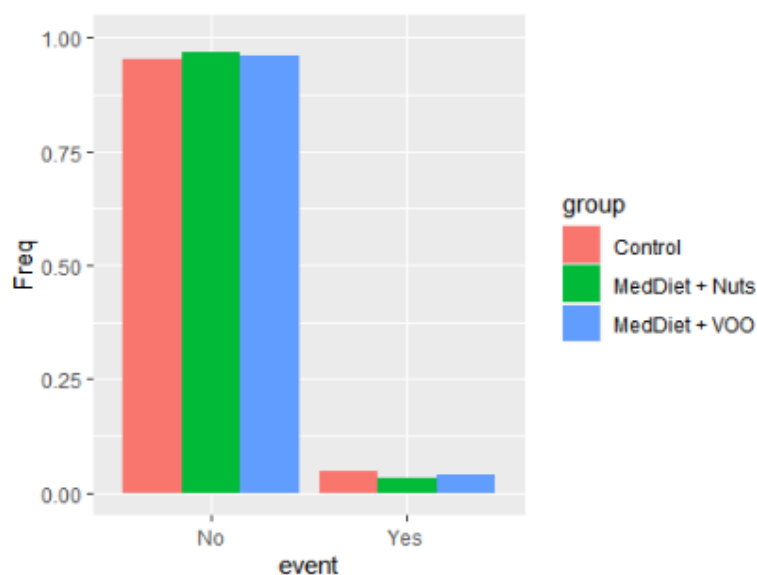


Gráfico 1: Comparación dietas

Interpretación:

Se puede observar que las dos dietas mediterráneas (nueces y aceite de oliva) dan resultados muy parecidos, aunque la suplementada con nueces da un porcentaje menor de aparición de eventos. En este análisis el efecto de las dietas no es significativo (p valor=0,064) ya que muchos otros factores pueden estar influenciando el efecto de las dietas, más adelante se analizará cuáles son estos factores.

CÁLCULO DEL RIESGO RELATIVO

Objetivo: Calcular la probabilidad de obtener el suceso en función del grupo.

Justificación: Al tratarse de un estudio de cohortes se calcula el riesgo relativo.

Resultado:

group	risk ratio with 95% C.I.		
	estimate	lower	upper
Control	1.00	NA	NA
MedDiet + Nuts	0.70	0.52	0.95
MedDiet + VOO	0.82	0.62	1.09

Tabla 2: Riesgo relativo

Interpretación:

El resultado del análisis de riesgos relativos permite percibir que las dietas suplementadas tienen un efecto protector frente a la aparición de problemas cardiovasculares en comparación con la dieta control. Estos resultados son significativos para la dieta suplementada con frutos secos (RR = 0,70, IC (95%) = 0,52-0,95), pero en cambio en el caso de la dieta suplementada con AOVE no lo son (RR = 0,82, IC (95%) = 0,62-1,09).

ANÁLISIS DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE PROBLEMAS

CARDIOVASCULARES

Objetivo: Verificar si la aparición de sucesos depende de otras causas, como son el sexo, los antecedentes familiares y la diabetes.

Justificación: Este análisis se realiza para tener una primera impresión acerca de qué variables están relacionadas con la variable que queremos predecir, para ello se realiza un modelo de regresión logística ya que permite estimar la probabilidad de un suceso en función de distintas variables predictoras y calcular OR, que solo indican asociación entre dos eventos.

SEXO

Resultados:

```
Call:
glm(formula = event ~ group + sex, family = "binomial", data = predimed)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.3775 -0.3394 -0.2609 -0.2341  2.7589

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)   -2.6055     0.1189  -21.912 < 2e-16 ***
groupMedDiet + Nuts  -0.4196     0.1607   -2.612  0.00901 **
groupMedDiet + V00  -0.2198     0.1523   -1.443  0.14912
sexFemale      -0.7582     0.1314   -5.769  7.99e-09 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 2118.1 on 6323 degrees of freedom
Residual deviance: 2078.4 on 6320 degrees of freedom
AIC: 2086.4

Number of Fisher Scoring iterations: 6
```

Tabla 3: Análisis en función del sexo

	0.5	0.25	0.75
(Intercept)	0.07	0.06	0.09
groupMedDiet + Nuts	0.66	0.48	0.90
groupMedDiet + V00	0.80	0.59	1.08
sexFemale	0.47	0.36	0.61

Tabla 4: OR en función del sexo

Interpretación:

En este caso, el sexo es una variable significativa y en particular el sexo femenino muestra un riesgo inferior a presentar problemas cardiovasculares al sexo masculino (OR = 0,47, IC (95%) = 0,36-0,61).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Resultados:

```
Call:
glm(formula = event ~ group + famhist, family = "binomial", data = predimed)
```

```
Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.3169 -0.2948 -0.2864 -0.2643  2.6513
```

Coefficients:

```
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -2.9665     0.1090 -27.212  <2e-16 ***
groupMedDiet + Nuts  -0.3701     0.1600  -2.313   0.0207 *
groupMedDiet + V00  -0.2065     0.1519  -1.359   0.1740
famhistYes      -0.1480     0.1598  -0.926   0.3544
---

```

```
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
```

```
Null deviance: 2118.1 on 6323 degrees of freedom
Residual deviance: 2111.7 on 6320 degrees of freedom
AIC: 2119.7
```

```
Number of Fisher Scoring iterations: 6
```

Tabla 5: Análisis en función de los antecedentes familiares

```
              2.5 % 97.5 %
(Intercept)    0.05  0.04  0.06
groupMedDiet + Nuts  0.69  0.50  0.94
groupMedDiet + V00  0.81  0.60  1.10
famhistYes      0.86  0.62  1.17
```

Tabla 6: OR en función de los antecedentes familiares

Interpretación:

Los antecedentes familiares no muestran un efecto significativo a la hora de presentar complicaciones cardiovasculares (OR = 0,86, IC (95%) = 0,62-1,17).

DIABETES

Resultados:

```
Call:
glm(formula = event ~ group + diab, family = "binomial", data = predimed)
```

```
Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.3629 -0.3257 -0.2583 -0.2315  2.7429
```

```
Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -3.3833     0.1341 -25.234 < 2e-16 ***
groupMedDiet + Nuts  -0.3550     0.1604  -2.214  0.0269 *
groupMedDiet + VOO  -0.2225     0.1523  -1.461  0.1439
diabYes           0.6961     0.1338   5.204 1.95e-07 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

```
Null deviance: 2118.1 on 6323 degrees of freedom
Residual deviance: 2084.3 on 6320 degrees of freedom
AIC: 2092.3
```

Number of Fisher Scoring iterations: 6

Tabla 7: Análisis en función de la diabetes

		2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.03	0.03	0.04
groupMedDiet + Nuts	0.70	0.51	0.96
groupMedDiet + VOO	0.80	0.59	1.08
diabYes	2.01	1.55	2.62

Tabla 8: OR en función de la diabetes

Interpretación:

La presencia de diabetes tiene un efecto significativo sobre la aparición del suceso, en este caso padecer diabetes aumenta el riesgo de sufrir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares (OR = 2,01, IC (95%) = 1,55-2,62).

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

Objetivo: Verificar qué variables tienen un efecto sobre la aparición de sucesos.

Justificación: Para ello se realizan distintos modelos de regresión logística en los que se incluyen distintas variables y posteriormente se hace una comparación de los modelos para ver cuál es el más significativo. Por último, se analiza el modelo significativo para estimar el efecto de las variables que afectan en la aparición del evento mediante el cálculo de los OR.

Resultados:

```

Analysis of Deviance Table

Model 1: event ~ group + sex + age + smoke + diab + p14
Model 2: event ~ group + sex + age + smoke + diab + hyperchol + p14
Model 3: event ~ group + sex + age + smoke + htn + diab + hyperchol +
p14
Model 4: event ~ group + sex + age + smoke + htn + diab + hyperchol +
famhist + p14
Model 5: event ~ group + sex + age + smoke + htn + diab + hyperchol +
famhist + hormo + p14
Model 6: event ~ group + sex + age + smoke + waist + htn + diab + hyperchol +
famhist + hormo + p14
Model 7: event ~ group + sex + age + smoke + bmi + waist + htn + diab +
hyperchol + famhist + hormo + p14
  Resid. Df Resid. Dev Df Deviance Pr(>Chi)
1      5652      1769.4
2      5651      1764.6  1    4.7955  0.02853 *
3      5650      1759.7  1    4.9489  0.02611 *
4      5649      1758.7  1    0.9709  0.32446
5      5648      1757.4  1    1.3001  0.25420
6      5647      1757.3  1    0.1226  0.72622
7      5646      1757.1  1    0.1795  0.67184
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
  
```

Tabla 9: Comparación modelos según factores de riesgo

```

Call:
glm(formula = event ~ group + sex + age + smoke + htn + diab +
hyperchol + p14, family = "binomial", data = predimed)
  
```

```

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.8198 -0.3100 -0.2378 -0.1825  3.0287
  
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		2.5 %	97.5 %
(Intercept)	-7.27411	0.89588	-8.120	4.68e-16	***	0.00	0.00
groupMedDiet + Nuts	-0.41662	0.17397	-2.395	0.016628	*	0.66	0.47
groupMedDiet + VOO	-0.23026	0.16264	-1.416	0.156847		0.79	0.58
sexFemale	-0.56148	0.18456	-3.042	0.002348	**	0.57	0.40
age	0.07141	0.01146	6.229	4.68e-10	***	1.07	1.05
smokeCurrent	0.53736	0.22953	2.341	0.019223	*	1.71	1.08
smokeFormer	0.41986	0.19596	2.143	0.032146	*	1.52	1.04
htnYes	0.43334	0.20260	2.139	0.032441	*	1.54	1.05
diabYes	0.55388	0.15078	3.673	0.000239	***	1.74	1.30
hypercholYes	-0.33888	0.14670	-2.310	0.020887	*	0.71	0.54
p14	-0.10985	0.03509	-3.130	0.001747	**	0.90	0.84

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

```

Null deviance: 1885.9 on 5660 degrees of freedom
Residual deviance: 1759.7 on 5650 degrees of freedom
AIC: 1781.7
  
```

Number of Fisher Scoring iterations: 6

Tabla 11: OR modelo 3

Tabla 10: Modelo 3

Interpretación:

Se observa que el modelo que presenta una mejor predicción de las variables es el modelo 3 de la tabla (Tabla 9) en el cual todas las variables son significativas (Tabla 10) y se observa un efecto de la dieta rica en frutos secos (p-valor = 0,0166).

Al hacer el análisis de los odds ratio (Tabla 11) se observa que la dieta rica en frutos secos tiene efectos significativos cuando tenemos en cuenta los efectos de las otras variables. La edad (OR = 1,07, IC (95%) = 1,05-1,10), la diabetes (OR = 1,74, IC (95%) = 1,30-2,34) y el p14 (OR = 0,90, IC (95%) = 0,84-0,96) son significativos, de forma que una edad avanzada y la presencia de diabetes aumentan la probabilidad de sufrir problemas cardiovasculares, al contrario que la adherencia a la dieta que tiene un efecto protector.

Las mujeres tienen menos riesgo que los hombres de sufrir una enfermedad cardiovascular (OR = 0,57, IC (95%) = 0,40-0,82) y que el hecho de fumar hace tener un riesgo superior respecto los no fumadores (fumador actual → OR = 1,71, IC (95%) = 1,08-2,67; exfumador → OR = 1,52, IC (95%) = 1,04-2,24).

Para poder obtener una mejor comparación de los modelos y saber qué variables son significativas se calcula el AIC, ya que el modelo con menor AIC es el que mejor se ajusta. Estos valores se pueden observar en el siguiente data frame:

	mod	bic	aic	Resid..Df	Resid..Dev	Df	Deviance	Pr..Chi.
1	9	1847.191	1787.418	5652	1769.418	NA	NA	NA
2	8	1851.036	1784.623	5651	1764.623	1	4.7954907	0.02853433
3	7	1854.729	1781.674	5650	1759.674	1	4.9489033	0.02610722
4	6	1862.399	1782.703	5649	1758.703	1	0.9708750	0.32446206
5	5	1869.741	1783.403	5648	1757.403	1	1.3000605	0.25420218
6	4	1878.259	1785.280	5647	1757.280	1	0.1226135	0.72621703
7	3	1886.721	1787.101	5646	1757.101	1	0.1794616	0.67183631

Tabla 12: data frame anova, AIC

Como se puede observar el modelo con el menor AIC (AIC = 1781.674) es el modelo 3 (mod 7), por lo que coincide con el resultado de anova.

En el siguiente gráfico se observan las variables significativas para cada modelo y como aumenta el color oscuro del gris en función de la disminución del AIC.

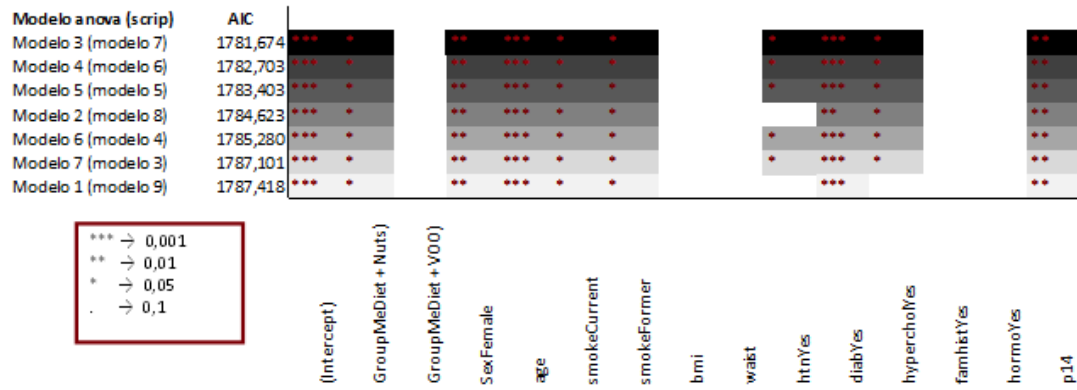


Gráfico 2: gráfico AIC

EFFECTO DE LA ADHERENCIA A LA DIETA

Objetivo: Evaluar si la adherencia a la dieta es un factor importante.

Justificación: Se calcula la probabilidad de obtener el suceso en función de la adherencia a la dieta. Para cualificar la adherencia se crean dos grupos baja (0-9) y alta (10-14). Además, se calcula el riesgo relativo.

Resultados:

```
-----Summary descriptives table by 'Adherencia'-----
```

	Baja N=4076	Alta N=2248	p.overall
AMI, stroke, or CV Death:			0.001
No	3888 (95.4%)	2184 (97.2%)	
Yes	188 (4.61%)	64 (2.85%)	

Tabla 13: Comparación adherencia

```
$data
  event
Adherencia  No Yes Total
Baja      3888 188 4076
Alta      2184  64 2248
Total     6072 252 6324

$measure
risk ratio with 95% C.I.
Adherencia estimate lower upper
Baja 1.0000000 NA NA
Alta 0.6172484 0.4670034 0.8158306

$P.value
two-sided
Adherencia midp.exact fisher.exact chi.square
Baja NA NA NA
Alta 0.0004509081 0.0005869691 0.0005915353

$correction
[1] FALSE

attr(,"method")
[1] "Unconditional MLE & normal approximation (Wald) CI"
```

Tabla 14: Riesgo relativo adherencia

Interpretación:

En la tabla (numero) se observa un efecto significativo de la adherencia a la dieta ya que a mayor adherencia hay un menor porcentaje de sufrir una enfermedad cardiovascular (97,2%, $p = 0,001$). Esta conclusión se obtiene también al observar el valor de riesgo relativo (RR = 0,62, IC (95%) = 0,47-0,82), del que se interpreta que una adherencia alta a la dieta Mediterránea protege de padecer problemas.

FACTORES QUE SE RELACIONAN CON LA ADHERENCIA A LA DIETA

Objetivo: Verificar qué variables tienen un efecto sobre la adherencia a la dieta.

Justificación: Para ello se realizan distintos modelos de regresión logística en los que se incluyen distintas variables y posteriormente se hace una comparación de los modelos para ver cuál es el más significativo. Por último, se analiza el modelo significativo para estimar el efecto de las variables que afectan en la aparición del evento mediante el cálculo de los OR.

Resultados:

```
Analysis of Deviance Table

Model 1: Adherencia ~ group + htn + diab
Model 2: Adherencia ~ group + sex + htn + diab
Model 3: Adherencia ~ group + sex + smoke + htn + diab
Model 4: Adherencia ~ group + age + sex + smoke + htn + diab
  Resid. Df Resid. Dev Df Deviance Pr(>Chi)
1      6319      8160.6
2      6318      8154.0  1    6.6254  0.01005 *
3      6316      8134.6  2   19.4168 6.077e-05 ***
4      6315      8133.3  1    1.2341  0.26661
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Tabla 15: Comparación modelos según adherencia

```
Call:
glm(formula = Adherencia ~ group + sex + htn + diab, family = "binomial",
     data = df4)
```

```
Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.1462 -0.9812 -0.8547  1.3646  1.6598
```

```
Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -0.46282    0.08951  -5.170 2.34e-07 ***
groupMedDiet + Nuts  0.38883    0.06611   5.882 4.05e-09 ***
groupMedDiet + VOO  0.34076    0.06570   5.186 2.14e-07 ***
sexFemale      -0.13879    0.05389  -2.576 0.01001 *
htnYes         -0.21729    0.07171  -3.030 0.00244 **
diabYes        -0.26791    0.05502  -4.869 1.12e-06 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
```

```
Null deviance: 8230.9 on 6323 degrees of freedom
Residual deviance: 8154.0 on 6318 degrees of freedom
AIC: 8166
```

```
Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

```

              (Intercept)      0.63  0.53  0.75
groupMedDiet + Nuts      1.48  1.30  1.68
groupMedDiet + VOO      1.41  1.24  1.60
sexFemale                0.87  0.78  0.97
htnYes                   0.80  0.70  0.93
diabYes                  0.76  0.69  0.85
```

Tabla 17: OR modelo 2

Tabla 16: Modelo 2

Interpretación:

Se observa que el modelo que presenta una mejor predicción de las variables es el modelo 3 de la tabla (Tabla 15), en el cual todas las variables son significativas (Tabla 16) y se observa un efecto de las dietas (control \rightarrow p-valor = $2.34e-07$; AOVE \rightarrow p-valor = $2.14e-07$; frutos secos \rightarrow p-valor = $4.05e-09$).

Al hacer el análisis de los odds ratio (Tabla 17) se observa que las dietas tienen efectos significativos cuando tenemos en cuenta los efectos de las otras variables, en el caso de las dietas suplementadas el efecto es mejorar la adherencia a la dieta (AOVE \rightarrow OR = 1,41, IC (95%) = 1,24-1,60; frutos secos \rightarrow OR = 1,48, IC (95%) = 1,30-1,62), en cambio el grupo control tiene el efecto contrario (OR = 0,63, IC (95%) = 0,53-0,75) .

El sexo femenino (OR = 0,87, IC (95%) = 0,78-0,97), la presencia de diabetes (OR = 0,76, IC (95%) = 0,69-0,85) y sufrir hipertensión (OR = 0,80, IC (95%) = 0,70-0,93) también son significativos, aunque el sexo (p-valor = 0,01) es menos significativo que la hipertensión (p-valor = 0,002) y esta que la diabetes (p-valor = $1.12e-06$). Todas ellas presentan el efecto de empeorar la adherencia a la dieta.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Objetivo: Observar cuánto tiempo transcurre hasta que se presenta el suceso, en este caso la aparición de una enfermedad cardiovascular.

Justificación: Se realiza un análisis de supervivencia porque este nos permite estimar una función que permita establecer la evolución de la probabilidad del suceso en función del tiempo y establecer factores de riesgo respecto a un mejor o peor pronóstico de supervivencia.

Resultados:

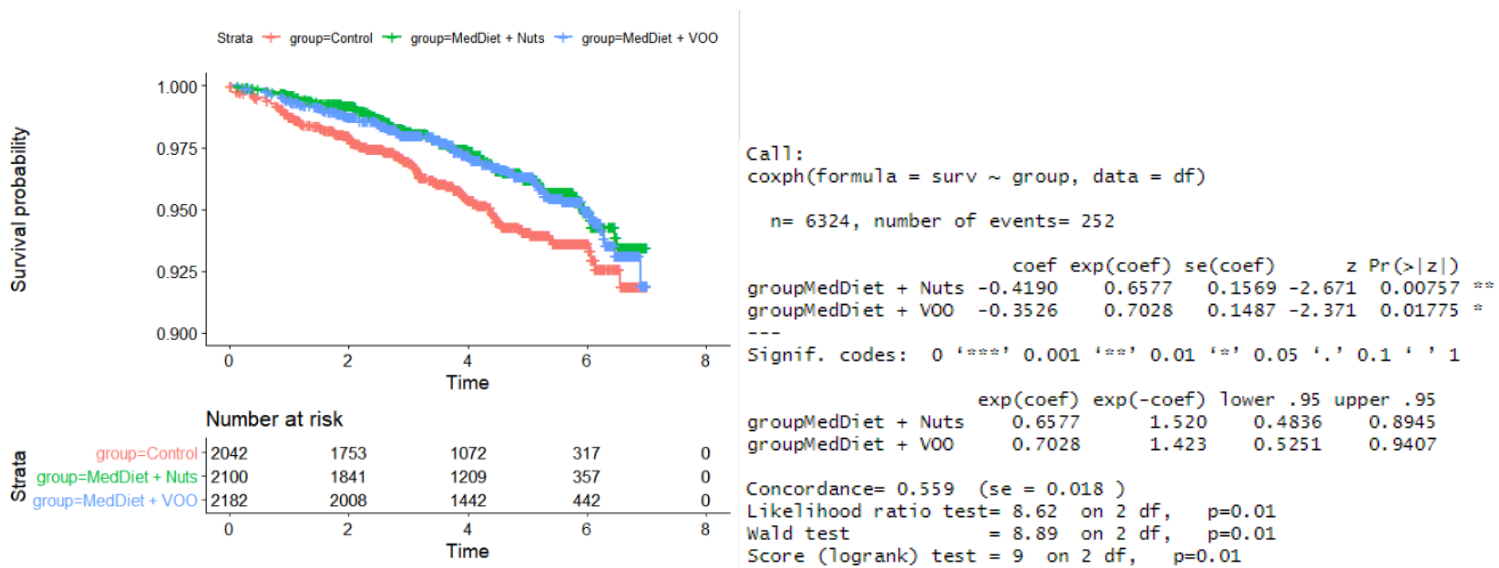


Gráfico 3: análisis de supervivencia en función de las dietas

Gráfico 4: Resultados COX

Interpretación:

En la gráfica se puede observar cómo tanto la dieta rica en frutos secos y la dieta rica en AOVE protegen sobre la aparición de problemas cardiovasculares en comparación con la dieta control. Entre las dos dietas (nueces y AOVE) no se observan grandes diferencias. Aunque a los 6 años se observa un descenso de la supervivencia en el grupo con dieta rica en AOVE.

Ambas dietas son significativas y reducen el riesgo de padecer la enfermedad (Nueces → IC 95% = 0,48-0,89; AOVE → IC 95% = 0,53-0,94). Aunque la dieta suplementada con nueces (p-valor = 0,0076) es más significativa que la suplementada con AOVE (p-valor = 0,018).

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CON MODELO SIGNIFICATIVO

Objetivo: Observar que variables afectan al tiempo que transcurre hasta que se presenta el suceso, en este caso la aparición de una enfermedad cardiovascular. También se analiza cómo afecta cada variable.

Justificación: Se realiza un análisis de supervivencia porque este nos permite estimar una función que permita establecer la evolución de la probabilidad del suceso en función del tiempo y establecer factores de riesgo respecto a un mejor o peor pronóstico de supervivencia.

Resultados:

Se han realizado subgrupos con distintos rangos en las variables edad y p14 (adherencia a la dieta).

```
Call:
coxph(formula = surv ~ group + sex + edad + smoke + diab + Adherencia,
      data = df4)

n= 6324, number of events= 252

      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
groupMedDiet + Nuts -0.3915  0.6761  0.1578 -2.480 0.013141 **
groupMedDiet + V00  -0.3241  0.7232  0.1493 -2.170 0.029993 **
sexFemale           -0.4486  0.6385  0.1702 -2.636 0.008394 ***
edad58-67           0.4443  1.5594  0.3715  1.196 0.231751
edad68-77           1.0037  2.7283  0.3694  2.717 0.006591 ***
edad78-88           1.5586  4.7524  0.4077  3.823 0.000132 ****
smokeCurrent        0.6280  1.8739  0.2044  3.072 0.002126 **
smokeFormer         0.4972  1.6442  0.1782  2.790 0.005264 **
diabYes              1.6971  1.6971  0.1330  3.977 6.98e-05 ****
AdherenciaAlta     -0.4906  0.6122  0.1458 -3.364 0.000767 ****
---
Signif. codes:  0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
groupMedDiet + Nuts  0.6761  1.4791  0.4962  0.9212
groupMedDiet + V00  0.7232  1.3827  0.5397  0.9691
sexFemale           0.6385  1.5661  0.4574  0.8913
edad58-67           1.5594  0.6413  0.7529  3.2298
edad68-77           2.7283  0.3665  1.3226  5.6281
edad78-88           4.7524  0.2104  2.1372 10.5678
smokeCurrent        1.8739  0.5336  1.2553  2.7975
smokeFormer         1.6442  0.6082  1.1595  2.3315
diabYes              1.6971  0.5893  1.3077  2.2024
AdherenciaAlta     0.6122  1.6334  0.4600  0.8148

Concordance= 0.69 (se = 0.016 )
Likelihood ratio test= 117.2 on 10 df,  p=<2e-16
Wald test              = 116.3 on 10 df,  p=<2e-16
Score (logrank) test = 121.8 on 10 df,  p=<2e-16
```

Tabla 18: Análisis de supervivencia con modelos significativos

Interpretación:

Las variables más significativas son la edad avanzada (p-valor = 0,0001, IC 95% = 2,1-10,6), ser diabético (p-valor = 6.98e-05, IC 95% = 1,3-2,2) y una alta adherencia a la dieta (p-valor < 0,0001, IC 95% = 0,5-0,8). Las variables que protegen sobre la aparición de problemas cardiovasculares son el sexo femenino (Hazard ratio = 0,64, IC 95% = 0,46-0,89) y una alta adherencia a la dieta (Hazard ratio = 0,61, IC 95% = 0,46-0,81). En cambio, las que hacen que se presente antes el evento son el hecho de ser fumador o haberlo sido (fumador actual → Hazard ratio = 1,87, IC 95% = 1,26-2,80; exfumador → Hazard ratio = 1,64, IC 95% = 1,16-2,33), ser diabético (Hazard ratio = 1,70, IC 95% = 1,31-2,20) y una edad mayor de 67 años (68-77 → Hazard ratio = 2,73, IC 95% = 1,32-5,63 → Hazard ratio = 4,75, IC 95% = 2,14-10,57). En cuanto a las dietas, ambas protegen sobre la aparición de enfermedades cardiovasculares, pero no existen grandes diferencias entre ellas (Nueces → Hazard ratio = 0,68, IC 95% = 0,50-0,92; AOVE → Hazard ratio = 0,72, IC 95% = 0,54-0,97).

A continuación, se puede observar la representación gráfica de lo comentado anteriormente.

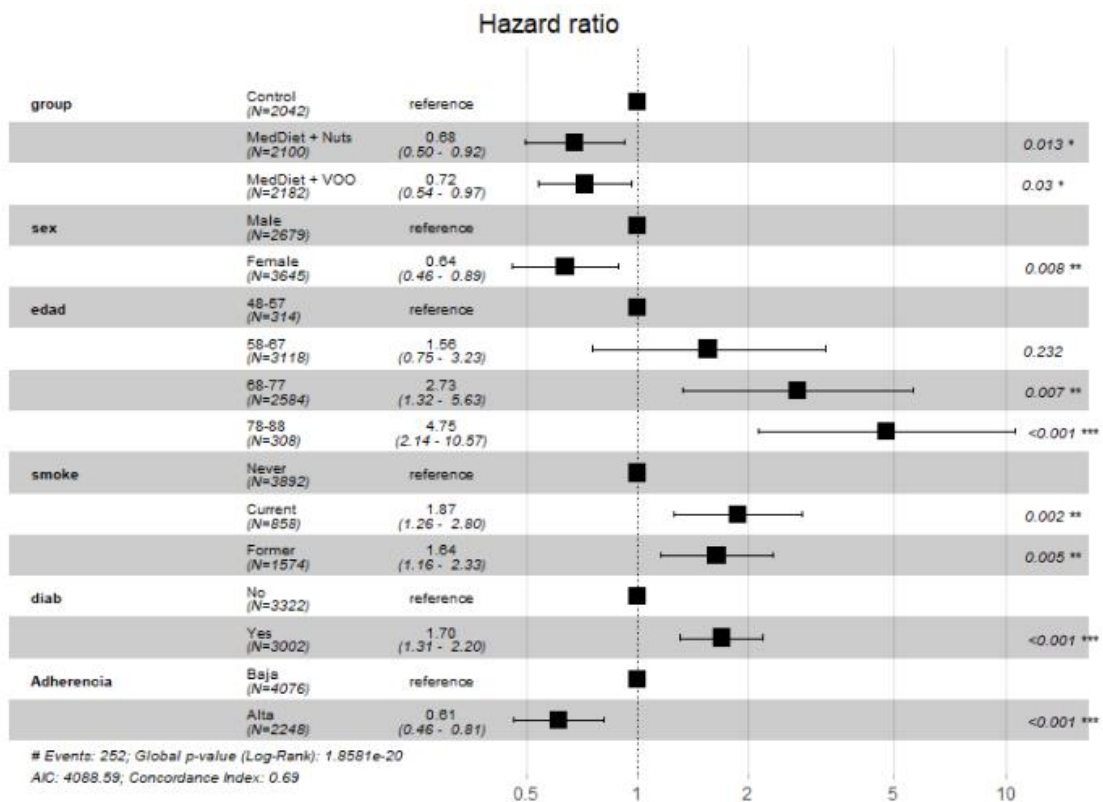


Gráfico 5: Hazard ratio

ANÁLISIS SUPERVIVENCIA CON VARIABLES AJUSTADAS

Objetivo: Observar el efecto de cada variable en la aparición de los sucesos a igualdad del resto de variables

Justificación: Se realiza un análisis de supervivencia ajustado porque este permite estimar la evolución de la probabilidad del suceso en función del tiempo y de cada variable.

VARIABLE GRUPO

Resultados:

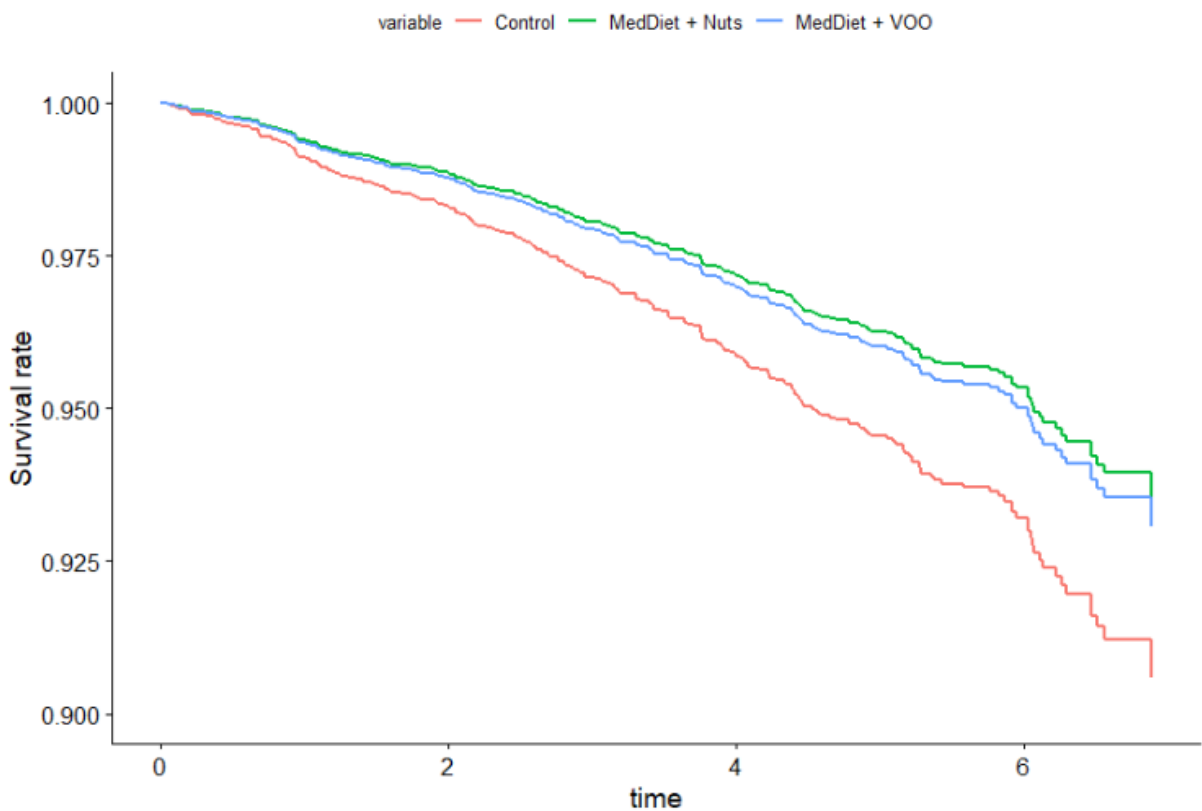


Gráfico 6: Análisis de supervivencia según el grupo

Interpretación:

En cuanto al grupo, ajustando los datos en función de las demás variables, se observa que las dietas suplementadas (AOVE, Nueces) protegen sobre la aparición de problemas cardiovasculares en comparación con la dieta control. Entre las dos dietas (nueces y AOVE) no se observan grandes diferencias.

VARIABLE SEXO

Resultados:

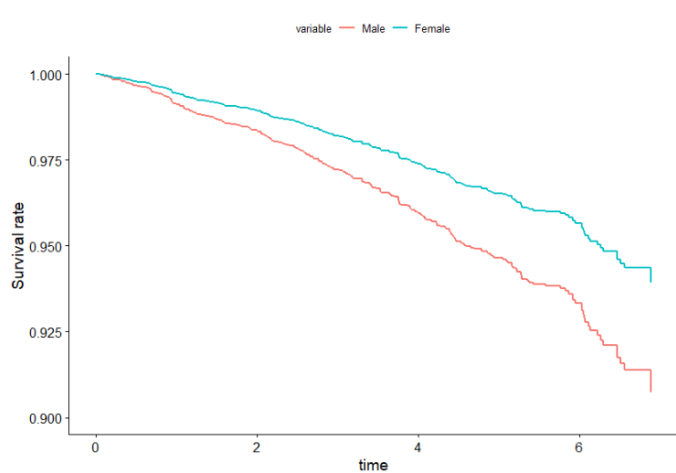


Gráfico 7: Análisis de supervivencia según el sexo

Interpretación:

En cuanto al sexo, ajustando los datos en función de las demás variables, se observa que el hecho de ser mujer protege sobre la aparición de problemas cardiovasculares.

VARIABLE EDAD

Resultados:

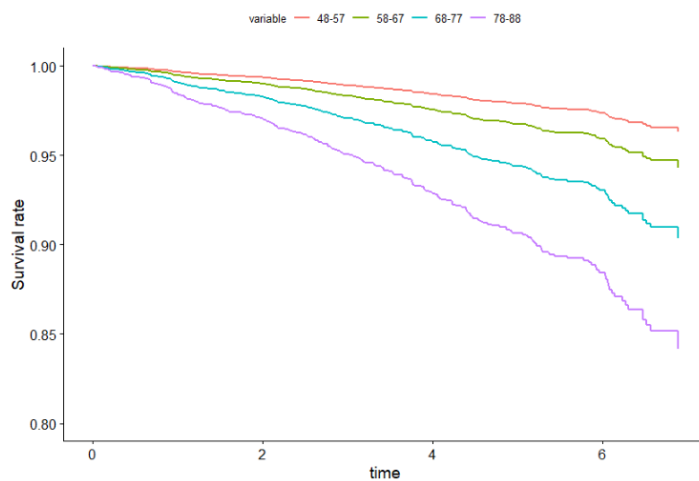


Gráfico 8: Análisis de supervivencia según la edad

Interpretación:

En cuanto a la edad, ajustando los datos en función de las demás variables, se observa que el hecho de ser más joven protege sobre la aparición de problemas cardiovasculares.

VARIABLE HÁBITO DE FUMAR

Resultados:

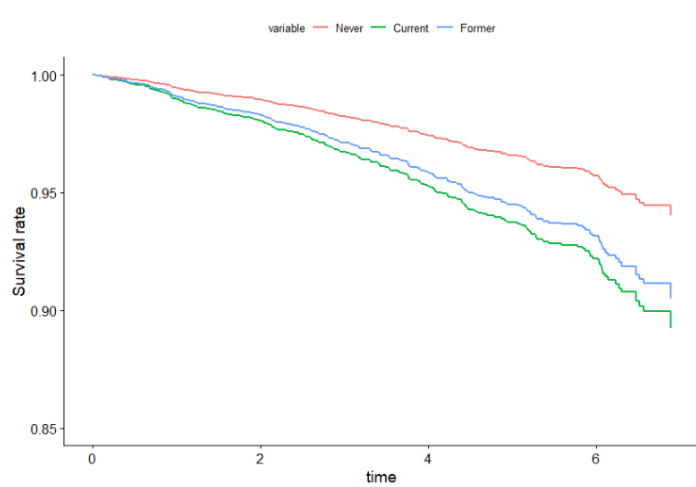


Gráfico 9: Análisis de supervivencia según el hábito de fumar

Interpretación:

En cuanto al hábito de fumar, ajustando los datos en función de las demás variables, se observa que el hecho de no haber fumado nunca protege sobre la aparición de problemas cardiovasculares.

VARIABLE DIABETES

Resultados:

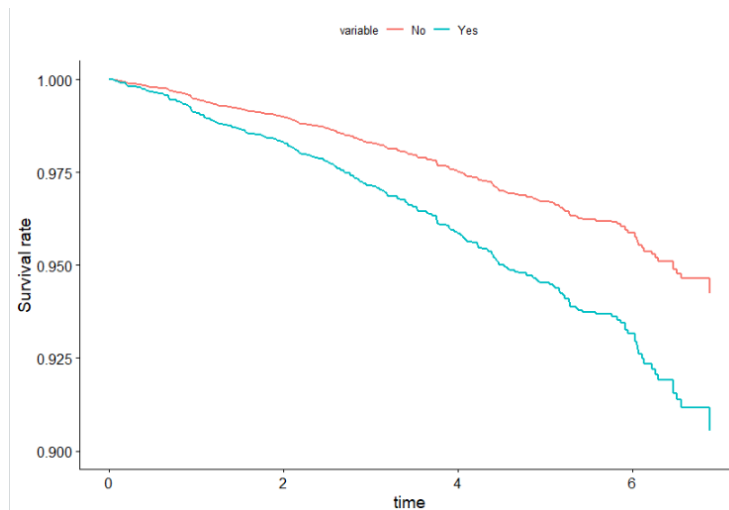


Gráfico 10: Análisis de supervivencia según la diabetes

Interpretación:

En cuanto a la diabetes, ajustando los datos en función de las demás variables, se observa que el hecho de no ser diabético protege sobre la aparición de problemas cardiovasculares.

VARIABLE ADHERENCIA A LA DIETA

Resultados:

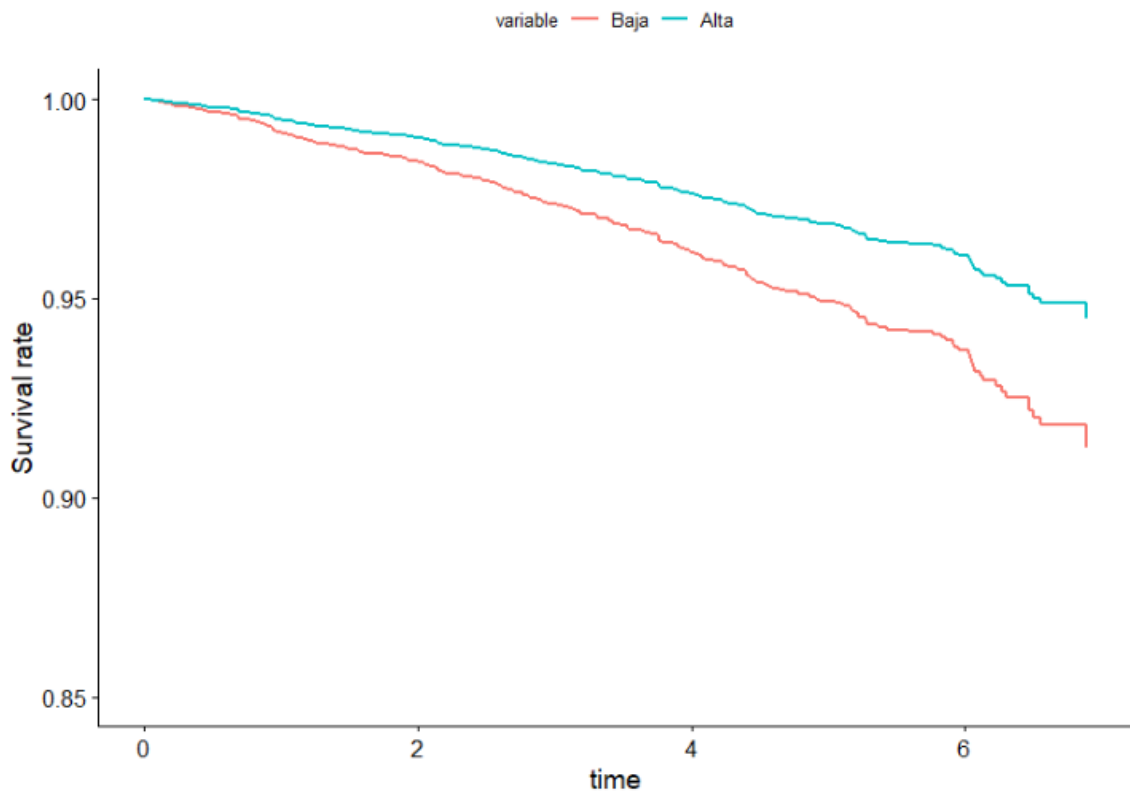


Gráfico 11: Análisis de supervivencia según la adherencia a la dieta

Interpretación:

En cuanto a la adherencia a la dieta, ajustando los datos en función de las demás variables, se observa que el hecho de adherirse mejor a la dieta (adherencia alta) protege sobre la aparición de problemas cardiovasculares.

DISCUSIÓN

Tras la eliminación de 1588 participantes que no cumplían los requisitos de aleatorización. Los datos analizados en el estudio en comparación con los datos que se analizan en el trabajo no son exactamente los mismos ya que en el estudio se analizan 7447 participantes, 96 de los cuales presentan el evento en el grupo suplementado con AOVE (3,8%), 83 en el grupo suplementado con frutos secos (3,4%) y 109 en el grupo control (4,4%). En cambio, en el trabajo se encuentran 6324 participantes, 85 de ellos presentan problemas cardiovasculares graves en el grupo suplementado con AOVE (3,9%), 70 en el grupo suplementado con frutos secos (3,33%) y 97 en el grupo control (4,75%).

Estas diferencias no son muy grandes, ya que los porcentajes son similares, pero pueden causar diferencias en el resto de los análisis.

En cuanto a los Hazard ratio también se observa que en el grupo suplementado con AOVE este valor en el estudio es de 0,70 IC 95% (0,53-0,92) frente a un valor de 0,72 IC 95% (0,54-0,97), en el grupo suplementado con nueces el valor en el estudio es de 0,70 IC 95% (0,53-0,94) frente a un valor de 0,67 IC 95% (0,50-0,92), ambos resultados comparados con la dieta control. Como se puede apreciar, estos resultados son similares en ambos estudios al igual que ocurría con las probabilidades.

En ambos estudios se llega a la conclusión de que la dieta Mediterránea suplementada previene sobre la aparición de eventos cardiovasculares.

CONCLUSIÓN

Entre los factores que se relacionan con la aparición de problemas cardiovasculares, el principal factor que se estudia en el trabajo es el tipo de dieta. Se observa que la dieta mediterránea suplementada con nueces, tiene un efecto protector frente a la aparición de problemas cardiovasculares. Ocurre lo mismo con la dieta suplementada con aceite de oliva, pero en este caso los resultados no son significativos. Se ha visto que muchos otros factores pueden estar influenciando el efecto de las dietas, como son la edad, el sexo, ser diabético, ser fumador, la adherencia a la dieta y la hipercolesterolemia.

Como se está estudiando el efecto de las dietas y la adherencia a las mismas es un factor importante, se estudia este y los factores que afectan al mismo. En primer lugar, se observa que adherirse a la dieta (adherencia alta) proporciona un papel protector frente a la aparición de problemas cardiovasculares. También se llega a la conclusión de que el índice cintura/altura es un factor que afecta a esta adherencia.

Gracias al análisis de supervivencia se ha podido estudiar cuales son los factores que protegen sobre la aparición de problemas cardiovasculares y cuáles son los que hacen que se presente antes el evento. Podemos concluir que aquellos que mejoran la supervivencia (efecto protector) son el sexo femenino y el hecho de adherirse mejor a la dieta (adherencia alta). En cambio, los que hacen que se presente antes el evento son el hecho de ser fumador o haberlo sido, ser diabético y la edad avanzada.

En la discusión se puede observar que los resultados que se han obtenido en este trabajo son similares a los que se obtuvieron en el estudio y que ambos llegan a la conclusión de que una dieta Mediterránea suplementada previene sobre la aparición de complicaciones cardiovasculares.

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(25):1–14.