



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Título:

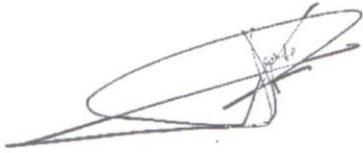
**EFFECTOS DE UNA DIETA MEDITERRANEA
SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA
CON LA SALUD EN PACIENTES DE ALTO
RIESGO CARDIOVASCULAR: RESULTADOS DEL
PREDIMED-SEVILLA.**

D. José Lapetra Peralta, D. Manuel Ortega Calvo, Doctores en Medicina y Médicos de Familia del distrito sanitario Atención Primaria Sevilla, y **D. Miguel Ángel Muniáin Ezcurra,** Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis titulada **"EFECTOS DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR: RESULTADOS DEL PREDIMED SEVILLA"** ha sido elaborada por Dña. Yolanda Corchado Albalat bajo la dirección de los abajo firmantes, reuniendo todos los requisitos pertinentes para su presentación y lectura, a fin de optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, se firma en Sevilla, a 4 de Octubre de 2015



Fdo. Dr. José Lapetra Peralta



Fdo. Dr. Manuel Ortega Calvo



Tutor: Fdo. Dr. Miguel Ángel Muniáin Ezcurra

A mis padres, Antonio y Francisca a quienes debo todo lo que soy

A mis hijos Miriam y Javier por su amor y apoyo incondicional

A César, pilar en mi vida, por estar ahí, por su amor y paciencia

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Manuel Ortega Calvo, Médico de Familia e Investigador Colaborador de PREDIMED por su amistad, entrega, esfuerzo, dedicación y dirección de esta tesis tanto de forma verbal como virtual. Gracias por haber hecho posible la realización de este trabajo, estaré siempre agradecida.

Al Dr. José Lapetra Peralta, Médico de Familia e Investigador Principal del Grupo Al-Ándalus (ISCIII), por sus consejos, rigor científico y orientación en la realización de esta tesis doctoral.

Al Prof. Dr. D. Miguel Ángel Muniaín Ezcurra, Investigador y Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, que ha realizado la tutorización del doctorado, por su disponibilidad, atención y cordialidad en todo momento.

A D. Juan Manuel Praena Fernández, Estadístico de FISEVI (Unidad de Metodología) por los análisis realizados a nuestros datos con el programa SPSS.

Al Profesor Dr., D. Rafael Pino Mejías, Catedrático del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Sevilla por sus análisis en las fases iniciales de esta Tesis Doctoral

A Lidia Mellado, Marta Leal y Elena Martínez, enfermeras del estudio, por todo el trabajo realizado, por su exquisita organización en la aplicación del cuestionario SF 36 a los pacientes del EC PREDIMED.

A mi amiga Maria Angeles Romero, por sus ánimos en seguir adelante y su disponibilidad en todo momento para ayudarme en las gestiones administrativas.

A Miriam Salvatierra, mi hija y amiga, por su ayuda y apoyo constante.

A todos aquellos que de un modo u otro han estado apoyándome en este tiempo, muchas gracias

...

*4:4 Tus palabras sostuvieron al que tropezaba
y has robustecido las rodillas vacilantes.*

Libro de Job.

Antiguo Testamento.

*Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a
entender*

Marie Curie

FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado por el **Instituto de Salud Carlos III** (Red Temática de Investigación Cooperativa G03/140 “Nutrición y Enfermedad Cardiovascular” y Proyectos PI05-2584 y PI07-1138), por la **Consejería de Salud de la Junta de Andalucía** (Proyectos PI-0105/2007 y AC-0037/2007) y por el **Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición** (CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España).

El aceite de oliva virgen extra y los frutos secos fueron donados, sin coste alguno para los pacientes, por la Fundación del Patrimonio Comunal Olivarero, Borges S.A., la Morella Nuts S.A., y California Walnut Commission.



Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea



ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de la varianza de un factor.

AOVE: Aceite de oliva virgen.

ARA II: Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II

CIBER: Centro de Investigación Biomédica en Red

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

DBG: Dieta baja en grasas.

DTM: Dieta Mediterránea.

DT2: diabetes tipo II

Des. Tip.: Desviación típica

EC: Diseño epidemiológico de tipo experimental también denominado ensayo clínico.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

F: Valor del estadístico F de la ANOVA.

FC: Frecuencia Cardíaca

FS: Frutos secos.

HDL: Lipoproteína de Alta Densidad

HTA: Hipertensión Arterial

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MDS: Puntuación para Dieta Mediterránea (Mediterranean Diet Score).

PA: Presión Arterial

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAS: Presión Arterial Sistólica

SF 36 : Cuestionario de CVRS empleado en esta Tesis Doctoral.

GLOSARIOS DE TÉRMINOS EMPLEADOS

Efecto suelo: Porcentaje de pacientes que presentan los valores mínimos de cada dimensión.

Efecto techo: Porcentaje de pacientes que presentan los valores máximos de cada dimensión.

Epigenómica: Se aplica al estudio de las complejas modificaciones que experimenta la cromatina tanto en su modificación química como en los cambios topológicos condicionados por efectos internos y ambientales. El epigenoma incluye las marcas de metilación en el ADN (metilación de citosinas), además de la modificación de ciertos residuos de aminoácidos de las histonas como la acetilación, la metilación, la fosforilación entre otras, que están involucradas en el control celular específico de la expresión de genes.

Esfericidad de Mauchly: Se refiere a la condición en la que las varianzas de las diferencias entre todos los pares posibles de los grupos sean iguales. La violación de esfericidad se produce cuando no se da el caso de que las varianzas de las diferencias entre todas las combinaciones de los grupos sean iguales.

Genómica: Es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas. Es una de las áreas más vanguardistas de la biología. La genómica usa conocimientos derivados de distintas ciencias como la biología molecular, la bioquímica, la informática, la estadística y la física.

Lipidómica: Está dedicada al estudio y caracterización del conjunto de los lípidos celulares, las moléculas con las que interactúan y sus funciones en el organismo. Los avances en una modalidad de la espectrometría de masas conocida como nano-ESI-MS/MS, combinados con técnicas de separación

establecidas, permiten hoy día una fiable y sensible detección de una gran variedad de especies lipídicas en muestras mínimas, es decir, el estudio del perfil de sus metabolitos de molécula pequeña. El metaboloma representa la colección de todos los metabolitos en una célula, tejido, órgano u organismo que son producto de los procesos celulares.

Ómicas: En biomedicina, las "ómicas" engloban a todas aquellas disciplinas, tecnologías y áreas de investigación que estudian el conjunto o la totalidad de un sistema biológico.

El término "ómica" es un sufijo de nuevo cuño que se adjunta a un término para definir un sistema biológico, entendiendo por sistema un todo o parte funcional de un organismo.

Proteómica: Es el estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función. Las proteínas son partes vitales de los organismos vivos, ya que son los componentes principales de las rutas metabólicas de las células. El término proteómica fue acuñado en 1997 como una analogía con genómica, el estudio de los genes. La palabra "proteoma" es la fusión de "proteína" y "genoma", y fue acuñada por Marc Wilkins en 1994, mientras trabajaba en ese concepto como estudiante de doctorado. El proteoma es la dotación completa de proteínas, incluyendo las modificaciones hechas a un conjunto particular de proteínas, producidas por un organismo o sistema.

Transcriptómica: Estudia y compara transcriptomas, es decir, los conjuntos de ARN mensajeros o transcritos presentes en una célula, tejido u organismo. Como los proteomas, los transcriptomas son muy variables, ya que muestran qué genes se están expresando en un momento dado.

Metabolómica: Es el estudio científico de los procesos químicos que involucran metabolitos. Específicamente, la metabolómica es el estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares específicos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. Generalidades.....	26
1.2. Calidad de Vida Relacionada con la Salud.....	28
1.3. Características de las medidas de Calidad de Vida relacionada con la salud.....	32
1.3.1. Las medidas de CVRS deben ser.....	32
1.3.2. Validez de un cuestionario.....	32
1.3.3. Fiabilidad de un cuestionario.....	34
1.3.4. Sensibilidad al cambio.....	37
1.4. Cuestionario SF36.....	38
1.4.1. Descripción de las dimensiones del cuestionario SF-36.....	38
1.4.2. Efecto techo y efecto suelo.....	42
1.5 Dieta Mediterránea.....	43
1.5.1. Nutrigenómica, Dieta Mediterránea y Enfermedad Cardiovascular.....	46
2. HIPÓTESIS.....	49
3. OBJETIVOS.....	51
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	52
4.1. Diseño.....	53
4.2. Sujetos de estudio.....	53
4.3. Tamaño muestral.....	55
4.4. Variables.....	55

4.5. Intervención.....	55
4.6. Recogida de datos	57
4.7 Análisis de datos.....	58
4.7.1 Etapas del análisis.....	59
5. RESULTADOS.....	61
5.1. Característica de la muestra	
5.1.1 Estadística descriptiva.....	64
Grado de adherencia a dieta mediterránea.....	65
5.2. Resultados de Calidad de Vida relacionada con la salud	
Optimizando el tamaño. N=352, Tiempo de observación	
1 año.....	70
5.3. Estadística inferencial de variables descriptivas para un	
Tamaño muestral óptimo (N=352).....	99
5.4. Resultados de Calidad de Vida relacionada con la salud	
optimizando el tiempo de observación 8 dimensiones	
N=191 con registros completos; tiempo de observación	
4 años.....	104
5.4.1. Función Física.....	105
5.4.2. Función Social.....	115
5.4.3. Rol Físico.....	126
5.4.4. Rol Emocional.....	132
5.4.5. Salud mental.....	138
5.4.6. Vitalidad.....	144
5.4.7. Dolor Corporal.....	150
5.4.8. Percepción de la salud.....	156

5.5. Resultados de Calidad de Vida relacionada con la salud optimizando el tiempo de observación: 2 componentes estandarizados (Físico y Mental) N=191.....	162
5.5.1. Componente Físico.....	163
5.5.2. Componente Mental.....	174
5.6. Resultados de los análisis de la Varianza de un Factor de cada una de las dimensiones del cuestionario SF-36 sin optimizar por tamaño muestral o tiempo.....	181
5.7. Resultado del análisis no paramétrico del punto 6, en donde el tamaño muestral es el menor (N=111)	
Prueba de Kruskal-Wallis.....	192
6. DISCUSIÓN	
6.1. Prevención con dieta mediterránea.....	198
6.2. Biomarcadores.....	200
6.3. Biomarcadores de la dieta en combinación con	
Cuestionarios.....	201
6.4. Nuestros resultados de Calidad de Vida relacionada con la	
Salud.....	201
6.5. Comentarios finales.....	214
7. CONCLUSIONES.....	217
8. ANEXOS.....	218
9. BIBLIOGRAFÍA.....	225

Índice de Figuras

Figura nº 1. Comparación global de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes y la Población Española.....81

Figura nº 2. Comparación por el sexo masculino de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes y la Población Española.....82

Figura nº 3. Comparación por el sexo femenino de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes y la Población Española.....83

Figura nº 4. Comparación por el sexo masculino (55-64 años) de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes del Ensayo Clínico la Población Española.84

Figura nº 5. Comparación por el sexo femenino (55-64 años) de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española.....85

Figura nº 6. Comparación por el sexo masculino (65-74 años) de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española.....86

Figura nº 7. Comparación por el sexo femenino (65-74 años) de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española.....87

Figura nº 8. Comparación por el sexo masculino (≥ 75 años) de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española.....88

Figura nº 9. Comparación por el sexo femenino (≥ 75 años) de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española.....89

Figura nº 10. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes adscritos al brazo de aceite de oliva y la Población Española.....	90
Figura nº 11. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes adscritos al brazo de frutos secos y la Población Española.....	91
Figura nº 12. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes adscritos al brazo de Dieta Baja en Grasas y la Población Española.....	92
Figura nº 13. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 en la primera visita a los pacientes adscritos al Ensayo Clínico.....	93
Figura nº 14. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 en la segunda visita a los pacientes adscritos al Ensayo Clínico.....	94
Figura nº 15. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 en la tercera visita a los pacientes adscritos al Ensayo Clínico.....	95
Figura nº 15 bis. Comportamiento de los dos componentes estandarizados (físico y mental) del cuestionario SF-36 en el primer año de desarrollo del EC.....	96
Figura nº 16.- Diagramas de cajas (“box and whiskers”) de la variable edad de los tres brazos del Ensayo Clínico. Resultados de ANOVA de un factor.	100
Figura nº 17 : Evolucion gráfica resultados de la dimension Función Física en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....	114
Figura nº 18 : Evolucion gráfica resultados de la dimension Función Social en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....	125

Figura nº 19 : Resultados de la dimension Rol Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....131

Figura nº 20 : Resultados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....137

Figura nº 21 : Resultados de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....143

Figura nº 22 : Evolucion gráfica resultados de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....149

Figura nº 23 : Resultados de la dimension Dolor Corporal en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....155

Figura nº 24 : Resultados de la dimension Percepción de Salud en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....161

Figura nº 25 : Evolucion gráfica resultados del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....173

Figura nº 26 : Evolucion gráfica resultados del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....180

Índice de Tablas

Tabla nº 1: Número de integrantes de cada uno de los tres grupos del Ensayo Clínico PREDIMED en el nodo Sevilla.....	64
Tabla nº 2: Distribución por sexo de los tres grupos en conjunto del Ensayo Clínico PREDIMED en el nodo Sevilla.....	65
Tabla nº3: Adherencia a dieta mediterránea basal, anual y final (3 años) según la encuesta de 14 puntos.....	66
Tabla nº 4: Características clínico-biológicas globales.....	67
Tabla nº 5: Distribución de frecuencias de antecedentes clínicos en la muestra.....	68
Tabla nº 6: Antecedentes Farmacológicos en la muestra.....	69
Tabla nº 7. Datos globales de los ítems del SF-36 en la Primera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	71
Tabla nº 8. Datos para el sexo masculino de los ítems del SF-36 en la Primera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	72
Tabla nº 9. Datos para el sexo femenino de los ítems del SF-36 en la Primera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	73
Tabla nº 10. Datos globales de los ítems del SF-36 en la Segunda Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	74

Tabla nº 11. Datos para el sexo masculino de los ítems del SF-36 en la Segunda Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	75
Tabla nº 12. Datos para el sexo femenino de los ítems del SF-36 en la Segunda Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	76
Tabla nº 13: Datos globales de los ítems del SF-36 en la Tercera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	77
Tabla nº 14. Datos para el sexo masculino de los ítems del SF-36 en la Tercera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	78
Tabla nº 15. Datos para el sexo femenino de los ítems del SF-36 en la Tercera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.....	79
Tabla nº 16 A y B. Datos de la Población Española de referencia.....	80
Tabla 17: Puntos de observación, desarrollo del Ensayo Clínico PREDIMED en el nodo Sevilla y tamaño muestral.....	98
Tabla nº 18. Distribución por sexo en la muestra y comparación mediante Chi cuadrado de Pearson.....	100
Tabla 19. Anova en tamaño muestral óptimo N=352.....	101
Tabla 20: Resultados de la ANOVA de un factor.....	102
Tabla nº21: Distribución de tamaños muestrales de los tres grupos de intervención en fase de análisis: optimización de tiempo.....	106
Tabla nº 22 : Resultados descriptivos de la dimension Función Física en fase de análisis: optimización de tiempo.....	107

Tabla nº 23: Contrastes multivariados de la dimension Función Física..	108
Tabla nº 24 : Prueba de esfericidad de Mauchy.....	109
Tabla nº 25 : Efectos intra-sujetos. Función Física.....	110
Tabla nº 26 : Contrastes intra-sujetos. Función Física.....	111
Tabla nº 27 : Resultados de la dimension Función Física en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).....	112
Tabla nº 28: Comparación por pares. Función Física.....	113
Tabla nº 29: Resultados descriptivos de la dimension Función Social en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....	116
Tabla nº 30 : Contrastes multivariados de la dimension Función Social.....	117
Tabla nº 31: Prueba de esfericidad de Mauchly.....	118
Tabla nº 32 : Efectos intra-sujetos.Función Social.....	119
Tabla nº 33 : Contrastes intra-sujetos. Función Social.....	120
Tabla nº 34 : Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).....	121
Tabla nº 35: Efecto tiempo. Función Social.....	122

Tabla nº 36: Comparación por pares. Función Social.....	123
Tabla nº 37: Resultados de la dimension Función Social en esta fase de análisis. Comparaciones Múltiples - Bonferroni	124
Tabla nº 38 : Resultados descriptivos de la dimension Rol Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).....	127
Tabla nº 39 : Contrastes multivariados de la dimension Rol Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....	128
Tabla nº 40 : Resultados de la dimension Rol Físico, en fase de análisis (optimización de tiempo). Contraste de varianzas.....	129
Tabla nº 41 : Resultados de la dimension Rol en fase de análisis (optimización de tiempo).....	130
Tabla nº 42 : Resultados descriptivos de la dimension Rol Emocional en fase de análisis (optimización de tiempo).....	133
Tabla nº43: Contrastes multivariados de la dimension Rol Emocional en fase de análisis (optimización de tiempo).....	134
Tabla nº 44 : Resultados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).....	135
Tabla nº 45 : Resultados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis. Contraste Intersujetos (optimización de tiempo).....	136
Tabla nº 46 : Resultados descriptivos de la dimension Salud Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....	139

Tabla nº 47 : Contrastes multivariados de la dimension Salud Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....	140
Tabla nº 48 : Resultados de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).....	141
Tabla nº 49 : Resultados de la dimension Salud Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....	142
Tabla nº 50 : Resultados descriptivos de la dimension Vitalidad en fase de análisis (optimización de tiempo).....	145
Tabla nº 51 : Resultados de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).....	146
Tabla nº 52 : Resultados de la dimension Vitalidad en fase de análisis (optimización de tiempo).....	147
Tabla nº 53: Contrastes multivariados de la dimension Vitalidad en fase de análisis (optimización de tiempo).....	148
Tabla nº 54 : Resultados descriptivos de la dimension Dolor Corporal en fase de análisis (optimización de tiempo).....	151
Tabla nº 55 : Resultados de la dimension Dolor Corporal en fase de análisis (optimización de tiempo).....	152
Tabla nº 56 : Contrastes multivariados de la dimension Dolor Corporal en fase de análisis (optimización de tiempo).....	153

Tabla nº 57 : Resultados de la dimension Dolor Corporal en fase de análisis (optimización de tiempo).....	154
Tabla nº 58 : Resultados descriptivos de la dimension Percepción de Salud en fase de análisis (optimización de tiempo).....	157
Tabla nº 59 : Resultados de la dimension Percepción de Salud en fase de análisis (optimización de tiempo).....	158
Tabla nº 60 : Contrastes multivariados de la dimension Percepción de Salud en fase de análisis (optimización de tiempo).....	159
Tabla nº 61 : Resultados de la dimension Percepción de Salud en fase de análisis. Contraste Intersujetos (optimización de tiempo).....	160
Tabla nº 62 : Resultados descriptivos del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....	164
Tabla nº 63 : Contrastes multivariados del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....	165
Tabla nº 64 : Prueba de esfericidad de Mauchly.....	166
Tabla nº 65 : Efectos intra-sujetos, componente Físico.....	166
Tabla nº 66 : Resultados de los contrastes intrasujetos del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....	168
Tabla nº 67 : Resultados de los contrastes de varianzas del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....	169

Tabla nº 68: Resultados de los contrastes intersujetos de varianzas del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....170

Tabla nº 69 : Resultados de las estimaciones de medias marginales del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....171

Tabla nº 70 : Resultados de las comparaciones por pares de las medias marginales del Componente Físico en fase de análisis (optimización de tiempo).....172

Tabla nº 71 : Resultados descriptivos del Componente Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....175

Tabla nº 72 : Contrastes multivariados del Componente Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....176

Tabla nº 73: Resultados de los contrastes intrasujetos del Componente Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....177

Tabla nº 74 : Resultados de los contrastes de varianzas del Componente Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....178

Tabla nº 75 : Resultados de los contrastes intersujetos de varianzas del Componente Mental en fase de análisis (optimización de tiempo).....179

Tabla nº 76: Análisis de la Varianza en el momento 0182

Tabla nº 77: Análisis de la Varianza en el momento 1 (N=457).....183

Tabla nº 78: Análisis de la Varianza en el momento 2 (n=440).....185

Tabla nº 79: Análisis de la Varianza en el momento 3 (N=394).....186

Tabla nº 80: Análisis de la Varianza en el momento 4 (N=317).....	187
Tabla nº 81: Análisis de la Varianza en el momento 5 (N=226).....	188
Tabla nº 82: Análisis de la Varianza en el momento 6 (N=111).....	190
Tabla nº 83: Rangos para la prueba de Kruskal-Wallis en el punto nº 6 de análisis.....	193
Tabla nº 84: Estadísticos de contraste para la prueba de Kruskal-Wallis en el punto nº 6 de análisis.....	195
Tabla nº 85: significación estadística de tres de las trece variables clínicas descriptivas de riesgo cardiovascular.....	205
Tabla nº86: Resultados de Análisis de la Varianza en los diferentes items a lo largo de 4 años, N= 191.....	206
Tabla nº 87: resultados de Análisis de Varianza en los componentes estandarizados, a lo largo de 4 años, N=191.....	208
Tabla nº 88: ANOVA Intergrupos de toda la información disponible.....	210

INTRODUCCIÓN



CVRS

Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea

1.1. Generalidades

Si bien el concepto de la calidad de la vida está presente desde la época de la Grecia Clásica (La “buena vida” de Aristóteles)¹, su instalación dentro del campo de la salud es relativamente reciente, con un auge evidente en la década de los 90 del siglo pasado que persiste hasta la actualidad².

La prevalencia de enfermedades crónicas en la mayoría de los países, para las cuales no existe una curación total y donde el objetivo del tratamiento es atenuar o eliminar síntomas, evitar complicaciones y mejorar el bienestar de los pacientes, lleva a que las medidas clásicas de resultados en medicina (mortalidad, morbilidad, expectativa de vida) no sean suficientes para evaluar la calidad de los servicios sanitarios. En ese contexto la incorporación de la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es una de las mayores innovaciones en las evaluaciones³.

1.1.2. Razones para la aplicación de las medidas de Calidad de vida relacionada con la Salud

La toma de decisiones en el sector salud debería tener en cuenta la percepción de los usuarios; que considere, además de los indicadores clásicos cuantitativos y los costos, los indicadores cualitativos que expresan el impacto sobre la calidad de vida y la satisfacción del paciente.

Se debería además analizar el proceso de atención a la salud tanto en lo que hace a la evaluación de la excelencia técnica (decisiones terapéuticas, utilización de tecnologías de diagnóstico y tratamiento con fundamento sólido) así como la evaluación de la excelencia interpersonal, basada en un manejo científico, ético y humano de la relación médico-paciente.

El estudio de los factores que determinan la percepción del paciente en los diversos momentos de la vida y de la enfermedad, es decir el proceso de adaptación a la enfermedad crónica, permitiría reconocer los mecanismos que inciden negativamente en la CVRS del paciente y encarar intervenciones psicosociales que promuevan el mayor bienestar posible.

Las decisiones exclusivamente basadas en los costos, que se vienen dando en muchos países, donde la medicina pasa a ser una mercancía, son éticamente inaceptables y desde los profesionales de la salud debería insistirse en la necesidad de tomar en cuenta los otros elementos planteados.

En el año 1966, el esquema de Donabedian⁴ para la evaluación en salud incorpora justamente estos distintos aspectos. A su propuesta agregamos la adaptación del paciente ante la enfermedad en las variables de proceso y la valoración familiar de la "sobrecarga" que la enfermedad implica⁵, como variable de resultados. Esta evaluación "no cuantitativa" de los resultados en salud es quizás la crítica mayor que ha sufrido la salud basada en la evidencia⁶.

1.2. Calidad de Vida Relacionada con la Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Constitución de 1946, define salud como el estado de completo bienestar físico, mental, espiritual, emocional y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud implica que todas las necesidades fundamentales de las personas estén cubiertas: afectivas, sanitarias, nutricionales, sociales y culturales.

A principios del siglo XX comienzan a desarrollarse estudios de Calidad de vida en su concepto de bienestar subjetivo, desarrollándose indicadores sociales para medir esta realidad pero con datos objetivos. No obstante, estos indicadores tenían unos objetivos más bien económicos y sociales.

En la década de los 80, la calidad de vida se comienza a definir como un concepto integrador de todas las áreas de la vida, a la vez subjetivo y multidimensional. Se considera que la salud no implica sólo la ausencia de enfermedad, sino que también se asocia a otros factores. El estado de salud-enfermedad se concibe a partir de la percepción del individuo, sistema de valores, creencias y costumbres, desde donde se proyectan de forma particular los objetivos y expectativas.

La definición de Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se centra en la influencia subjetiva del estado de salud en el individuo pero también en las actividades de promoción de la salud, prevención y los cuidados sanitarios para lograr un nivel de funcionamiento que permitan conseguir unos objetivos que se reflejen en un bienestar general.⁷

La confusión entre estado de salud y calidad de vida ha dado origen a dilemas éticos, técnicos y conceptuales. Algunos críticos del concepto han considerado que el mismo conlleva a la medicalización de la vida cotidiana. El concepto de calidad de vida no puede ser de ningún modo independiente de las normas culturales, patrones de conducta y expectativas de cada uno. Sin embargo es frecuente que las investigaciones de CVRS dejen de lado estos

aspectos antropológicos y culturales, asumiendo un sistema único globalizado de valores. Pacientes asmáticos estudiados en distintas etapas de su enfermedad referían, independientemente del estadio de su enfermedad, que hechos como pasarlo bien en la vida, experimentar el dar y recibir amor, tener una actitud positiva ante los sucesos de la existencia cotidiana eran los factores que proporcionaban a la vida su más alto grado de calidad.

Los avances de la medicina y el aumento de la esperanza de vida de la población han dado lugar a un incremento de la patología crónica y con ello a la necesidad de valorar los resultados de las intervenciones, no en el único sentido de eliminar la enfermedad sino a la mejora de calidad de vida del individuo.

En las últimas tres décadas se han consolidado en la investigación sanitaria los resultados percibidos por los pacientes, en términos de "calidad de vida relacionada con la salud" (CVRS). Se han creado más de 1270 cuestionarios en el ámbito internacional y más de 350 en lengua española.

La Red de Investigación de Resultados y Servicios Sanitarios (Red IRYSS) realiza una evaluación sistemática de los instrumentos de medida de CVRS. El proyecto ePRO (evaluación de Resultados Percibidos por el Paciente) ha desarrollado un procedimiento de estandarización en la evaluación de los mismos.⁸

La CVRS es la medida de los resultados comunicados por el paciente y se evalúa por la aplicación de cuestionarios que en un principio fueron diseñados; con una finalidad fundamentalmente investigadora, pero que en los últimos años se han ido incorporando en los ensayos clínicos de nuevos fármacos y en la evaluación del paciente en la práctica clínica habitual. Actualmente es un requisito necesario para la realización de un ensayo clínico controlado.⁹

La esencia de este concepto está en reconocer que la percepción de las personas sobre su estado de bienestar físico, psíquico, social y espiritual depende en gran parte de sus propios valores y creencias, su contexto cultural e historia personal.

El aumento de la inclusión de medidas de CVRS en estos ensayos clínicos ha llevado a la necesidad de realizar documentos guía en Europa y EEUU donde la Food and Drug Administration (FDA) ha redactado un protocolo sobre el uso de los resultados comunicados por el paciente.¹⁰

La evaluación del paciente en la clínica, permite conocer la visión que tiene el mismo sobre la evolución de la enfermedad y de este modo obtener una evaluación más precisa del resultado de la intervención que estamos realizando. Se da de este modo una mejora de la comunicación del médico y el paciente, se facilita la priorización y la toma de decisiones compartidas, la optimización de recursos, mejorar la calidad de la atención y la evaluación de los servicios sanitarios.

Los cuestionarios difieren en cuanto a su estructura y ámbito de aplicación, así tenemos las encuestas genéricas sobre calidad de vida en relación con la salud, que tratan de obtener medidas representativas de conceptos tales como limitaciones en la actividad física debidas a la presencia de la enfermedad, estado psicológico y mental del paciente, grado de afectación en las relaciones sociales, dolor, etc.

La principal limitación es que al ser instrumentos genéricos son poco sensibles a cambios en una enfermedad concreta¹¹, entre las más conocidos están los siguientes:

- NHP (Nottingham Health Profile)
- SF-36 Health Survey
- SF-12
- SIP (Sickness Impact Profile)
- Viñetas COOP/WONCA
- Perfil de salud de Duque
- EuroQol
- MOS (Medical Outcomes Studies) 20
- Cuestionario de percepción de la salud General de RAND (GHPQ)

El uso de encuestas específicas para una patología o grupo de patologías es cada vez más amplio, aunque los cuestionarios utilizados tienen, por su propia naturaleza, una menor difusión al restringirse su campo de aplicación a un área específica, el contenido se adecua más a la reacción de los pacientes ante un determinado problema y son más sensibles a cambios significativos. Pero no se pueden aplicar a la población general, no permiten comparaciones entre diferentes afecciones y por ello su utilidad en la evaluación de la eficacia de las intervenciones sanitarias, es relativa.

1.3. Características de las medidas de Calidad de Vida Relacionada con la Salud

1.3.1. Las medidas de CVRS deben ser²:

- a. Subjetivas:** Recoger la percepción de la persona involucrada.
- b. Multidimensionales:** Traducir diversos aspectos de la vida del individuo, en los niveles físico, emocional, social, interpersonal etc.
- c. Incluir sentimientos positivos y negativos.**
- d. Registrar la variabilidad en el tiempo:** La edad, la etapa vital que se atraviesa (niñez, adolescencia, madurez, adulto mayor), el momento de la enfermedad que se cursa, marcan diferencias importantes en los aspectos que se valoran.

Todos estos instrumentos de medida deben poseer cualidades como la validez, fiabilidad y sensibilidad a los cambios. Deben ser sencillos a la hora de su cumplimentación así como de su interpretación y que proporcionen datos de utilidad clínica¹².

1.3.2. Validez de un cuestionario

Tradicionalmente la validez de una escala o cuestionario se ha dividido en: (a) validez de contenido, (b) validez aparente, (c) validez de criterio y (d) validez de constructo. Estos componentes, no deben ser entendidos como entidades totalmente independientes unas de otras, sino como criterios que intentan establecer el grado de confianza que podemos tener en las inferencias que realicemos a partir de las personas que obtengan puntuaciones en las escalas¹³.

- Validez de contenido:

Evalúa de manera cualitativa si el cuestionario abarca todas las dimensiones del fenómeno que se quiere medir, ya que se considera que un instrumento es válido en su contenido si contempla todos los aspectos relacionados con el concepto que mide. Es decir, busca que cada uno de los dominios que conforman el área que se está midiendo esté representado por algún ítem.

Este tipo de validez suele estudiarse mediante revisiones sistemáticas, paneles de expertos (modelo de Fehring, método Delphi...), porque este proceso requiere un profundo conocimiento del instrumento de medida.

- Validez aparente:

Mide el grado en que los ítems parecen medir lo que se proponen. Podría considerarse la parte del “sentido común” de la validez de contenido que asegura que los ítems del instrumento son adecuados.

Consiste en que algunas personas, expertas o no, indiquen si consideran relevantes los ítems incluidos en un instrumento. Cuantas más personas intervengan, mayor validez tendrá esta técnica. No supone un concepto estadístico, sino que depende de los juicios que los expertos hagan sobre la pertinencia de los ítems de la escala.

Para estudiar la validez de criterio debe compararse la puntuación obtenida con la escala en estudio, con un patrón que generalmente es una escala más antigua y reconocida por su buena calidad de medición, u otras técnicas que miden la misma característica. Es decir, es el grado de correlación entre la puntuación obtenida en el test en estudio y otra medida de la variable ya estudiada que sirva de referencia.

Este tipo de validez puede ser concurrente (mide la correlación en el mismo momento y en los mismos sujetos) o predictiva (mide la correlación con una medida posterior del mismo concepto o de otro estrechamente relacionado).

- Validez de constructo:

Determina la relación del instrumento con la teoría y la conceptualización teórica. Cuando se diseña un cuestionario, primero han de definirse de manera teórica cuales son los aspectos que deben ser tenidos en cuenta para poder estudiar de forma completa un fenómeno determinado.

Esta estructura o constructo teórico debe ser puesto a prueba y demostrado posteriormente de forma matemática. Se puede verificar de varias formas, aunque actualmente el Análisis Factorial suele ser el método más utilizado.

Es un tipo de análisis estadístico multivariante que reduce un conjunto de variables interrelacionadas a un número de variables comunes llamados factores y que deben de coincidir con las variables teóricas que se propusieron en un principio.

1.3.3. Fiabilidad de un cuestionario

Se define fiabilidad como “la propiedad que designa la constancia y precisión de los resultados que obtiene un instrumento al aplicarlo en distintas ocasiones”. Esta definición lleva implícita que hay que realizar varias mediciones con el instrumento, y que los resultados obtenidos en dichas mediciones deben ser iguales o muy parecidos. A esta característica también se le denomina precisión o reproducibilidad¹⁴.

También se puede definir fiabilidad como “el grado en que una medida produce el mismo número o puntuación cada vez que se administra, cuando el constructo que está siendo medido no ha cambiado”. Esta definición indica lo mismo que la anterior, pero hace hincapié en que las condiciones de medición deben de ser las mismas.

La fiabilidad puede verse afectada por tres tipos de error consecuencia

de la variabilidad del observador, la variabilidad del observado y la variabilidad del cuestionario. Por esta razón, es importante el análisis de tres aspectos: la homogeneidad o consistencia interna, la estabilidad temporal o test-retest y la fiabilidad del inter-observador.

- La consistencia interna:

Define el grado de concordancia entre dos variables que miden la misma característica. En un cuestionario, estas variables son los distintos ítems que lo componen. Así pues, puesto que los ítems intentan medir distintos aspectos de la misma característica, es lógico que deban estar muy relacionados. No obstante, cuando están demasiado relacionados es posible que estén midiendo lo mismo, es suficiente con tener uno de ellos solamente. Por otro lado, si esos ítems están muy poco relacionados, podría significar que están midiendo características diferentes y sería necesario replantear la presencia de esos ítems en el cuestionario.

El método más utilizado para medirla es el estadístico alfa de Cronbach. Este estimador muestra la relación que hay entre la varianza de los distintos ítems y la varianza total de la escala. Indica el grado en que son coherentes los elementos de la escala y miden lo mismo que el conjunto de elementos. Para que la consistencia interna sea aceptable el alfa de Cronbach debe estar entre 0.7 y 0.9. Este coeficiente se debe añadir como información en los análisis de los instrumentos de medida¹⁵

- Test-retest

Otra forma de medir la fiabilidad es asegurar la estabilidad en el tiempo. Es decir, el cuestionario debería de dar resultados iguales o similares cuando se pasa en las mismas condiciones a los mismos pacientes en momentos de tiempo diferentes. Esta prueba es conocida como el test-retest. Es decir, es una manera de evaluar la precisión de la medida en dos momentos diferentes en un mismo paciente.

El tiempo transcurrido entre ambas medidas debe de establecerse detenidamente y ser el adecuado para cada tipo de medición. Si es muy largo la variable que se esté midiendo puede sufrir cambios que no sean debidos al azar mientras que si es demasiado corto, los pacientes o el observador pueden recordar las respuestas anteriores y que además, no exista tiempo suficiente para que dichos cambios sean debidos al azar.

El estadístico de contraste utilizado para estimar la estabilidad temporal suelen ser el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Este último es el más utilizado porque mide el grado de acuerdo entre las dos mediciones y no la correlación que hay entre ellas. Los valores del CCI se consideran aceptables en el rango 0,7-0,86.

- La fiabilidad interobservador:

Es la correlación entre los valores del cuestionario obtenidos por los diferentes observadores en una misma muestra de pacientes, mientras que la fiabilidad intraobservador es la correlación entre los valores obtenidos del mismo observador en diferentes ocasiones. Cuando la correlación inter-observador es adecuada, la correlación intraobservador probablemente también lo sea por lo que no sería necesario medirla. Por el contrario, cuando la correlación inter-observador es baja se debe de medir la correlación intra-observador porque no sabemos si las variaciones son debidas a los observadores o entre ellos.

Para su medición se pueden emplear los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, aunque el coeficiente de correlación Kappa, el análisis de varianza o el CCI podrían dar resultados más fiables. Los valores de estos coeficientes deben estar por encima de 0,5 y se recomienda llegar a 0,7 para que sean consistentes.

1.3.4. Sensibilidad al cambio:

Es la capacidad que tiene el cuestionario para detectar diferencias en la magnitud del constructo o en el atributo que se mide.

Para evaluarla se comparan las puntuaciones que se obtienen antes y después de una intervención que suponemos modificará la magnitud. Pero esta variación se puede adecuar como forma de evaluación longitudinal de la validez.

Se mide con el estadístico "tamaño del efecto" que relaciona la media y desviación estándar de las diferencias entre las puntuaciones antes y después de la intervención. La sensibilidad al cambio de un instrumento de medida es importante para estimar el tamaño muestral.

1.4. Cuestionario SF36

El Cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos más utilizados y evaluados en CVRS^{16 17}, Se desarrolló a principios de la década de los noventa para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (MOS, Medical Outputs Survey), y es aplicable tanto a pacientes como a población general ya que se ha validado en población sana y mediante la comparación con otros instrumentos de medición de salud.

Se ha traducido a más de 50 idiomas entre ellos el castellano realizándose una adaptación para su uso en España mediante el seguimiento del protocolo común en los países participantes en el proyecto internacional de adaptación del cuestionario original, el Quality of Life Assessment (IQOLA) y se ha evaluado en más de 400 artículos.¹⁸

Consta de 36 preguntas o ítems que exploran 8 dimensiones del estado de salud (Ver Anexo nº 2):

1ª función física

2ª función social

3ª limitaciones de rol: problemas físicos

4ª limitaciones de rol: problemas emocionales

5ª salud mental

6ª vitalidad

7ª dolor

8ª percepción de la salud en general.

1.4.1. Descripción de las dimensiones del cuestionario SF-36

- Función física:

Es el grado en que la salud limita las actividades físicas tales como el auto-cuidado, caminar, inclinarse, realizar esfuerzos, etc. Consta de 10 ítems con tres alternativas de respuesta, (mucho=1; poco=2; nada=3), con un rango

de 10 a 30 puntos.

- Rol físico:

Es el grado en que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, generando un rendimiento menor que el deseado. Tiene cuatro ítems con dos alternativas de respuesta (si=1; no=2), en un rango de 4 a 8 puntos.

- Dolor corporal:

Es el grado de intensidad del dolor y su efecto. Tiene 2 ítems con 5 alternativas de respuesta, (mucho=1; bastante=2; regular=3; un poco= 4; nada=5), con un rango de 2 a 10 puntos.

- Salud general:

Es una valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar. Tiene 5 ítems y con 5 alternativas de respuesta, (todo verdadero=1; bastante cierto= 2; no lo sé= 3; bastante falsa= 4; totalmente falso= 5), en un rango de 5 a 25 puntos.

- Vitalidad:

Sentimiento de energía y vitalidad frente al sentimiento de cansancio y agotamiento, tiene 4 ítems con 5 alternativas de respuesta: (En extremo=5; mucho=4, normal=3; algo=2; nada=1), en un rango de 4 a 20 puntos.

- Función Social:

Grado en que los problemas de salud interfieren en la vida social. Tiene 2 ítems con 5 alternativas de respuesta (siempre =1; casi siempre=2; algunas veces=3; sólo algunas vez=4; nunca=5), en un rango de 2 a 10 puntos.

- Rol Emocional:

Grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias, incluyendo reducción en el tiempo dedicado a éstas, rendimiento menor y disminución de la intensidad en el trabajo. Tiene 3 ítems con 2 alternativas de respuesta, (si=1; no=2), en un rango de 3 a 6 puntos.

- Salud Mental:

Incluye depresión, ansiedad, control de la conducta y el bienestar. Tiene 5 ítems con cinco alternativas de respuesta, (siempre=1; casi siempre=2; algunas veces=3; sólo algunas vez=4; nunca=5), en un rango de 5 a 25 puntos.

Las subescalas del SF-36 constituidas por las ocho dimensiones descritas están ordenadas en su mayoría de manera que a mayor puntuación mejor es el estado de salud, exceptuando las dimensiones dolor corporal, salud general y vitalidad.

Además el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general en el año anterior, que no está incluido en las ocho categorías pero que proporciona información muy útil sobre el cambio percibido en este periodo.

Las dimensiones del cuestionario proporcionan unas puntuaciones que son directamente proporcionales al estado de salud, cuanto mayor sean, mejor estado de salud y el rango de puntuaciones para cada dimensión oscila de 0 a 100.

El cuestionario está dirigido a personas ≥ 14 años de edad y puede ser autoadministrado o realizarlo mediante entrevista personal (la consistencia interna no presentó diferencias entre los cuestionarios autoadministrado y los administrados por entrevista). Los valores de referencia en España según sexo y grupos de edad, se ha ampliado a la población española de ≥ 85 años, lo cual es muy importante teniendo en cuenta el envejecimiento poblacional.

Para el cálculo de las puntuaciones, hay que homogeneizar la dirección de las respuestas, de modo que todos los ítems a mayor puntuación tengan un mejor estado de salud, hacer una puntuación cruda de la escala y realizar una transformación lineal de las puntuaciones crudas. De este modo para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud) a 100 (el mejor estado de salud).

Los estudios publicados sobre las características métricas de la versión española de SF-36 aportan suficiente evidencia sobre fiabilidad, validez y sensibilidad.

Se ha realizado versiones reducidas de SF-36 como el SF-12, constituido por 12 ítems obtenidos a partir de regresión múltiple y que incluye 1-2 ítems de cada una de las 8 escalas del SF-36. Esta supone una pérdida de precisión en tamaños muestrales pequeños pero no así en tamaños de muestras elevados >500, donde es una buena alternativa para medir salud física y mental.

Del mismo modo el SF-8 es una versión con un único ítem para cada una de las escalas y se usa en estudios poblacionales en EE.UU. y en el ámbito internacional.

En cuanto a las limitaciones, el SF-36 se puede comentar el hecho de que no incluye la función cognitiva, los trastornos de sueño, la función sexual y familiar.

También hay problemas en la aplicación del cuestionario a personas mayores y dificultad de cumplimiento en esta edad. Presenta dificultades para separar las propiedades del cuestionario de las características de los sujetos a los que se le aplican.

Desde el punto de vista estadístico, además de todas las consideraciones a tener en cuenta en un estudio de investigación como es el cálculo y selección de la muestra, método de análisis, comprobación de la hipótesis...etc. hay que tener en cuenta la elección del instrumento de medida de la calidad de vida, ya que representan conceptos muy subjetivos y de gran variabilidad y las puntuaciones que obtenemos en los cuestionarios tienen unas características específicas que afectan la forma de incorporarlos al análisis.

En general las puntuaciones se representarán por variables ordinales en intervalos cerrados con distribuciones sesgadas y a menudo con efecto techo y suelo. Además tiene distintas dimensiones y puntuaciones específicas para cada dimensión, lo que hace que a veces no sea válida la utilización de los métodos de análisis paramétricos tradicionales. El método a utilizar debe ser seleccionado en base a los objetivos planteados y a las conclusiones que deseamos obtener.

1.4.2. Efecto techo y efecto suelo

Representan los porcentajes de pacientes que presentan los valores máximos (efecto techo) y los valores mínimos de cada dimensión. Se dice que hay efecto techo si la distribución es asimétrica en los puntajes y un porcentaje significativo de los sujetos puntúan en los niveles más altos, por el contrario el efecto suelo refleja que un gran porcentaje de sujetos puntúan en el nivel más inferior de la medida.

Si son excesivamente altos, restan variabilidad a la distribución de valores de las dimensiones tras la aplicación de los cuestionarios SF 36, disminuyen la potencia y se debilita la inferencia.

1.5. Dieta Mediterránea

La dieta mediterránea es un patrón alimentario que parece estar dando buenos resultados metabólicos¹⁹, funcionales²⁰ y de disminución de mortalidad.

La mayoría de las revisiones no tienen en cuenta o tienden a minimizar la importancia de los cereales (especialmente el pan, pero también la pasta) y el consumo de legumbres. En conjunto, la ingesta proteica se decanta mayoritariamente hacia la proteína de origen vegetal (legumbres y cereales) por encima de la proteína de origen animal (pescado, carne y lácteos), que pasa a asumir una función esencialmente complementaria en la dieta²¹.

La Dieta Mediterránea (DTM) tradicional entró en la literatura sanitaria de forma contundente después de los trabajos de Ancel Keys y colaboradores en el “Estudio de los Siete Países” iniciado a final de los años 50 del siglo XX.

Una de sus conclusiones más importantes fue que el bajo contenido en grasas saturadas podía ser una de las causas de las bajas tasas de incidencia de enfermedad coronaria observada en los países mediterráneos mediante la reducción del colesterol plasmático²². Estos hallazgos se reflejaron con metodología de estudios ecológicos. Investigaciones posteriores han demostrado que los efectos beneficiosos de la Dieta Mediterránea no dependen sólo de su acción hipolipemiente.

La DTM ha sido definida de forma operativa por Trichopoulou y colaboradores, mediante la Puntuación (Score) para Dieta Mediterránea (MDS) para poder aplicarla a los estudios epidemiológicos de tipo analítico²³. El MDS está construido asignando 0 ó 1 a cada de los nueve componentes del mismo. Utiliza la mediana específica por sexo como punto de corte.

Para los cinco componentes beneficiosos (verduras, legumbres, frutas más nueces, cereales y pescado) las personas que consumían por debajo del nivel medio de su sexo, eran asignadas al valor 0 y las personas que estaban por encima de ese nivel eran asignadas al valor 1. Lo mismo se hacía con la

razón entre grasas monosaturadas y grasas saturadas para recoger el papel fundamental del aceite de oliva. Para los componentes presumiblemente dañinos (todo tipo de carnes y lácteos en general) se procedía al revés, las personas con un consumo por debajo de la media eran asignadas al valor 1, y las personas con un valor superior a la media eran asignadas al valor 0.

La Puntuación para Dieta Mediterránea (MDS) está basada en las medianas muestrales y por lo tanto depende mucho de las características específicas de cada una de ellas. Este hecho constituye claramente una limitación a la transferibilidad de los resultados. La aproximación que se ha utilizado en el ensayo clínico PREDIMED ha sido distinta. Los puntos de corte se han construido con arreglo al cumplimiento o no de un esquema de ingesta semanal predefinido²⁴

Varios estudios de tipo observacional, han demostrado que una mayor adherencia al patrón de dieta mediterránea se asocia a una reducción de la mortalidad por enfermedad cardiovascular y mortalidad global, así como a una mejora en el estado de salud, una disminución en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer) y a una disminución en la incidencia y mortalidad por cáncer²⁵

Igualmente, en estudios de intervención dietética, de pequeño tamaño muestral, tras el consumo de la dieta mediterránea, o algunos de sus componentes, se han observado reducciones en la presión arterial, mejoras en el perfil lipídico, así como en la función endotelial, marcadores de inflamación vascular y síndrome metabólico^{26,27,28,29,30}.

Los resultados de diferentes estudios de intervención, así como los de una reciente revisión sugieren distintos efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre marcadores de riesgo cardiovascular. Pero la mayor evidencia científica se obtiene de los ensayos clínicos de intervención con un tamaño muestral elevado y en los que se valoren los efectos sobre variables primarias como la mortalidad o incidencia de enfermedades cardiovasculares.

El patrón alimentario mediterráneo tradicional se basa en una amplia

variedad de nutrientes cardiosaludables: es una dieta baja en ácidos grasos saturados y colesterol, aproximadamente más de la mitad del aporte de grasa total está formada por ácidos grasos monoinsaturados procedentes del aceite de oliva y hay una presencia estimable de ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 procedentes del pescado. La dieta es baja en proteínas de origen animal y alta en carbohidratos complejos, fibra alimentaria y compuestos antioxidantes (vitamina E y C, beta-caroteno, flavonoides) gracias a la abundancia de alimentos de origen vegetal (cereales, verduras, frutas, legumbres y frutos secos). Finalmente, el consumo moderado de vino se asocia a unas concentraciones más altas de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL) y polifenoles antioxidantes³¹

Hasta hace poco tiempo no se había realizado ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado que pueda proporcionar la evidencia científica adecuada para efectuar recomendaciones dietéticas a la población sobre sus posibles efectos beneficiosos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Existen varias referencias de estudios de CVRS en pacientes diabéticos en atención primaria ^{32 33} , pero la medición no está realizada con el cuestionario SF-36.

En nuestro país, Alonso Sáenz de Miera y colaboradores sí que han publicado un estudio empleando el cuestionario SF-36 ³⁴ .

El ensayo clínico PREDIMED (**P**revención con **D**ieta **M**editerránea), es una intervención dietética controlada que se ha realizado en diversos lugares de España ³⁵³⁶ con la intención de medir los efectos de la dieta mediterránea sobre población con alto riesgo cardiovascular³⁷. Es un ensayo clínico aleatorio, controlado y multicéntrico que incluye 7.447 pacientes con alto riesgo cardiovascular, sin enfermedad cardiovascular conocida cuyo seguimiento finalizó en diciembre de 2011 (mediana de seguimiento 5 años) y las variables resultado principales son la aparición de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. (International Standard Randomized Controlled Trial Number: ISRCTN 35739639)

. Fue diseñado en 2002 y es el primer ensayo clínico de larga duración que utiliza a este tipo de pacientes, para seguir una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (1 litro a la semana para aliñar y cocinar) o frutos secos (30 gramos al día: 15 gramos de almendras y 15 gramos de nueces). (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN35739639>).

1.5.1. Nutrigenómica, Dieta Mediterránea y Enfermedad Cardiovascular

Se han descubierto múltiples asociaciones significativas entre ECV y estructura genética, pero no existen tantos estudios sobre las interacciones entre dieta y estructura genética del individuo. Ahí reside básicamente la importancia de PREDIMED en donde se ha demostrado que la DTM reduce la incidencia de ECV incluyendo la enfermedad cerebrovascular³⁸. Este efecto cardioprotector se extiende a toda la cohorte analizada aunque Corella y colaboradores han señalado que este efecto podría estar enfatizado por la predisposición a padecer diabetes mellitus en algunos de los participantes³⁹.

El gen del factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2) es el locus más potente y más extensamente replicado en los individuos con la diabetes mellitus tipo 2. El polimorfismo TCF7L2 rs 7903146 en el intrón 3 (C>T) es una de las variantes genéticas más importantes que tienen influencia sobre el riesgo de DT2. Los T - portadores presentan una mayor predisposición hacia la enfermedad. En la raza blanca la prevalencia de los portadores del alelo T es menor que los portadores del alelo C.

En PREDIMED se ha estudiado en el comienzo del seguimiento, el perfil genético de los participantes (2993 hombres y 4025 mujeres) para estudiar la interacción de la DTM con el rs 7903146 SNP. Se ha podido observar que los individuos TT con una elevada adherencia a la DTM (más de 9 puntos en el MDS) no mostraron la glucosa en ayunas elevada que se esperaba en comparación los portadores del alelo C, mientras que aquellos que no mostraban adherencia (con menos de 9 puntos en el MDS) los efectos del SNP

sobre la glucosa en ayunas fue el esperado.

Más importante que lo que hemos referido es que en esos mismos individuos TT con predisposición elevada a DT2 y enfermedad cerebrovascular, una alta adherencia a la DTM era capaz de compensar su riesgo genético, e igualarlo al de participantes en el ensayo que no poseían esa predisposición genética. Aunque los estudios de interacción entre genotipo y nutrición tengan susceptibilidades metodológicas ⁴⁰⁴¹, nosotros reseñamos este último hallazgo como algo realmente interesante.

HIPÓTESIS



CVRS

Predimed
Prevencción con Dieta Mediterránea

Una intervención dietética dirigida a establecer y consolidar un patrón de dieta mediterránea mejora, en comparación con una dieta baja en grasas, la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes de alto riesgo cardiovascular en situación de prevención primaria.

OBJETIVOS



CVRS

Predimed
Prevencción con Dieta Mediterránea

Nuestro **objetivo**, en este trabajo de investigación ha sido Estudiar y analizar los efectos que una dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos, en comparación con una dieta baja en grasas, produce sobre la calidad de vida relacionada con la salud, medida a través del cuestionario SF-36, en pacientes de alto riesgo cardiovascular en situación de prevención primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS



CVRS

Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea

Hemos realizado un estudio de seguimiento de una cohorte de individuos con riesgo cardiovascular elevado en el momento que ingresaban en el nodo Sevilla del ensayo clínico PREDIMED.

4.1. Diseño

Ensayo clínico de intervención dietética, aleatorizado, controlado, a simple ciego y multicéntrico.

A todos los participantes del nodo Sevilla, se les recogió datos sobre CVRS mediante la aplicación del cuestionario S-F36.

4.2. Sujetos de estudio

Este estudio se ha desarrollado en atención primaria sobre los pacientes reclutados en el Nodo Sevilla del estudio PREDIMED y que **cumplieran con los criterios de inclusión:**

Pacientes hipertensos (PAS \geq 140 mm Hg y/o diastólica \geq 90 mm Hg) con fármacos antihipertensivos y que reunían los siguientes criterios:

- Varones o mujeres con un rango de edad entre 55 y 80 años.
- Ausencia de antecedentes personales de enfermedad cardiovascular conocida (cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica).
- Presencia de: a) Diabetes mellitus tipo 2 ó b) 2 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, dislipemia (cLDL \geq 160 mg/dl ó cHDL $<$ 40 mg/dl), obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) y antecedentes familiares en primer grado (padre, madre o hermanos) de enfermedad cardiovascular prematura (varones menores de 55 años, mujeres menores de 65 años).

- Aceptación explícita de participar en el estudio y firma del correspondiente consentimiento informado

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Existencia de arritmias.
- Síndrome de dependencia alcohólica o cualquier otro tipo de toxicomanía.
- Presencia de limitación física, psíquica o intelectual para participar en un estudio de intervención dietética o someterse a una MAPA.
- Dificultad o ausencia de predisposición para cambiar hábitos alimentarios.
- Alergia o intolerancia al aceite de oliva o a los frutos secos.

La selección de los pacientes se realizó en 10 Centros de Salud de los 32 pertenecientes al Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla. Los listados se obtuvieron de las historias clínicas informatizadas (TASS y DIRAYA), se seleccionaron aquellos individuos que reunían criterios de inclusión y se llevó a cabo el reclutamiento activo, con el permiso de los médicos de familia y de los enfermeros, mediante llamada telefónica y/o visita domiciliaria. Una vez comprobado que el paciente cumplía con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se le invitó a participar en el estudio, procediendo a informarlo pormenorizadamente, haciendo explícito que la participación era voluntaria y gratuita, que el estudio era complementario y no pretendía sustituir ni alterar el seguimiento de su salud por parte de su médico y que podía abandonarlo cuando lo considerara oportuno y sin tener que dar explicaciones por ello. Si

aceptaba participar debía firmar el correspondiente consentimiento informado.

4.3. Tamaño Muestral

Los cálculos de tamaños muestrales se realizaron teniendo en cuenta las variables resultado en el ensayo clínico PREDIMED. La variable resultado para el cálculo del tamaño muestral, no fue por lo tanto la calidad de vida relacionada con la salud⁴²

4.4. Variables

En cada visita se midió la variable Calidad de Vida, en base a una escala estructurada en ocho dimensiones, con distintos formatos de respuesta y con las siguientes dimensiones: Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General, Vitalidad, Función Social, Rol Emocional y Salud Mental.

4.5. Intervención

En base a estos criterios, se definió la cohorte en situación de prevención primaria y como de alto riesgo cardiovascular. Todos los individuos que la formaban fueron aleatorizados en tres grupos:

- Dieta Baja en Grasas
- Dieta Mediterránea más Frutos Secos
- Dieta mediterránea más Aceite de Oliva

La asignación a cada grupo se realizó mediante un sistema de aleatorización centralizado y estratificado en función de la edad (mayores y menores de 70 años) y sexo (hombres y mujeres). Para ello se generaron, por el centro coordinador, 4 tablas de número aleatorios independientes, manteniendo en

todo momento la ocultación de la secuencia de aleatorización.

Se realizó una intervención dietética personalizada y otra grupal (cada 3 meses) en los componentes de los tres grupos, informándoseles sobre las características de los diferentes grupos de alimentos, la frecuencia adecuada de consumo y se les suministraron menús y recetas adaptadas para facilitarles el seguimiento de las recomendaciones dietéticas emitidas.

En base a la evaluación de los resultados obtenidos en la encuesta de 14 puntos, se realizó un asesoramiento dietético personalizado en sesiones de 30 minutos a cada participante, con recomendaciones sobre la frecuencia deseada de la ingesta de alimentos específicos. En el momento de la inclusión en el estudio y después trimestralmente, se realizaron sesiones de 60 minutos de duración, con un máximo de 20 participantes, para cada grupo de dieta mediterránea, donde se realizaron charlas informativas y se suministraron recetas y menús adaptados para facilitar el seguimiento de las recomendaciones emitidas. Los participantes asignados a las dos grupos de dieta mediterránea consumieron cada uno, aceite de oliva virgen extra (1 litro por semana) o bolsas de frutos secos (15 gramos/día de nueces y 15 gramos/día de almendras). Para mejorar el cumplimiento y adaptarse a las necesidades de las familias, cada participante en sus respectivos grupos de dieta mediterránea recibió 10 litros de aceite de oliva virgen extra ó 3000 gramos de frutos secos cada 3 meses. A los participantes que fueron asignados al grupo de dieta baja en grasas, se les hicieron recomendaciones para reducir la ingesta de todos los tipos de grasa y se les dio un folleto informativo con recomendaciones de acuerdo con las pautas establecidas por la American Heart Association Guidelines (AHA Guidelines) y el National

Cholesterol Education Program (NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. ATP III). Para mejorar el cumplimiento y la adherencia a una dieta baja en grasas, estos pacientes recibieron alimentos con bajo contenido en grasas, leche desnatada (1 litro/semana) y pastas (macarrones) o arroz (1 Kilogramo cada 3 meses). El aceite de oliva virgen extra, los frutos secos, la leche desnatada y las pastas o arroz se suministraron a los pacientes sin coste alguno para ellos. El aceite y los frutos secos procedían de un convenio de colaboración que el grupo de investigación del estudio PREDIMED tenía firmado con las siguientes entidades y empresas: Patrimonio Comunal Olivarero, Borges S.A. y California Walnut Commission. Todas las dietas fueron *ad libitum*.

En cada visita, a todos los sujetos a estudio se les realizó la encuesta de CVRS mediante el cuestionario SF-36

4.6. Recogida de datos

La CVRS se estudió mediante el cuestionario SF-36 que fue aplicado por tres enfermeras entrenadas que llevaron la evolución del ensayo completo y del subproyecto de CVRS en particular. Las entrevistadoras superaron un entrenamiento estandarizado para la administración del cuestionario y la toma de la presión arterial y medidas antropométricas.

Las puntuaciones de las 8 dimensiones que tiene el SF-36 se calcularon de acuerdo con el manual de interpretación⁴³. Para la construcción de cada dimensión del SF-36, los items se codificaron, agregaron y transformaron en una escala que tenía un recorrido desde 0 (peor estado de salud) hasta 100 (mejor estado de salud).

4.7. Análisis de datos

Se realizó un análisis por intención de tratar en datos basales y en todas las consultas de seguimiento. Es un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión, se calculó la media (M), desviación estándar (DS), mediana y rango de las puntuaciones, así como, para cada dimensión, la proporción de individuos con la puntuación máxima (“efecto techo”) y con la puntuación mínima (“efecto suelo”).

Estos cálculos se han realizado para el total de la muestra y para cada género y grupo de edad, así como para cada uno de los grupos de estudio. Las comparaciones en puntuación se efectuaron mediante los tests apropiados (t-Student, ANOVA, U de Mann Whitney, Kruskal-Wallis) según la variable de agrupación (dicotómica o con más de dos categorías) y distribución normal o no de las puntuaciones. La consistencia interna se valoró mediante el coeficiente alfa de Cronbach para todas las escalas con dos o más ítems. Se considerará una modificación de la CVRS con relevancia clínica un aumento superior a 3 puntos en cada módulo del SF-36.

Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa R versión 2.9.2⁴⁴ y el programa SPSS versión IBM SPSS v 19⁴⁵ con licencia de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)⁴⁶.

Debido a los rangos de edad de los criterios de inclusión utilizados en este proyecto, los datos de población de referencia más adecuados fueron los expuestos por López García y colaboradores⁴⁷. Las comparaciones de los efectos techo y suelo se realizaron mediante la χ^2 de Pearson⁴⁸.

Para estudiar la bondad de ajuste a la curva normal de las dimensiones observadas se aplicó el test de Shapiro – Wilk. Se realizaron comparaciones gráficas entre nuestros resultados y los expuestos por López García⁴⁷ y

colaboradores para la población española.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sevilla de Atención Primaria (ver documentación adjunta previa a la Introducción).

4.7.1 Etapas del análisis

1ª Estudio transversal al comienzo del EC.

2º Estudio longitudinal dividido en dos fases a su vez.

2 a: Análisis del mayor tamaño muestral según la información recogida disponible.

2 b: Análisis del mayor período temporal pero con un tamaño muestral aceptable.

En el estudio transversal del punto 0 de este EC , se realizaron modelos de regresión lineal multivariante (RLM) con cada una de las dimensiones del SF36 como variables dependientes y se definieron una serie de variables predictoras para la construcción de esos modelos, a saber : glucemia basal , colesterol total , colesterol HDL , colesterol LDL , triglicéridos , Hemoglobina Glicada (HBA1c) , sexo , índice de masa corporal , perímetro de cintura abdominal y perímetro de cadera. Todas ellas con evidencias de tener importancia en el riesgo cardiovascular de la población.

Se aceptó normalidad en todos los puntos de análisis de CVRS durante el ensayo clínico, salvo en el último en donde aplicó un método de análisis no paramétrico.

En términos paramétricos, el instrumento fue el análisis de la varianza de un factor (ANOVA) y en términos no paramétricos, la prueba de Kruskall-Wallis. En el estudio con ANOVA se aplicó la prueba de esfericidad de Mauchly.

La esfericidad es una suposición importante de las medidas repetidas del ANOVA. Se refiere a la condición en la que las varianzas de las diferencias entre todos los pares posibles de los grupos (es decir, los niveles de la variable independiente) sean iguales. La violación de esfericidad se produce cuando no se da el caso que las varianzas de las diferencias entre todas las combinaciones de los grupos sean iguales.

Si se viola la esfericidad, los cálculos de varianza pueden estar distorsionados. Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las varianzas de las diferencias, se puede realizar la prueba de esfericidad de Mauchly⁴⁹.

La interpretación de este test es muy clara. Cuando la probabilidad estadística de la prueba de Mauchly es mayor o igual a alfa ($\alpha = 0,05$), no somos capaces de rechazar la hipótesis nula de que las varianzas son iguales. Por lo tanto podemos concluir que la hipótesis no ha sido violada. Sin embargo, cuando la probabilidad de estadística de la prueba de Mauchly es menor o igual a alfa (es decir, $p < \alpha$), la esfericidad no puede ser asumida y por lo tanto existirían diferencias significativas entre las varianzas de las diferencias. Si la prueba de Mauchly es significativa, los resultados de la ANOVA debe interpretarse con cautela, ya que las violaciones de esta suposición puede dar lugar a un aumento en la tasa de error de tipo I, e influir en las conclusiones del análisis.

RESULTADOS



CVRS *Predimed*
Prevencción con Dieta Mediterránea

Hemos dividido el capítulo de resultados en varios apartados para facilitar su lectura y comprensión:

En primer lugar una fase descriptiva en donde hemos intentado resumir la muestra basal.

La segunda sección de los resultados expone los ítems del cuestionario SF 36 optimizando el mayor tamaño muestral con información completa disponible (352 registros) pero con un tiempo de seguimiento de un año. Dentro de esa misma sección hay un análisis de estadística inferencial de las diversas variables que componen esta sección.

La tercera sección de los resultados muestra los valores alcanzados en los diferentes ítems del SF 36 optimizando el tiempo de observación (4 años) y con una muestra de 191 pacientes de los que pudo recogerse información completa. En la cuarta sección se resumen los componentes estandarizados físico y mental con la optimización del tiempo de observación (4 años).

En la quinta sección se presenta el análisis de la varianza de un factor de cada una de las dimensiones del cuestionario SF36 sin optimizar por tamaño muestral o tiempo de observación.

En la sexta y última sección de los resultados se expone un análisis no paramétrico del último punto de observación de este ensayo clínico que es el que cuenta con un menor tamaño muestral (N=111).

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

5.1.1. Estadística descriptiva

En estas primeras tablas se describen las características de la muestra.

Se estudiaron un total de 352 pacientes, 164 (46,6%) en el brazo de dieta mediterránea suplementado con aceite de oliva virgen extra, 115 (32,7%) en el dieta mediterránea suplementada con frutos secos y 73 (20,7%) en la de dieta baja en grasas.

La distribución por sexo en los tres grupos era de 134 (38,1%) de hombres y 218 (61,9%) de mujeres y la edad media de los participantes era de 66,8 años (media \pm DE: 66,8 \pm 5,7 años).

Tabla nº 1: Número de integrantes de cada uno de los tres grupos del Ensayo Clínico PREDIMED en el nodo Sevilla.

	Frecuencia	Porcentaje
DTM +Aceite de Oliva VE	164	46.6
DTM + Frutos Secos	115	32.7
Dieta Baja en Grasa	73	20.7
TOTAL	352	100

Tabla nº 2: Distribución por sexo de los tres grupos en conjunto del Ensayo Clínico PREDIMED en el nodo Sevilla.

	Frecuencia	Porcentaje
Hombres	134	38,1
Mujeres	218	61.9
Total	352	100

En cuanto a las características del estado civil de la muestra, el 70.1% eran casados, un 6.3% solteros, 21.6% viudos, 0.9% divorciados y el 1,1% separados.

El nivel de formación se componía por un 3.7% de titulados superiores, un 3.1% de técnicos de escuela universitaria, el 18.5% alcanzaron el grado secundario o bachiller, un 71.9% poseían la Educación Primaria y el 2.8% eran analfabetos funcionales.

Con respecto al porcentaje de pacientes inmigrantes, solo un 0.9% de la muestra eran latinoamericano, siendo el resto, un 99,1% de origen europeo.

La media (\pm DE) de peso fue 78,62 (\pm 12,41) kg, y la media del índice de masa corporal (IMC) 30,97 (\pm 3,9) kg/m².

Grado de adherencia a dieta mediterránea:

Del total de la muestra, al inicio de estudio, un 64% presentó una alta adherencia al patrón de dieta mediterránea (puntuación en la encuesta de 14 puntos \geq 9) y un 36% una baja adherencia (puntuación en la encuesta de 14

puntos \leq 8).

Tabla nº3: Adherencia a dieta mediterránea basal, anual y final (3 años) según la encuesta de 14 puntos.

Grupos de Intervención	Puntuación Basal	Puntuación al año	Puntuación a los 2 años	Puntuación Final (3 años)	Diferencia	P
DTM + AOVE	8,89 \pm 1,98	9,91 \pm 1,82	9,92 \pm 1,74	9,93 \pm 1,81	+ 1,04 \pm 2,15	0,019**
DTM + FS	9,09 \pm 1,57	9,45 \pm 1,79	9,97 \pm 1,68	10,31 \pm 1,53	+ 1,22 \pm 2,21	0,004**
DBG	8,59 \pm 1,90	8,45 \pm 1,85	8,32 \pm 1,68	8,34 \pm 1,70	- 0,25 \pm 1,70	0,452

Los datos se presentan como medias \pm DS. * Prueba t para muestras relacionadas. ** Significación estadística: $p < 0,05$.

Como se puede observar en la tabla 3, el grado de adherencia a dieta mediterránea aumentó de forma estadísticamente significativa en los dos grupos de dieta mediterránea y disminuyó en el grupo de dieta baja en grasas. Se realizó una categorización del grado de adherencia a dieta mediterránea, considerando alta adherencia a DTM una puntuación ≥ 9 y baja adherencia una puntuación ≤ 8 . Se observó que tras 3 años de intervención, los dos grupos asignados a DTM incrementaban claramente el nivel de seguimiento de este modelo dietético frente al grupo de DBG; concretamente, en cuanto a

porcentajes de alta y baja adherencia (puntuación ≥ 9 y puntuación ≤ 8 , respectivamente) por grupos de intervención, en el de DTM + AOVE se pasó de un 17 % de alta adherencia a nivel basal a un 20 % a los 3 años de intervención, y de un 13 % de baja adherencia a un 7 %; en el de DTM + FS, la alta adherencia pasó del 23 % al 29 % y la baja adherencia del 11 % al 3 %. Finalmente en el grupo de DBG, la alta adherencia a DTM evolucionó del 24 % al 14 % y la baja adherencia del 12 % al 15 %.

Tabla nº 4: Características clínico-biológicas globales.

	<i>Media</i>	<i>Desviación Típica</i>	<i>Mediana</i>
Colesterol Total	212	37.7	209
HDL	53	13.43	51
LDL	132.2	31.88	131
Triglicéridos	136	69.28	121
PAS	147	20.17	146
PAD	83.1	10.27	82
Altura	1.59	0.09	1.58
Peso	78.62	12.41	78.3
IMC	30.97	3.90	30.50

En cuanto a los antecedentes clínico de la muestra, el 42% eran diabéticos, El 74,4 % dislipémicos, el 84,4% hipertensos, y un 14,4 % eran fumadores.

Tabla nº 5: Distribución de frecuencias de antecedentes clínicos en la muestra.

	Nº	Porcentaje
Diabetes	148	42
Colesterol elevado	262	74.4
Tratamiento hipolipemiente	174	49.4
Hipertensión Arterial	297	84.4
Tratamiento hipotensor	289	82.1
Tabaquismo	51	14,4

En la siguiente tabla se muestra el perfil de tratamiento farmacológico en el momento basal. El 28,1 % estaba antiagregado; el 49.9% tenían un hipolipemiente en el momento basal; el 82,1% un antihipertensivo de los cuales el más frecuente eran los diuréticos (27,8%), seguidos de IECAS

(25,6%), y un 38,9% estaba en tratamiento antidiabético.

Tabla nº 6: Antecedentes Farmacológicos en la muestra.

	Nº	Porcentaje
Aspirina infantil	99	28.1
Insulina	20	5.7
Antidiabéticos orales	117	33.2
Hipolipemiantes	175	49.9
Estatinas	142	40.3
Otros Hipolipemiantes	18	5.1
Antihipertensivos	289	82.1
IECAS	90	25.6
Diuréticos	98	27.8
Bloqueantes de los canales lentos del calcio	63	17.9
ARA II	88	25.0
Betabloqueantes	61	17.3

RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA
RELACIONADA CON LA SALUD OPTIMIZANDO EL
TAMAÑO MUESTRAL

(N= 352 con registros completos;
TIEMPO DE OBSERVACIÓN 1 AÑO)

1^a Visita a los 0 meses del comienzo del ensayo
clínico

2^a Visita a los 3 meses de comienzo

3^a Visita a los 12 meses del comienzo

Los resultados globales de los ítems del cuestionario SF-36 realizado en la primera visita se muestran en la siguiente tabla:

Tabla nº 7. Datos globales de los ítems del SF-36 en la Primera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

Estadísticos							
Ítems	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	74,308	19,732	5,00	100,00	60,27	80,00	90,00
Rol Físico	85,014	34,190	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	66,179	27,671	,00	100,00	44,25	61,00	100,00
Salud general	62,568	20,999	,00	100,00	47,00	67,00	79,25
Vitalidad	70,118	20,972	10,00	100,00	55,00	70,00	85,00
Función social	90,411	19,069	,00	100,00	87,50	100,00	100,00
Rol emocional	86,363	32,955	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	69,559	22,08	4,00	100,00	56,00	72,00	88,00
Componente estandarizado físico	46,836	8,142	15,93	63,06	41,92	48,63	53,10
Componente estandarizado mental	50,650	11,075	7,84	68,59	47,12	53,44	58,51

Los datos del SF-36 por sexo en la primera visita se presentan, en las siguientes tablas

Tabla nº 8. Datos para el sexo masculino de los ítems del SF-36 en la Primera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

Hombres	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	85,418	13,005	20,00	100,00	80,00	90,00	95,00
Rol Físico	90,485	26,513	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	78,141	23,075	12,00	100,00	61,00	84,00	100,00
Salud general	68,761	18,634	15,00	100,00	56,50	72,00	82,00
Vitalidad	78,507	17,025	20,00	100,00	65,00	80,00	91,250
Función social	96,455	11,327	37,50	100,00	100,00	100,00	100,00
Rol emocional	92,288	25,498	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	79,947	17,665	4,00	100,00	72,00	84,00	96,00
Componente estandarizado físico	50,032	5,850	32,50	62,58	46,81	51,03	54,45
Componente estandarizado mental	54,0082	8,663	7,84	63,48	51,79	56,39	59,37

Tabla nº 9. Datos para el sexo femenino de los ítems del SF-36 en la Primera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

Mujeres	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	67,48	20,076	5,00	100,00	50,00	70,00	85,00
Rol Físico	81,65	37,818	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	58,82	27,740	,00	100,00	41,00	61,00	76,50
Salud general	58,76	21,484	,00	100,00	45,00	62,00	77,00
Vitalidad	64,96	21,531	10,00	100,00	50,00	70,00	80,00
Función social	86,69	21,751	,00	100,00	75,00	100,00	100,00
Rol emocional	82,72	36,376	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	63,17	22,132	4,00	100,00	48,00	64,00	80,00
Componente estandarizado físico	44,87	8,723	15,93	63,06	38,65	46,11	51,45
Componente estandarizado mental	48,58	11,880	13,11	68,59	43,89	52,29	57,29

Los datos globales y por sexos de la segunda visita se presentan en las tablas 10,11 y 12.

Tabla nº 10. Datos globales de los ítems del SF-36 en la Segunda Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	70,78	22,069	,00	100,00	56,25	75,00	85,00
Rol Físico	85,44	34,323	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	64,21	27,349	,00	100,00	42,00	61,00	100,00
Salud general	61,91	20,700	,00	100,00	50,00	65,00	77,00
Vitalidad	69,71	22,419	5,00	100,00	55,00	75,00	90,00
Función social	89,95	20,054	12,50	100,00	90,62	100,00	100,00
Rol emocional	88,73	30,753	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	69,33	22,919	,00	100,00	56,00	72,00	88,00
Componente estandarizado físico	45,78	8,564	13,01	64,66	41,06	46,97	52,14
Componente estandarizado mental	51,311	10,9307	14,2	66,7	48,167	54,098	58,579

Tabla nº 11. Datos para el sexo masculino de los ítems del SF-36 en la Segunda Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

Hombres	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	82,093	17,015	10,00	100,00	75,00	85,00	95,00
Rol Físico	88,992	30,428	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	76,873	25,211	12,00	100,00	61,00	84,00	100,00
Salud general	67,940	17,732	25,00	100,00	57,00	72,00	82,00
Vitalidad	78,432	19,334	10,00	100,00	65,00	85,00	95,00
Función social	95,335	14,187	12,50	100,00	100,00	100,00	100,00
Rol emocional	96,268	18,124	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	79,955	17,922	12,00	100,00	72,00	84,00	92,00
Componente estandarizado físico	48,720	7,119	22,69	62,79	45,65	49,96	53,56
Componente estandarizado mental	55,003	7,927	15,2	66,7	51,93	56,68	59,83

Tabla nº 12. Datos para el sexo femenino de los ítems del SF-36 en la Segunda Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

Mujer	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	63,82	21,971	,00	100,00	50,00	70,00	80,00
Rol Físico	83,25	36,407	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	56,43	25,700	,00	100,00	38,70	52,00	72,00
Salud general	58,21	21,545	,00	95,00	50,00	60,00	72,00
Vitalidad	64,35	22,541	5,00	100,00	50,00	65,00	85,00
Función social	86,63	22,321	25,00	100,00	75,00	100,00	100,00
Rol emocional	84,09	35,662	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	62,80	23,243	,00	100,00	48,00	68,00	80,00
Componente estandarizado físico	43,98	8,888	13,01	64,66	39,18	44,88	50,60
Componente estandarizado mental	49,04	11,88	14,2	65,8	43,82	52,34	57,33

Y los datos de los ítems en la tercera visita del cuestionario SF-36 en la tercera

visita se presentan en las siguientes:

Tabla nº 13: Datos globales de los ítems del SF-36 en la Tercera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	68,05	23,275	,00	100,00	55,00	75,0000	85,0000
Rol Físico	84,02	36,082	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	62,22	28,079	,00	100,00	41,00	61,00	84,00
Salud general	61,43	21,992	,00	100,00	50,00	65,00	77,37
Vitalidad	71,13	22,111	15,00	100,00	55,00	75,00	90,00
Función social	86,25	22,836	12,50	100,00	75,00	100,00	100,00
Rol emocional	88,63	30,872	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	69,86	21,886	8,00	100,00	60,00	72,00	88,00
Componente estandarizado físico	44,79	9,492	17,59	69,92	38,34	46,93	51,87
Componente estandarizado mental	51,56	10,142	16,18	68,13	48,64	54,36	58,44

Tabla nº 14. Datos para el sexo masculino de los ítems del SF-36 en la Tercera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

	Media	Desv. tip.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	79,3988	18,46256	15,00	100,00	73,7500	85,0000	90,0000
Rol Físico	88,9925	30,73523	,00	100,00	100,0000	100,0000	100,0000
Dolor corporal	75,3134	25,04685	12,00	100,00	61,0000	76,0000	100,0000
Salud general	66,8619	20,60745	5,00	100,00	55,0000	72,0000	82,0000
Vitalidad	80,2363	19,68651	20,00	100,00	70,0000	85,0000	96,2500
Función social	92,5373	16,72979	25,00	100,00	100,0000	100,0000	100,0000
Rol emocional	93,2836	25,12454	,00	100,00	100,0000	100,0000	100,0000
Salud Mental	79,3657	17,31336	28,00	100,00	68,0000	84,0000	92,0000
Componente estandarizado físico	48,2342	8,27651	19,89	69,92	43,5596	49,8807	53,8012
Componente estandarizado mental	54,5436	7,99415	18,55	68,13	51,4876	56,0616	59,4657

Tabla nº 15. Datos para el sexo femenino de los ítems del SF-36 en la Tercera Visita del Ensayo Clínico PREDIMED Nodo de Sevilla.

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Función Física	61,08	23,216	,00	100,00	45,00	65,00	80,00
Rol Físico	80,96	38,759	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dolor corporal	54,17	26,833	,00	100,00	32,00	52,00	72,00
Salud general	58,09	22,196	,00	92,00	45,00	62,00	75,50
Vitalidad	65,54	21,695	15,00	100,00	50,00	70,00	80,00
Función social	82,39	25,153	12,50	100,00	75,00	100,00	100,00
Rol emocional	85,78	33,663	,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Salud Mental	64,03	22,387	8,00	100,00	52,00	68,00	80,00
Componente estandarizado físico	42,67	9,589	17,59	65,18	36,51	44,31	49,85
Componente estandarizado mental	49,73	10,880	16,18	66,91	45,80	52,30	56,84

Los datos de la población Española de referencia para realizar las comparaciones de datos y la obtención de gráficas ⁵⁰, se presentan en la siguiente tabla.

Tabla nº 16 A y B. Datos de la Población Española de referencia

A

		Función física	Rol físico	Dolor corporal	Salud general
Población Española (>= 18 AÑOS)	Total	84,7	83,2	79	68,3
	Hombres	88,2	87,2	84	70,8
	Mujeres	81,2	79,5	74,4	65,9

B

Vitalidad	Función Social	Rol emocional	Salud mental
66,9	90,1	88,6	73,3
70,5	92,5	92,9	76,9
63,6	87,9	84,4	70,1

Se ha realizado una comparación global de los ítems del SF-36 en los pacientes, con respecto a la población Española, en las tres visitas en las que se les realizó el cuestionario. Se presenta también los resultados y las comparaciones según sexo (Figuras 1,2 y 3).

Figura nº 1. Comparación global de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

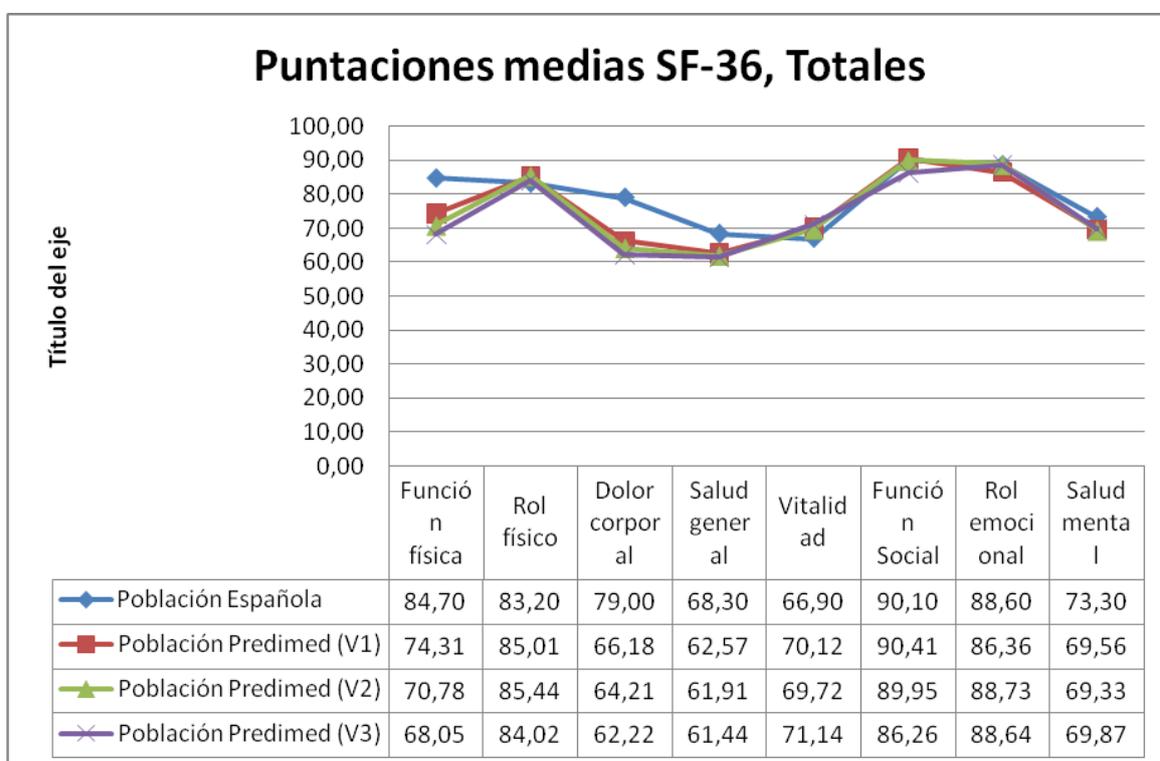


Figura nº 2. Comparación por el sexo masculino de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

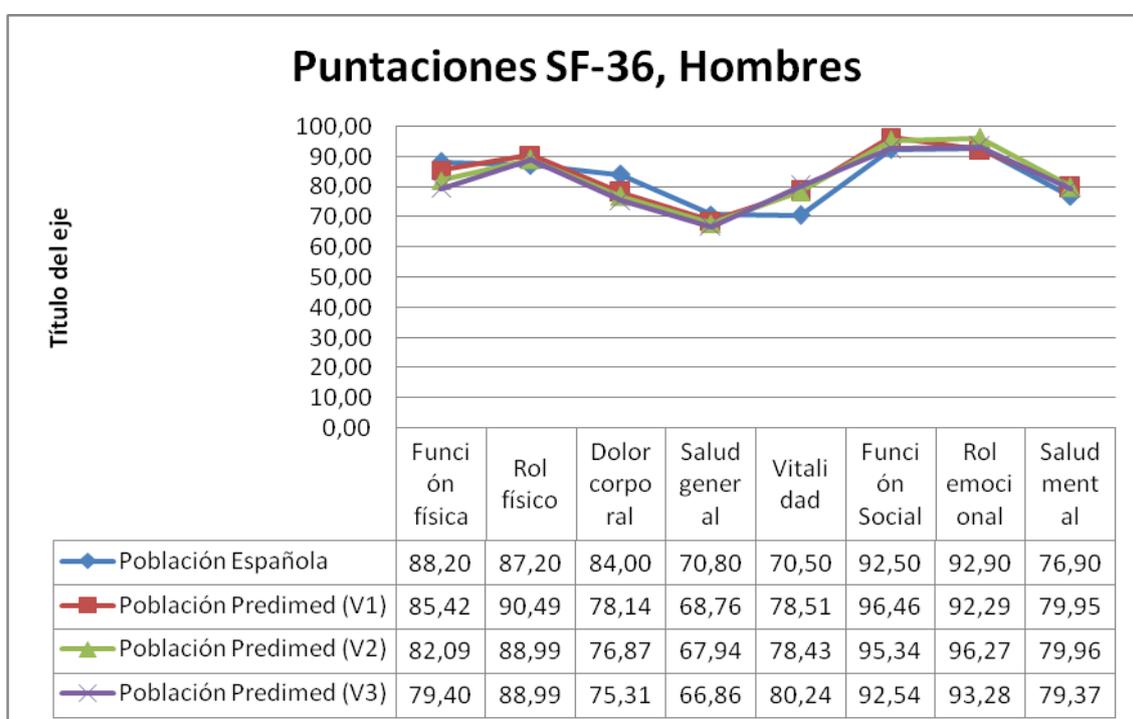
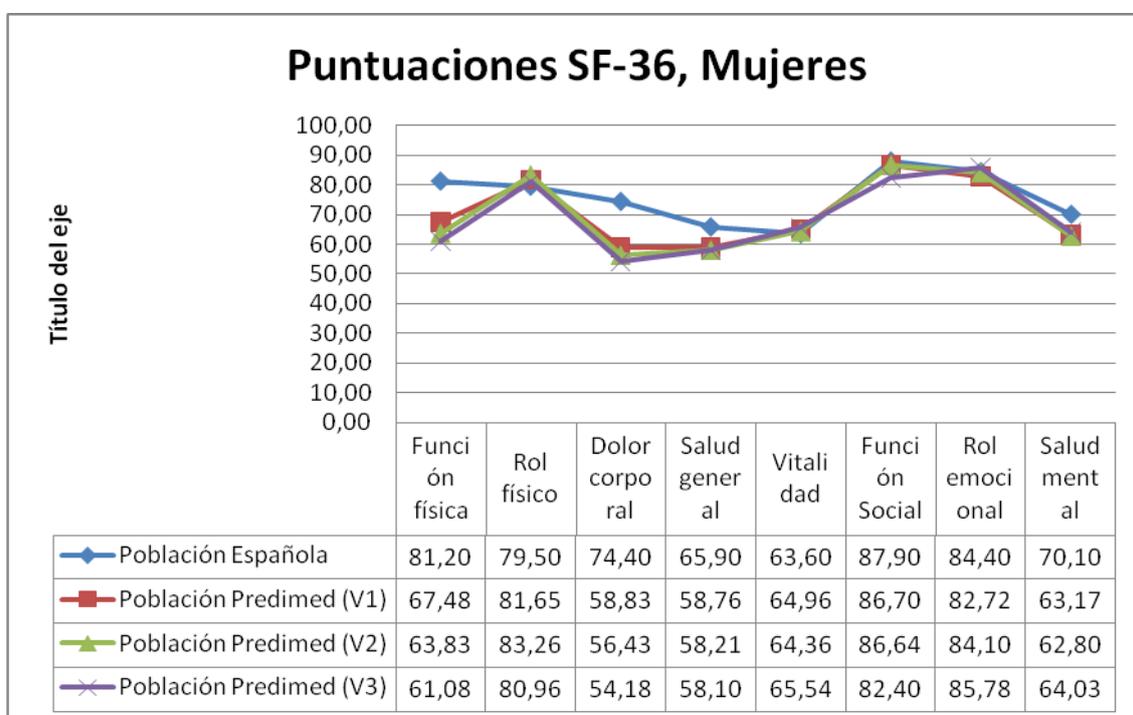


Figura nº 3. Comparación por el sexo femenino de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).



Los resultados de las comparaciones según sexo y edad, rango de 55-64 años, 65-74 y >75 años, se ha desglosado en las figuras 4-9.

Figura nº 4. Comparación por el sexo masculino (55-64 años) de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes del Ensayo Clínico la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

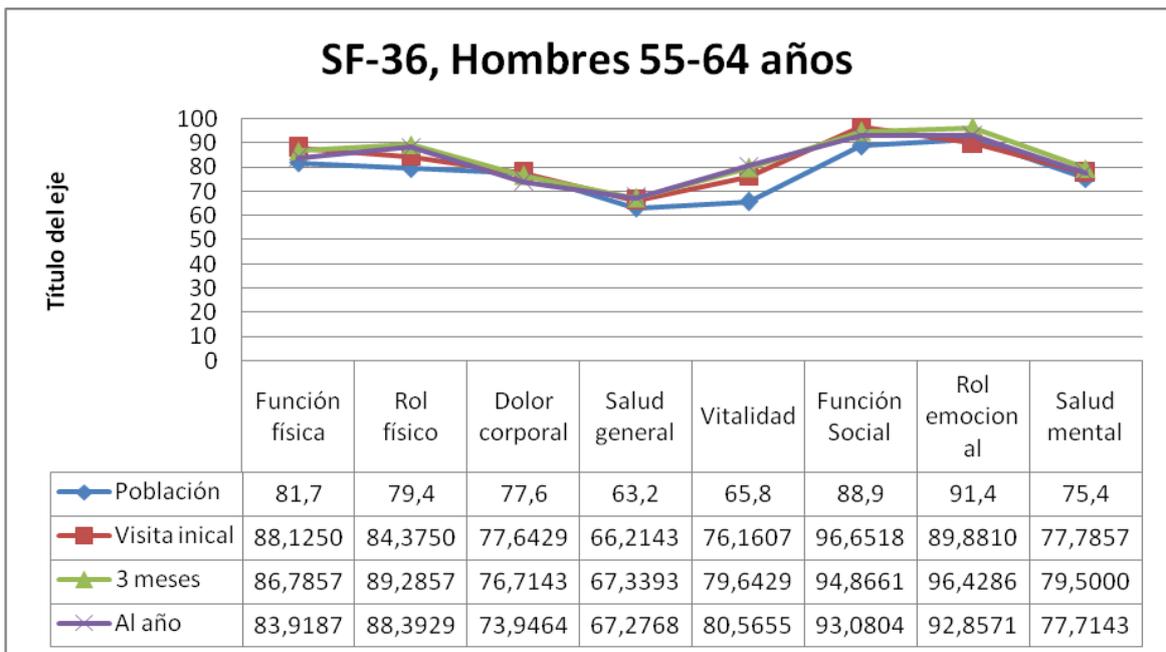


Figura nº 5. Comparación por el sexo femenino (55-64 años) de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

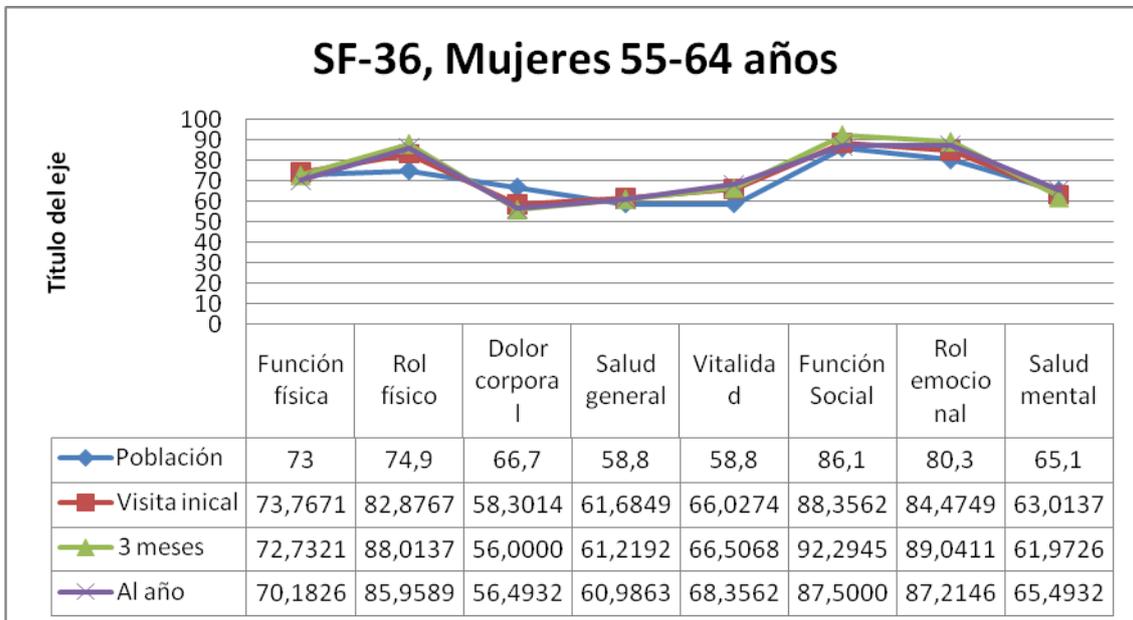


Figura nº 6. Comparación por el sexo masculino (65-74 años) de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

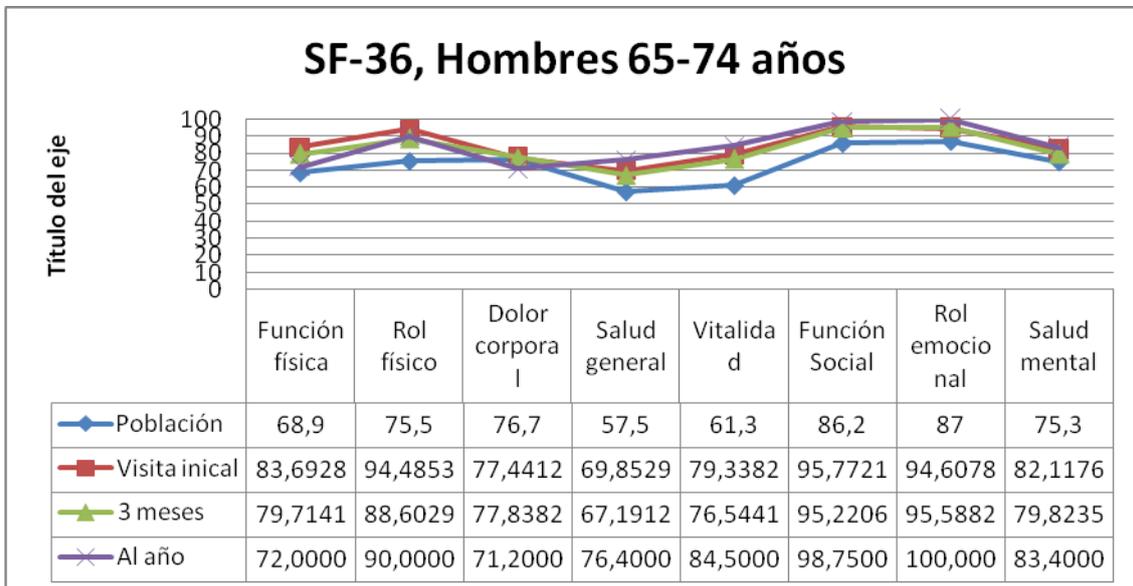


Figura nº 7. Comparación por el sexo femenino (65-74 años) de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

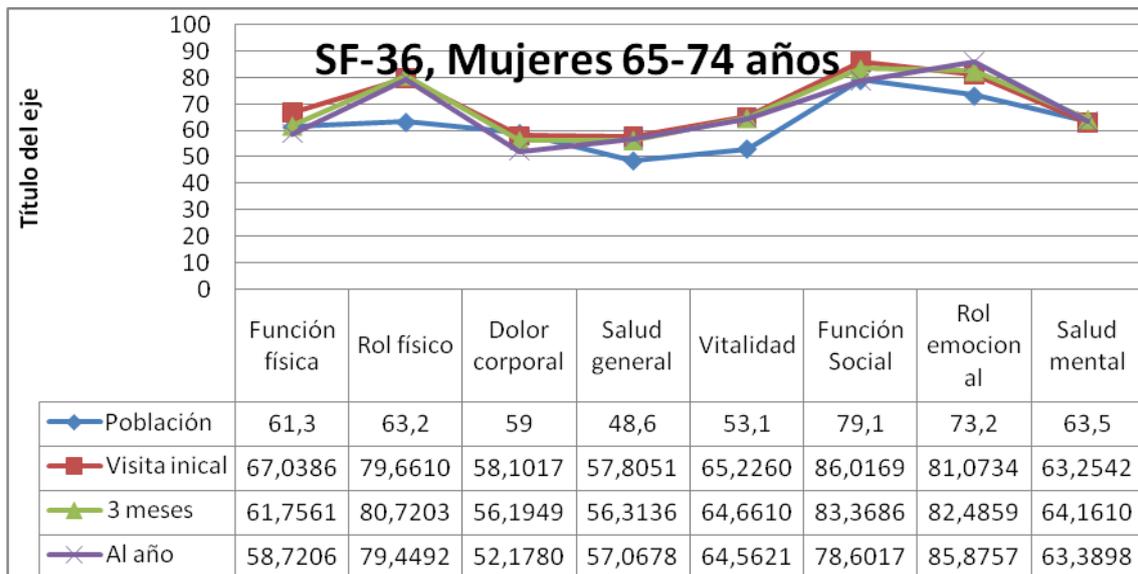


Figura nº 8. Comparación por el sexo masculino (>=75 años) de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

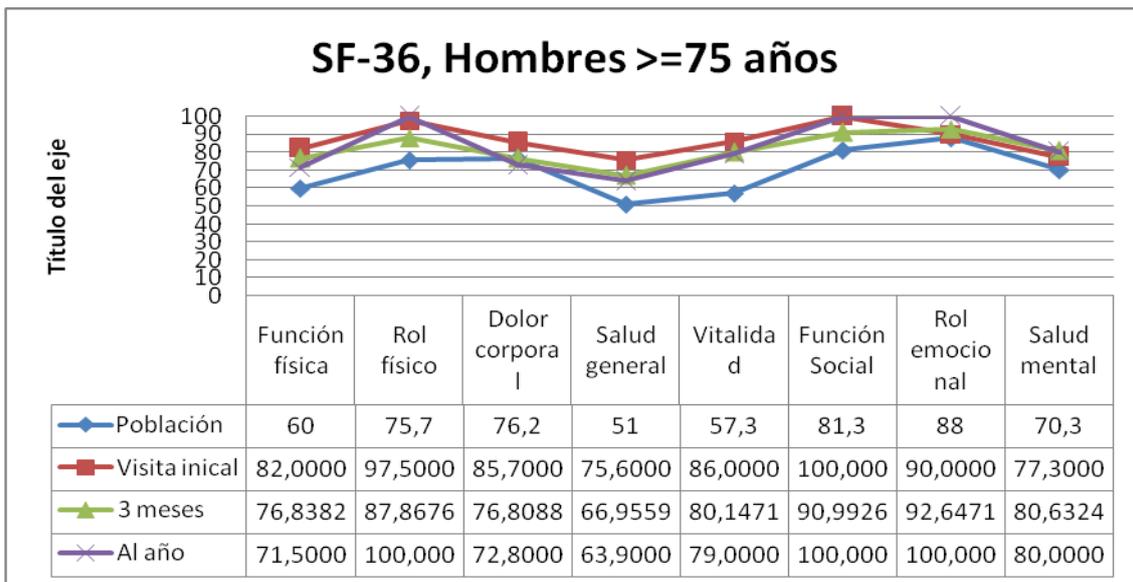
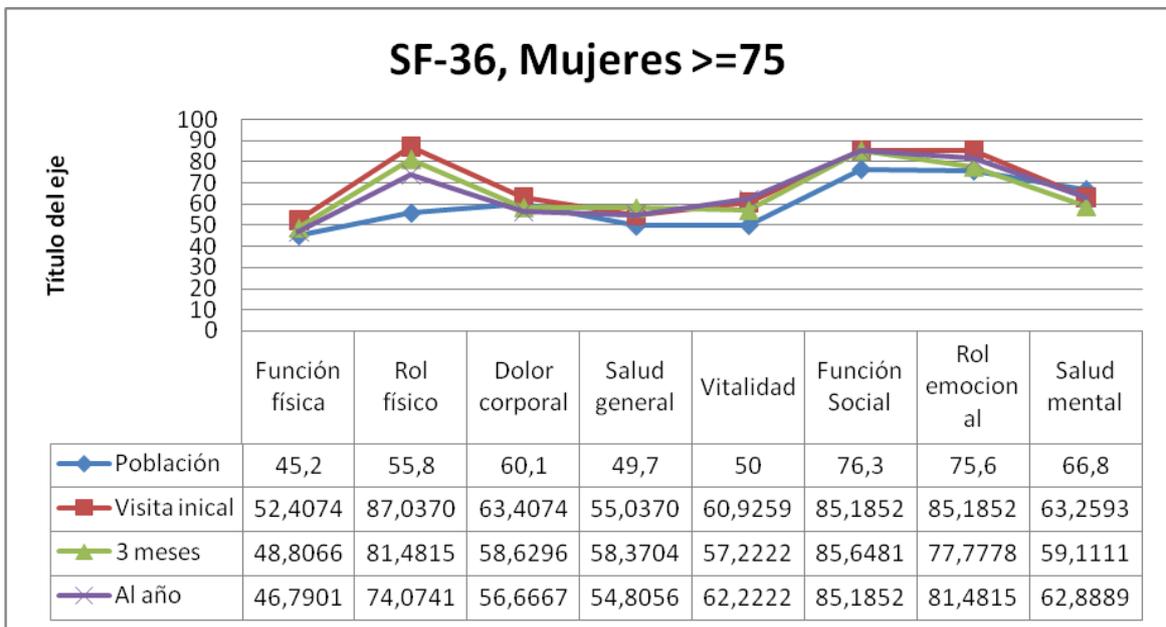


Figura nº 9. Comparación por el sexo femenino (≥ 75 años) de los 8 items del cuestionario SF-36 entre las tres visitas y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).



Se ha realizado una comparación de los 8 ítems de cuestionario entre los pacientes adscritos a cada brazo del ensayo clínico, DTM suplementada con AOVE, DTM + FS y dieta baja en grasa, con la población general, en las tres visitas, Figuras 10,11 y 12

Figura nº 10. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes adscritos al brazo de aceite de oliva y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

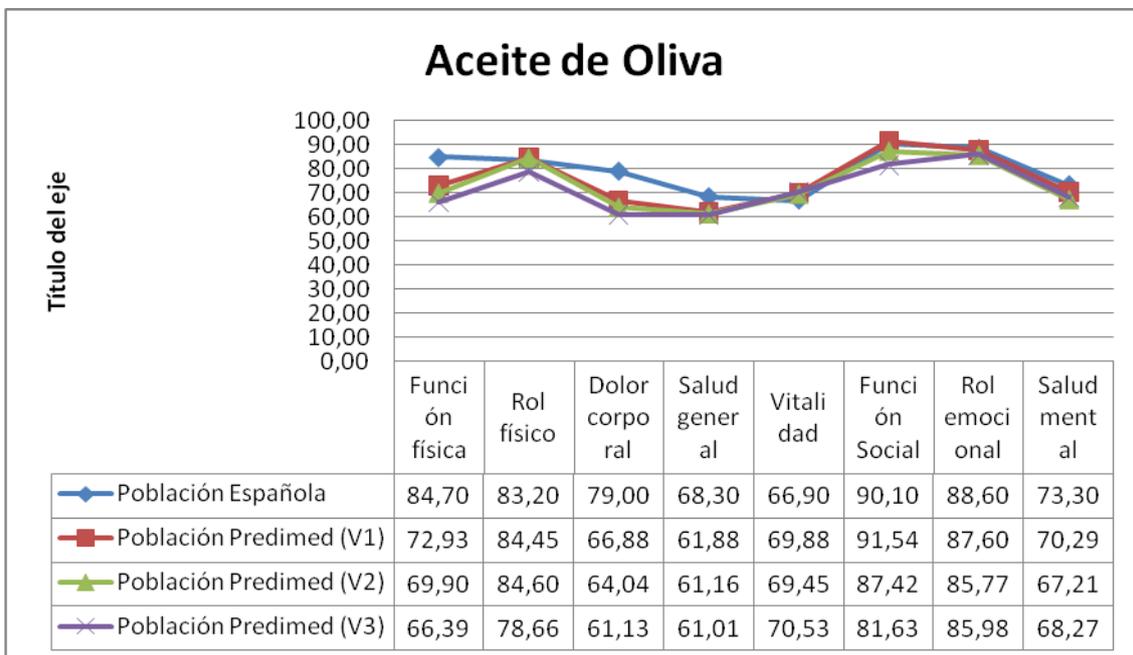


Figura nº 11. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes adscritos al brazo de frutos secos y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).

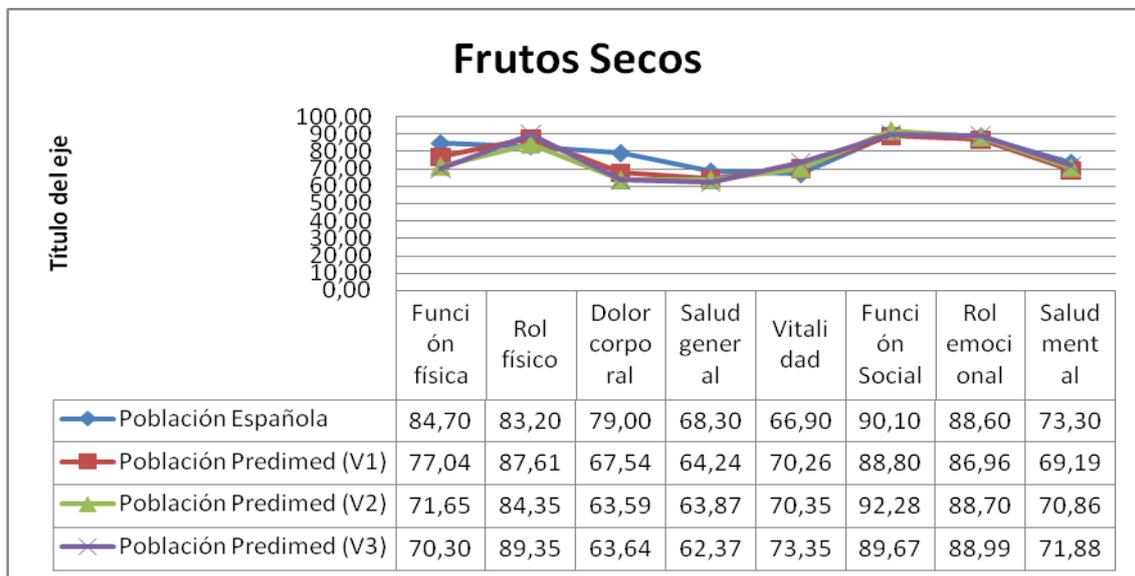
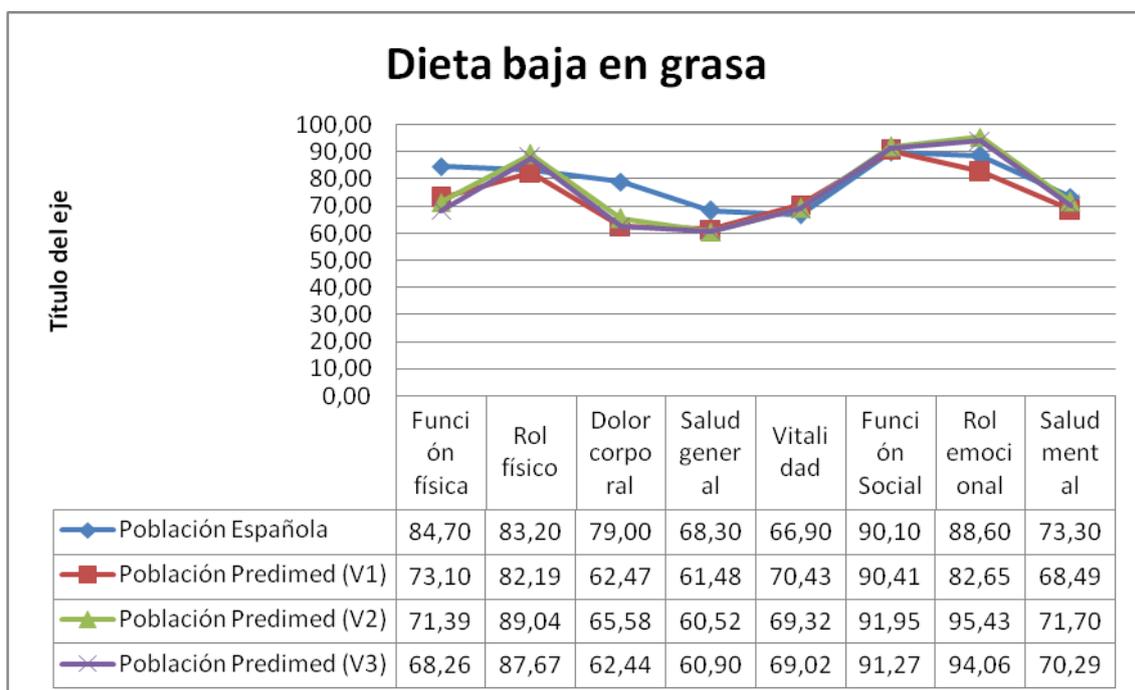


Figura nº 12. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las tres visitas a los pacientes adscritos al brazo de Dieta Baja en Grasas y la Población Española. (V1 primera visita, V2 segunda visita, V3 tercera visita).



Y en las siguientes figuras expone un análisis gráfico de los 8 ítems del cuestionario SF-36 entre las visita 1 y 3 (0 y 1 año), en comparación entre los tres brazos del EC.

Figura nº 13. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 en la primera visita a los pacientes adscritos al Ensayo Clínico.

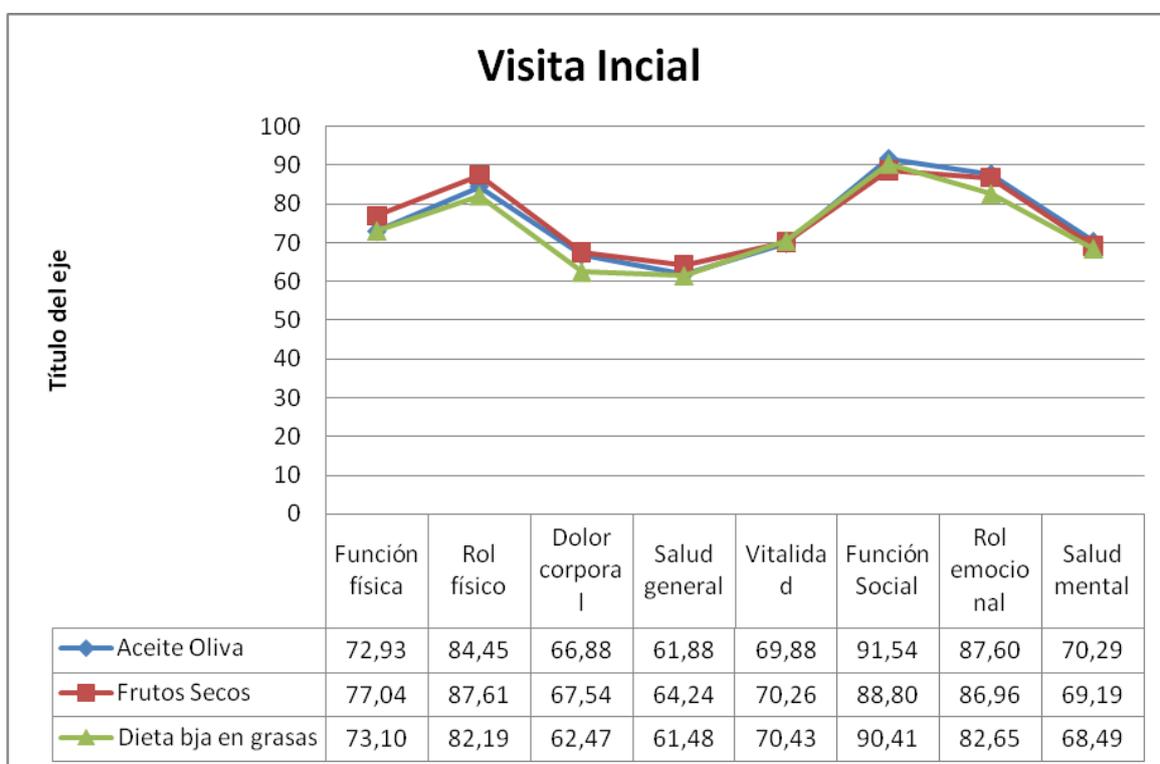


Figura nº 14. Comparación de los 8 items del cuestionario SF-36 en la segunda visita a los pacientes adscritos al Ensayo Clínico.

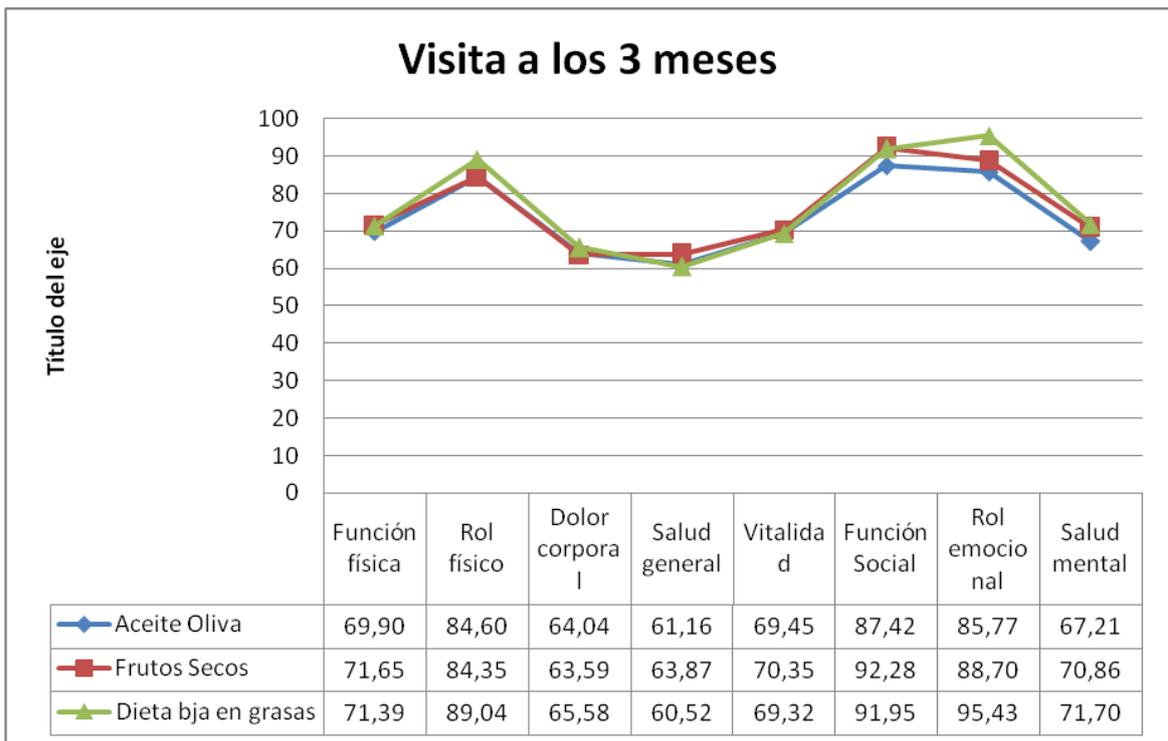


Figura nº 15. Comparación de los 8 ítems del cuestionario SF-36 en la tercera visita a los pacientes adscritos al Ensayo Clínico.

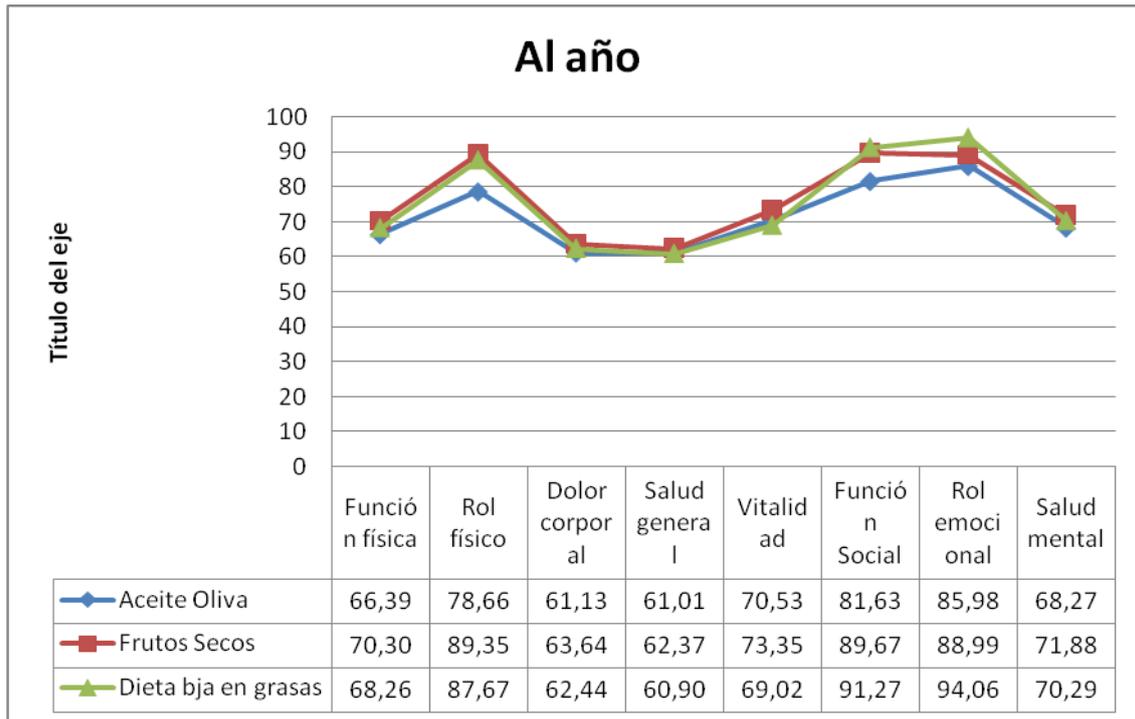
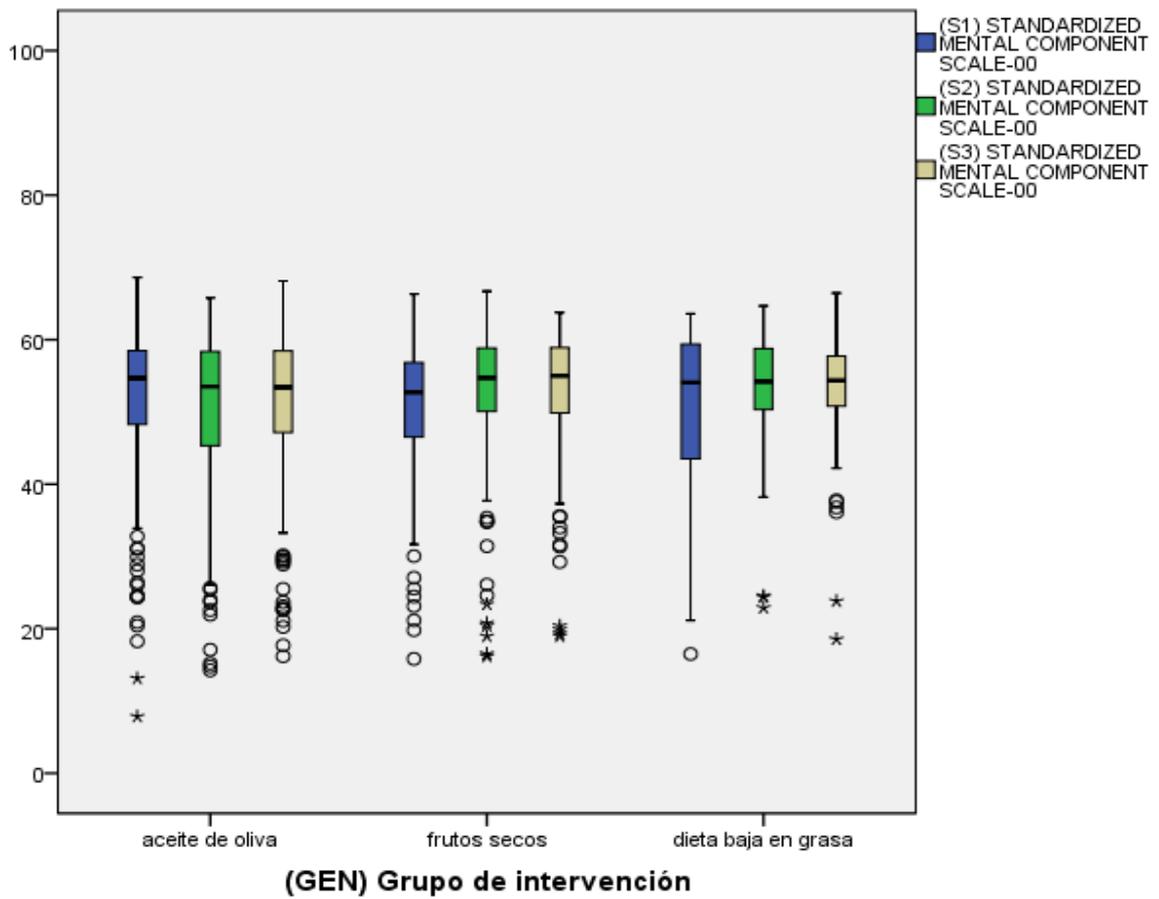
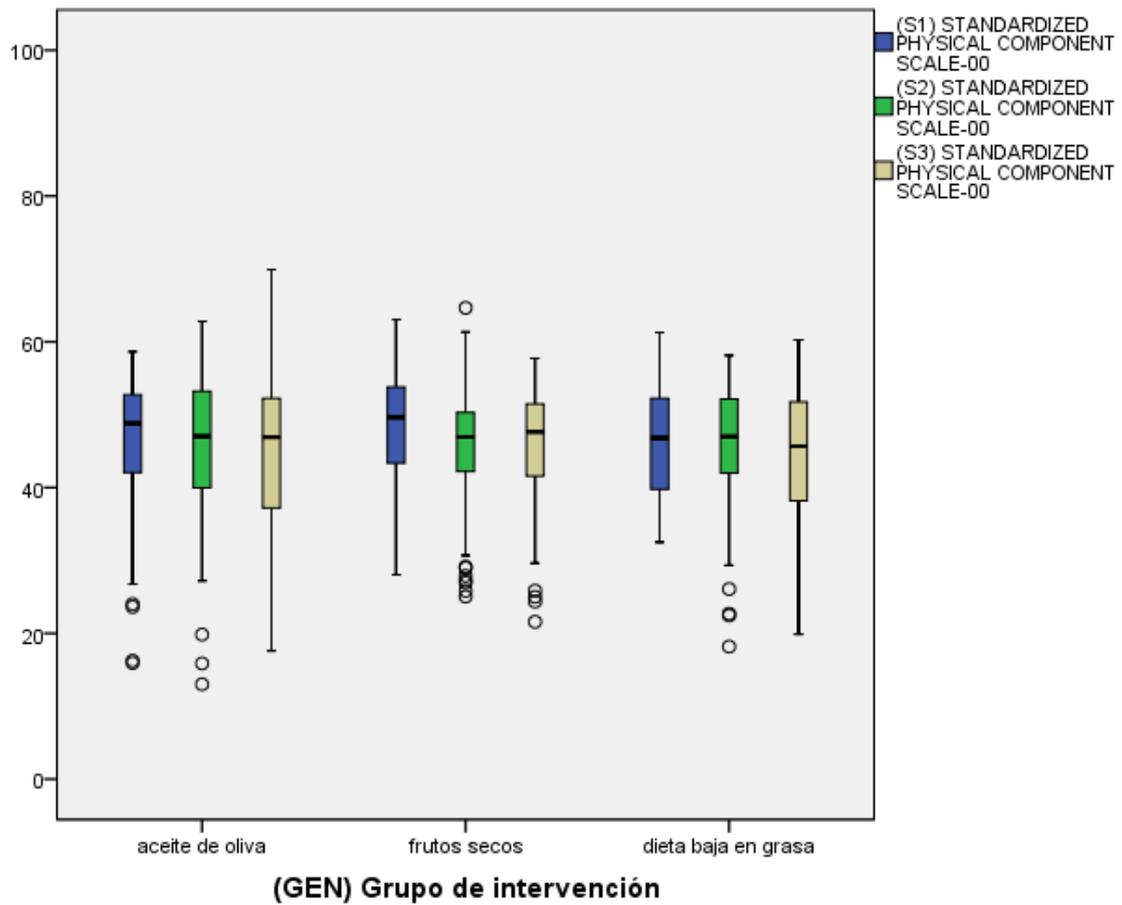


Figura nº 15 bis. Comportamiento de los dos componentes estandarizados (físico y mental) del cuestionario SF-36 en el primer año de desarrollo del EC.





Los extremos de los segmentos indican los valores límite del rango. La línea central del diagrama de cajas representa la mediana.

Tabla 17: Puntos de observación, desarrollo del Ensayo Clínico PREDIMED en el nodo Sevilla y tamaño muestral con información disponible para el análisis de CVRS.

Puntos de Observación	Tiempo de desarrollo del Ensayo Clínico	Tamaño Muestral N
0	Comienzo	395
1	3 meses	457
2	1 año	440
3	2 años	394
4	3 años	317
5	4 años	226
6	5 años	111

ESTADISTICA INFERENCIAL DE VARIABLES
DESCRIPTIVAS PARA
UN TAMAÑO DE MUESTRA ÓPTIMO
(N=352).

En la Tabla 18 se presenta la distribución por sexo en los tres brazos de intervención, DTM + AOVE, DTM + FS y Dieta baja en grasas.

Tabla nº 18. Distribución por sexo en la muestra y comparación mediante Chi cuadrado de Pearson.

	Aceite de Oliva	Frutos Secos	Dieta Baja en Grasas	Chi Cuadrado
Hombres	58	50	26	
Mujeres	106	65	47	
Total	164	115	73	2.122 (p=0.34)

Ninguna casilla presenta una frecuencia esperada menor de 5.

Figura nº 16.- Diagramas de cajas (“box and whiskers”) de la variable edad de los tres brazos del Ensayo Clínico. Resultados de ANOVA de un factor.

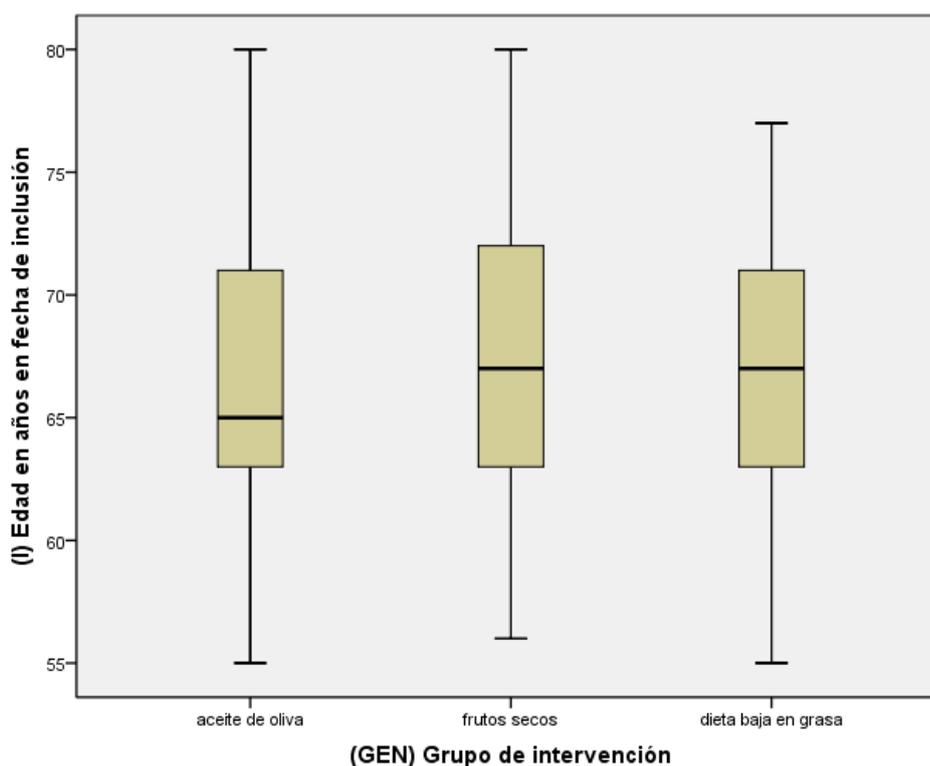


Tabla 19. Anova en tamaño muestral óptimo N=352

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	40,527	2	20,263	,619	,539
Intra-grupos	11421,720	349	32,727		
Total	11462,247	351			

Análisis de la Varianza en la muestra N=352, se presenta datos inter-grupos e intra-grupos.

En la tabla siguiente, los resultados del análisis de la Varianza de un factor de las variables IMC , perímetro de cintura , perímetro de cadera , Presión arterial sistólica y diastólica de la extremidad superior izquierda en primera y segunda tomas frecuencia cardíaca tomada en la extremidad superior derecha en segunda toma. Las significaciones están en negrita.

Tabla 20: Resultados de la ANOVA de un factor

ANOVA			
		F	Sig.
(GEN) IMC (re-calculado)	Inter-grupos	1,423	,242
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) Cintura	Inter-grupos	,183	,833
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) Cadera	Inter-grupos	,613	,542
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAD extremidad superior izquierda. Primera toma	Inter-grupos	2,208	,112
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAS extremidad superior izquierda. Segunda toma	Inter-grupos	4,313	,014
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAD extremidad superior izquierda. Segunda toma	Inter-grupos	3,039	,049
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) FC izquierda. Segunda toma	Inter-grupos	,445	,641

	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAS extremidad superior derecha. Primera toma	Inter-grupos	1,778	,175
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAD extremidad superior derecha. Primera toma	Inter-grupos	,289	,750
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) FC derecha. Primera toma	Inter-grupos	,059	,943
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAS extremidad superior derecha. Segunda toma	Inter-grupos	6,674	,002
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) PAD extremidad superior derecha. Segunda toma	Inter-grupos	1,583	,211
	Intra-grupos		
	Total		
(GEN) FC derecha. Segunda toma	Inter-grupos	,158	,854
	Intra-grupos		
	Total		

RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA
RELACIONADA CON LA SALUD OPTIMIZANDO EL
TIEMPO DE OBSERVACIÓN.

8 DIMENSIONES.

(N= 191 con registros completos;
TIEMPO DE OBSERVACIÓN = 4 AÑOS).

Función Física

En las siguientes tablas se exponen los resultados de calidad de vida relacionada con la salud en la dimensión de Función Física, en un tiempo de observación de 4 años, con una N de 191 con registros completos.

Tabla nº21: Distribución de tamaños muestrales de los tres grupos de intervención en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Factores inter-sujetos			
		Etiqueta del valor	N
(GEN) Grupo de intervención	1	aceite de oliva	100
	2	frutos secos	60
	3	dieta baja en grasa	31

Tabla nº 22 : Resultados descriptivos de la dimension Función Física en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estimaciones				
CVs	Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	77,780	1,494	74,832	80,728
2	73,010	1,699	69,658	76,361
3	68,800	1,809	65,230	72,369
4	64,846	2,123	60,658	69,033
5	64,216	2,142	59,991	68,441

En la tabla 23 se presentan los contrastes multivariados de la dimensión Función Física en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

En el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 23 : Contrastes multivariados de la dimension Función Física.

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,344	24,202 ^a	4,0	185,0	,000	,344
	Lambda de Wilks	,656	24,202 ^a	4,0	185,0	,000	,344
	Traza de Hotelling	,523	24,202 ^a	4,0	185,0	,000	,344
	Raíz mayor de Roy	,523	24,202 ^a	4,0	185,0	,000	,344
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,038	,902	8,0	372,0	,514	,019
	Lambda de Wilks	,962	,902 ^a	8,0	370,0	,515	,019
	Traza de Hotelling	,039	,902	8,0	368,0	,515	,019
	Raíz mayor de Roy	,034	1,561 ^b	4,0	186,0	,187	,032

Tabla nº 24 : Prueba de esfericidad de Mauchy.

Prueba de esfericidad de Mauchly ^b							
Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite-inferior
CVs	,759	51,449	9	,000	,872	,900	,250

En las tablas 25 y 26 se presentan los resultados las pruebas de efectos intra-sujetos y las pruebas de contraste intra-sujeto:

Tabla nº 25 : Efectos intra-sujetos.

Pruebas de efectos intra-sujetos.							
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Esfericidad asumida	19960,796	4	4990,199	33,99	,000	,153
	Greenhouse-Geisser	19960,796	3,487	5724,711	33,99	,000	,153
	Huynh-Feldt	19960,796	3,599	5546,945	33,99	,000	,153
	Límite-inferior	19960,796	1,000	19960,79	33,99	,000	,153
CVS * grup_int	Esfericidad asumida	1332,929	8	166,616	1,135	,337	,012
	Greenhouse-Geisser	1332,929	6,974	191,141	1,135	,339	,012
	Huynh-Feldt	1332,929	7,197	185,205	1,135	,339	,012
	Límite-inferior	1332,929	2,000	666,465	1,135	,324	,012
Error(CVS)	Esfericidad asumida	110403,44	752	146,813			
	Greenhouse-Geisser	110403,44	655,51	168,423			
	Huynh-Feldt	110403,44	676,52	163,193			
	Límite-inferior	110403,44	188,0	587,252			

Tabla nº 26 : Contrastes intra-sujetos.

Pruebas de contrastes intra-sujetos							
Origen	CVS	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Lineal	19024,21	1	19024,21	84,67	,000	,311
	Cuadrático	795,100	1	795,100	5,834	,017	,030
	Cúbico	116,654	1	116,654	,855	,356	,005
	Orden 4	24,829	1	24,829	,277	,600	,001
CVS * grup_int	Lineal	620,890	2	310,445	1,382	,254	,014
	Cuadrático	24,872	2	12,436	,091	,913	,001
	Cúbico	663,885	2	331,942	2,432	,091	,025
	Orden 4	23,283	2	11,641	,130	,878	,001
Error(CVS)	Lineal	42240,20	188	224,682			
	Cuadrático	25623,39	188	136,295			
	Cúbico	25658,36	188	136,481			
	Orden 4	16881,48	188	89,795			

El test de Levene se usa para contrastar si las muestras tienen la misma varianza, es decir, la homogeneidad de varianzas. El análisis de la varianza, suponen que las varianzas son iguales para todos los grupos. De ahí la importancia de verificar con el test de Levene esa hipótesis.

Tabla nº 27 : Resultados de la dimension Función Física en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Función Física (0-100)	2,076	2	188	,128
(S2) SF-36 Función Física (0-100)	2,185	2	188	,115
(S3) SF-36 Función Física (0-100)	1,274	2	188	,282
(S4) SF-36 Función Física (0-100)	,741	2	188	,478
(S5) SF-36 Función Física (0-100)	,876	2	188	,418

En la tabla 28 se realiza una comparación por pares al ser significativo el contraste por efecto del tiempo

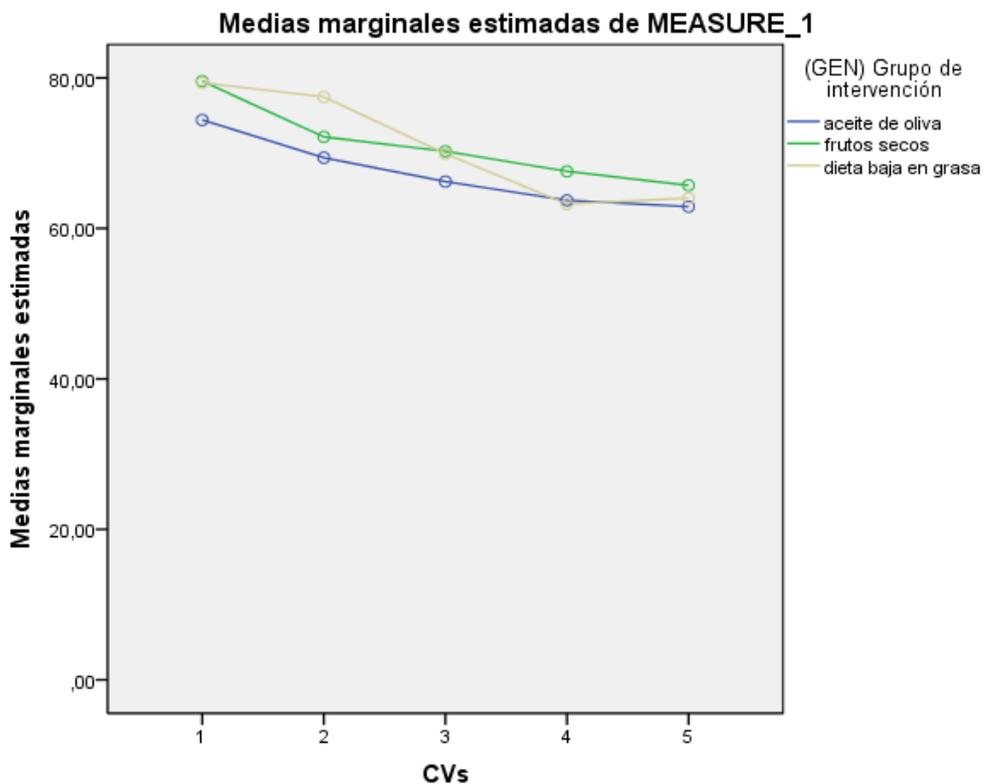
Tabla nº 28 : Comparación por pares.

Comparaciones por pares						
(I)CVs	(J)CVs	Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	4,770 [*]	1,183	,001	1,409	8,132
	3	8,980 [*]	1,280	,000	5,345	12,616
	4	12,934 [*]	1,467	,000	8,766	17,103
	5	13,564 [*]	1,542	,000	9,185	17,944
2	1	-4,770 [*]	1,183	,001	-8,132	-1,409
	3	4,210 [*]	1,221	,007	,740	7,679
	4	8,164 [*]	1,534	,000	3,808	12,520
	5	8,794 [*]	1,592	,000	4,273	13,315
3	1	-8,980 [*]	1,280	,000	-12,616	-5,345
	2	-4,210 [*]	1,221	,007	-7,679	-,740
	4	3,954 [*]	1,210	,013	,518	7,390
	5	4,584 [*]	1,398	,012	,614	8,554
4	1	-12,934 [*]	1,467	,000	-17,103	-8,766
	2	-8,164 [*]	1,534	,000	-12,520	-3,808
	3	-3,954 [*]	1,210	,013	-7,390	-,518
	5	,630	1,364	1,000	-3,246	4,506
5	1	-13,564 [*]	1,542	,000	-17,944	-9,185
	2	-8,794 [*]	1,592	,000	-13,315	-4,273

	3	-4,584*	1,398	,012	-8,554	-,614
	4	-,630	1,364	1,000	-4,506	3,246

La representación de la evolución de resultados en la dimensión Función Física, según el brazo de intervención, DTM +AOVE, DTM+FS y dieta baja en grasas en las distintas visitas se muestra en la figura 17.

Figura nº 17 : Evolucion gráfica resultados de la dimension Función Física en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses

Punto 4: A los tres años

Punto 2: Al año

Punto 5: A los cuatro años

Punto 3: A los dos años

Función Social

Tabla nº 29 : Resultados descriptivos de la dimensión Función Social en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Función Social (0-100)	aceite de oliva	92,2500	17,65802	100
	frutos secos	92,7083	16,15793	60
	dieta baja en grasa	91,9355	15,66192	31
	Total	92,3429	16,80308	191
(S2) SF-36 Función Social (0-100)	aceite de oliva	89,7500	19,08414	100
	frutos secos	96,2500	11,10905	60
	dieta baja en grasa	94,7581	13,60690	31
	Total	92,6047	16,32691	191
(S3) SF-36 Función Social (0-100)	aceite de oliva	82,3750	25,38187	100
	frutos secos	92,5000	17,09891	60
	dieta baja en grasa	92,3387	14,31688	31
	Total	87,1728	22,00608	191
(S4) SF-36 Función Social (0-100)	aceite de oliva	86,2500	22,92527	100
	frutos secos	87,7083	21,27947	60
	dieta baja en grasa	91,9355	16,93996	31
	Total	87,6309	21,53598	191
(S5)) SF-36 Función Social (0-100)	aceite de oliva	87,8750	22,36456	100
	frutos secos	91,2500	20,23433	60
	dieta baja en grasa	80,2419	28,64550	31
	Total	87,6963	23,03017	191

En la Tabla 29 se presentan los resultados descriptivos de la dimensión Función Social, optimizando el tiempo de observación, N=191 con registros completos y en 4 años de observación.

En la tabla 30, los resultados de los contrastes multivariados de la Función Social, en el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 30 : Contrastes multivariados de la dimension Función Social.

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVs	Traza de Pillai	,093	4,719 ^a	4,000	185,000	,001	,093
	Lambda de Wilks	,907	4,719 ^a	4,000	185,000	,001	,093
	Traza de Hotelling	,102	4,719 ^a	4,000	185,000	,001	,093
	Raíz mayor de Roy	,102	4,719 ^a	4,000	185,000	,001	,093
CVs * grup_int	Traza de Pillai	,093	2,266	8,000	372,000	,022	,046
	Lambda de Wilks	,909	2,260 ^a	8,000	370,000	,023	,047
	Traza de Hotelling	,098	2,255	8,000	368,000	,023	,047
	Raíz mayor de Roy	,066	3,089 ^b	4,000	186,000	,017	,062

En la siguiente tabla, se representa la prueba de esfericidad de Mauchly, que se realiza para determinar si existen diferencias significativas entre las varianzas de las diferencias. Si la probabilidad estadística de la prueba es mayor o igual a alfa ($\alpha = 0,05$), no podemos rechazar la Hipótesis nula.

Tabla nº 31: Prueba de esfericidad de Mauchly

Prueba de esfericidad de Mauchly ^b							
Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
CVs	,835	33,717	9	,000	,925	,956	,250

Tabla nº 32 : Efectos intra-sujetos.

Pruebas de efectos intra-sujetos.							
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Esfericidad asumida	5107,25	4	1276,81	4,08	,003	,021
	Greenhouse-Geisser	5107,25	3,69	1380,55	4,08	,004	,021
	Huynh-Feldt	5107,25	3,82	1335,91	4,08	,003	,021
	Límite-inferior	5107,25	1,00	5107,25	4,08	,045	,021
CVS * grup_int	Esfericidad asumida	6143,58	8	767,94	2,45	,012	,025
	Greenhouse-Geisser	6143,58	7,39	830,34	2,45	,015	,025
	Huynh-Feldt	6143,58	7,64	803,4	2,45	,014	,025
	Límite-inferior	6143,58	2,00	3071,79	2,45	,088	,025
Error(CVS)	Esfericidad asumida	234961,12	752	312,44			
	Greenhouse-Geisser	234961,12	695,49	337,83			
	Huynh-Feldt	234961,12	718,73	326,91			
	Límite-inferior	234961,12	188,00	1249,79			

Tabla nº 33 : Contrastes intra-sujetos.

Pruebas de contrastes intra-sujetos							
Origen	CVS	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Lineal	4228,79	1	4228,79	12,67	,00	,06
	Cuadrático	88,77	1	88,77	,25	,61	,001
	Cúbico	252,66	1	252,66	,94	,33	,005
	Orden 4	537,02	1	537,02	1,77	,18	,009
CVS * grup_int	Lineal	530,16	2	265,08	,79	,45	,008
	Cuadrático	3924,56	2	1962,28	5,68	,004	,057
	Cúbico	1110,42	2	555,21	2,07	,12	,022
	Orden 4	578,43	2	289,21	,95	,38	,010
Error(CVs)	Lineal	62707,07	188	333,54			
	Cuadrático	64859,56	188	344,99			
	Cúbico	50368,468	188	267,917			
	Orden 4	57026,020	188	303,330			

En la siguiente tabla se presenta los resultados de la dimensión función Social en la fase de análisis en N=191

Tabla nº 34 : Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Función Social (0-100)	,024	2	188	,976
(S2) SF-36 Función Social (0-100)	10,848	2	188	,000
(S3) SF-36 Función Social (0-100)	14,799	2	188	,000
(S4) SF-36 Función Social (0-100)	2,996	2	188	,052
(S5) SF-36 Función Social (0-100)	5,300	2	188	,006

Tabla nº 35: Efecto tiempo

Comparaciones por pares						
(I)CVS	(J)CVS	Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-1,28	1,63	1,00	-5,94	3,36
	3	3,22	1,94	,98	-2,29	8,74
	4	3,66	2,16	,91	-2,47	9,80
	5	5,84 [*]	2,05	,04	,01	11,66
2	1	1,28	1,63	1,00	-3,36	5,94
	3	4,51	1,86	,16	-,78	9,81
	4	4,95	1,91	,10	-,48	10,39
	5	7,130 [*]	1,88	,002	1,77	12,48
3	1	-3,22	1,94	,98	-8,74	2,29
	2	-4,51	1,86	,16	-9,81	,78
	4	,44	2,14	1,00	-5,64	6,52
	5	2,61	2,32	1,00	-3,98	9,21
4	1	-3,66	2,16	,91	-9,80	2,47
	2	-4,95	1,91	,10	-10,39	,48
	3	-,44	2,14	1,00	-6,52	5,64
	5	2,17	2,20	1,000	-4,09	8,44

5	1	-5,842*	2,05	,049	-11,66	-,017
	2	-7,130*	1,88	,002	-12,48	-1,77
	3	-2,61	2,32	1,00	-9,21	3,98
	4	-2,17	2,20	1,00	-8,44	4,09

En la siguiente tabla se presenta la comparación por pares, por grupo de intervención DTM + AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

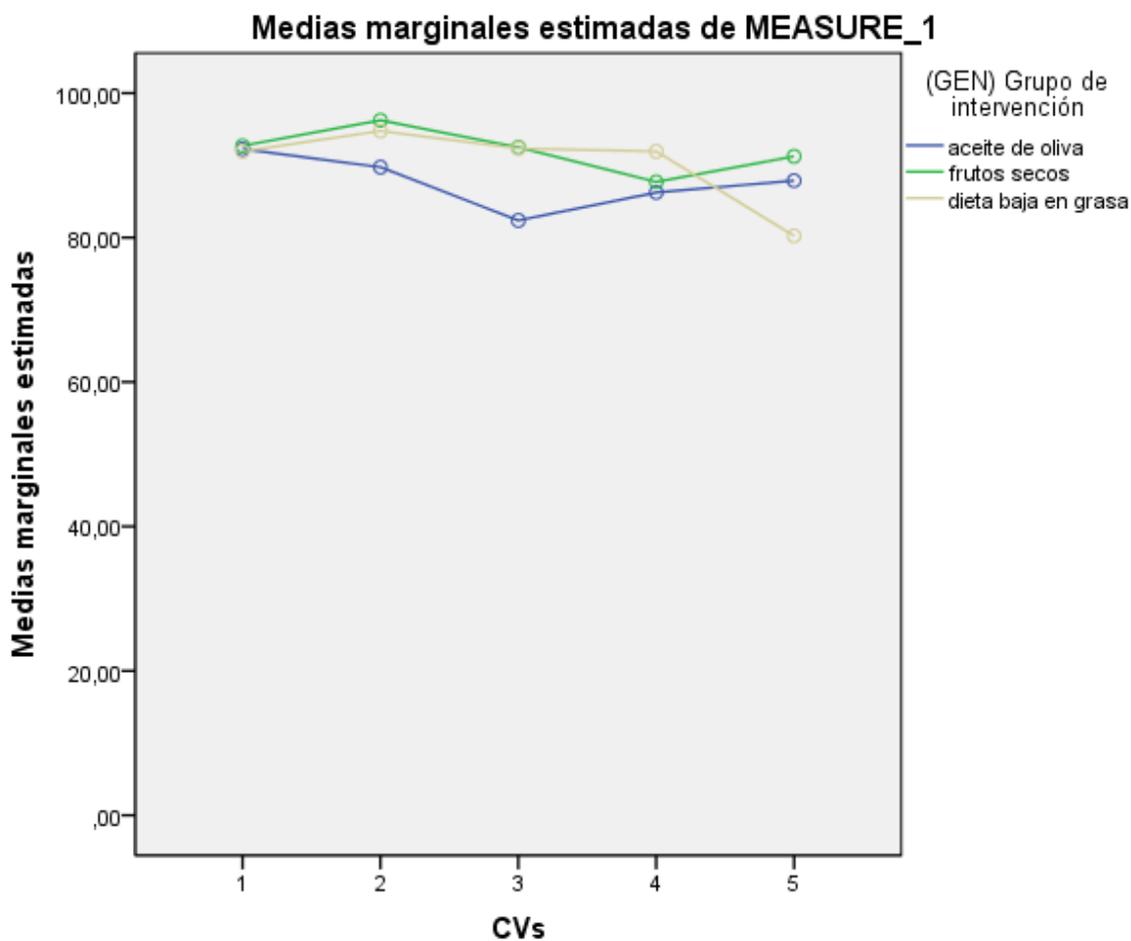
Tabla nº 36: Comparación por pares.

Comparaciones por pares						
(I)(GEN) Grupo de intervención	(J)(GEN) Grupo de intervención	Diferenci a de medias (I-J)	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
DTM+AOVE	DTM+FS	-4,38	1,99	,088	-9,20	,43
	dieta baja en grasa	-2,54	2,51	,939	-8,61	3,52
DTM+FS	DTM+AOVE	4,38	1,99	,088	-,43	9,20
	dieta baja en grasa	1,84	2,70	1,00	-4,68	8,37
Dieta baja en grasa	DTM+AOVE	2,54	2,51	,939	-3,52	8,61
	DTM+FS	-1,84	2,70	1,00	-8,37	4,68

Tabla nº 37: Resultados de la dimensión Función Social en esta fase de análisis. Comparaciones Múltiples - Bonferroni (optimización de tiempo).

Comparaciones múltiples-Bonferroni						
(I)(GEN) Grupo de intervención	(J)(GEN) Grupo de intervención	Diferenci a de medias (I-J)	Error típ.	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
DTM+AOVE	DTM+FS	-4,3833	1,9956 5	,088	-9,2040	,4373
	dieta baja en grasa	-2,5419	2,5122 1	,939	-8,6104	3,5265
DTM+FS	DTM+AOVE	4,3833	1,9956 5	,088	-,4373	9,2040
	dieta baja en grasa	1,8414	2,7031 2	1,000	-4,6882	8,3710
dieta baja en grasa	DTM+AOVE	2,5419	2,5122 1	,939	-3,5265	8,6104
	DTM+FS	-1,8414	2,7031 2	1,000	-8,3710	4,6882

Figura nº 18 : Evolucion gráfica resultados de la dimension Función Social en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 4: A los tres años

Punto 2: Al año.

Punto 5: A los cuatro años

Punto 3: A los dos años.

Rol Físico

Tabla nº 38 : Resultados descriptivos de la dimension Rol Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Rol Físico (0-100)	aceite de oliva	79,5000	38,98653	100
	frutos secos	90,8333	26,82597	60
	dieta baja en grasa	83,0645	37,29784	31
	Total	83,6387	35,50360	191
(S2) SF- SF-36 Rol Físico (0-100)	aceite de oliva	85,2500	34,65104	100
	frutos secos	85,4167	34,22621	60
	dieta baja en grasa	90,3226	30,05372	31
	Total	86,1257	33,69624	191
(S3) SF- SF-36 Rol Físico (0-100)	aceite de oliva	78,2500	40,92599	100
	frutos secos	90,8333	27,98557	60
	dieta baja en grasa	83,8710	37,38783	31
	Total	83,1152	36,98659	191
(S4) SF- SF-36 Rol Físico (0-100)	aceite de oliva	85,2500	35,01353	100
	frutos secos	83,7500	34,69754	60
	dieta baja en grasa	90,3226	30,05372	31
	Total	85,6021	34,05922	191
(S5) SF- SF-36 Rol Físico (0-100)	aceite de oliva	83,7500	35,77691	100
	frutos secos	91,6667	27,87178	60
	dieta baja en grasa	73,3871	44,22268	31
	Total	84,5550	35,40645	191

En la siguiente tabla, resultados de contrastes multivariados de la dimensión Rol Físico en N= 191 y un tiempo de observación de 4 años. En el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 39 : Contrastes multivariados de la dimension Rol Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gol de la hipótesis	Gol del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,010	,484 ^a	4,00	185,00	,748	,010
	Lambda de Wilks	,990	,484 ^a	4,00	185,00	,748	,010
	Traza de Hotelling	,010	,484 ^a	4,00	185,00	,748	,010
	Raíz mayor de Roy	,010	,484 ^a	4,00	185,00	,748	,010
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,070	1,679	8,00	372,00	,102	,035
	Lambda de Wilks	,931	1,681 ^a	8,00	370,00	,101	,035
	Traza de Hotelling	,073	1,682	8,00	368,00	,101	,035
	Raíz mayor de Roy	,058	2,719 ^b	4,00	186,00	,031	,055

Y en la tabla 40 resultados de análisis de contraste de varianzas en la dimensión Rol Físico, en esta fase de análisis

Tabla nº 40 : Resultados de la dimension Rol Físico, en esta fase de análisis. Contraste de varianzas

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Rol Físico (0-100)	9,028	2	188	,000
(S2)) SF-36 Rol Físico (0-100)	1,096	2	188	,336
(S3)) SF-36 Rol Físico (0-100)	10,209	2	188	,000
(S4) SF-36 Rol Físico (0-100)	1,284	2	188	,279
(S5)) SF-36 Rol Físico (0-100)	9,972	2	188	,000

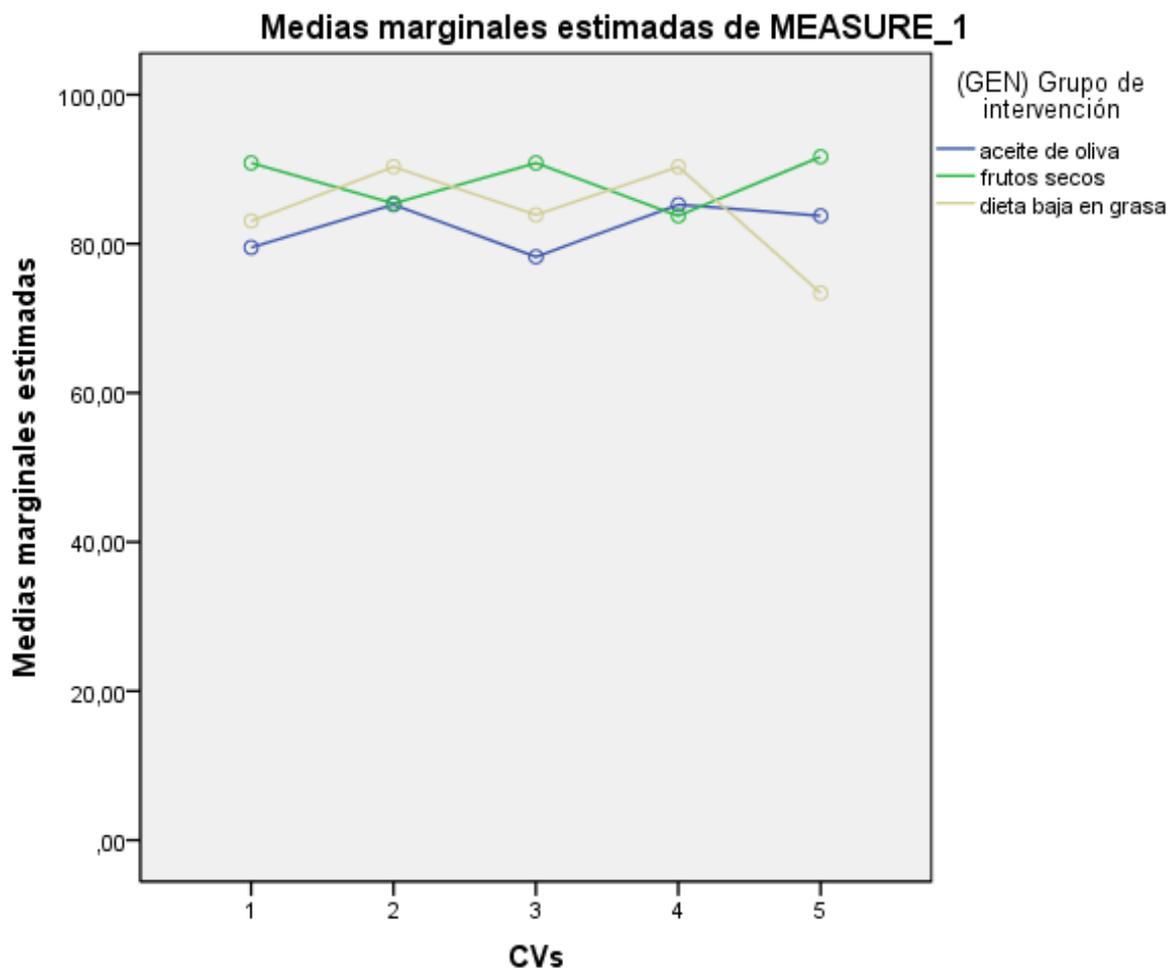
En la siguiente tabla se presenta las pruebas de contraste intersujetos, en la dimensión Rol Físico en esta fase de análisis.

Tabla nº 41 : Resultados de la dimension Rol Físico en esta fase de análisis

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	5521681,40	1	5521681,40	2633,24	,00	,933
grup_int	7008,55	2	3504,27	1,67	,19	,017
Error	394219,19	188	2096,91			

Y la siguiente figura muestra la evolución gráfica de los resultados de la dimensión Rol Físico, en las tres ramas de intervención del EC, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

Figura nº 19 : Resultados de la dimension Rol Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 2: Al año.

Punto 3: A los dos años.

Punto 4: A los tres años.

Punto 5: A los cuatro años.

Rol Emocional

Tabla nº 42 : Resultados descriptivos de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Rol Emocional (0-100)	aceite de oliva	89,000	30,357	100
	frutos secos	90,000	27,651	60
	dieta baja en grasa	86,021	34,182	31
	Total	88,830	30,063	191
(S2) SF-36 Rol Emocional (0-100)	aceite de oliva	88,666	31,505	100
	frutos secos	90,555	28,845	60
	dieta baja en grasa	95,698	18,741	31
	Total	90,404	28,934	191
(S3) SF-36 Rol Emocional (0-100)	aceite de oliva	87,000	32,788	100
	frutos secos	91,666	27,871	60
	dieta baja en grasa	95,698	18,741	31
	Total	89,877	29,457	191
(S4) SF-36 Rol Emocional (0-100)	aceite de oliva	81,000	38,272	100
	frutos secos	86,111	32,643	60
	dieta baja en grasa	100,000	,000	31
	Total	85,689	33,751	191
(S5)) SF-36 Rol Emocional (0-100)	aceite de oliva	90,0000	30,15113	100
	frutos secos	93,8889	22,54242	60
	dieta baja en grasa	87,0968	34,07771	31
	Total	90,7504	28,64311	191

En la tabla 42 se exponen los resultados descriptivos de la dimensión Rol Emocional, en esta fase de análisis, por cada grupo de intervención, DTM+AOVE, DTM +FS y Dieta baja en grasas.

En la tabla 43, se realiza los contrastes multivariados, en el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº43: Contrastes multivariados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,009	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
	Lambda de Wilks	,991	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
	Traza de Hotelling	,009	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
	Raíz mayor de Roy	,009	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,052	1,245	8,00	372,00	,272	,026
	Lambda de Wilks	,948	1,252 ^a	8,00	370,00	,267	,026
	Traza de Hotelling	,055	1,260	8,00	368,00	,263	,027
	Raíz mayor de Roy	,052	2,440 ^b	4,000	186,000	,048	,050

Y los resultados del contraste de Varianzas, prueba de Levene en la tabla N° 44

Tabla nº 44 : Resultados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Rol Emocional (0-100)	,727	2	188	,485
(S2) SF-36 Rol Emocional (0-100)	3,190	2	188	,043
(S3)) SF-36 Rol Emocional (0-100)	4,968	2	188	,008
(S4) SF-36 Rol Emocional (0-100)	23,075	2	188	,000
(S5)) SF-36 Rol Emocional (0-100)	2,855	2	188	,060

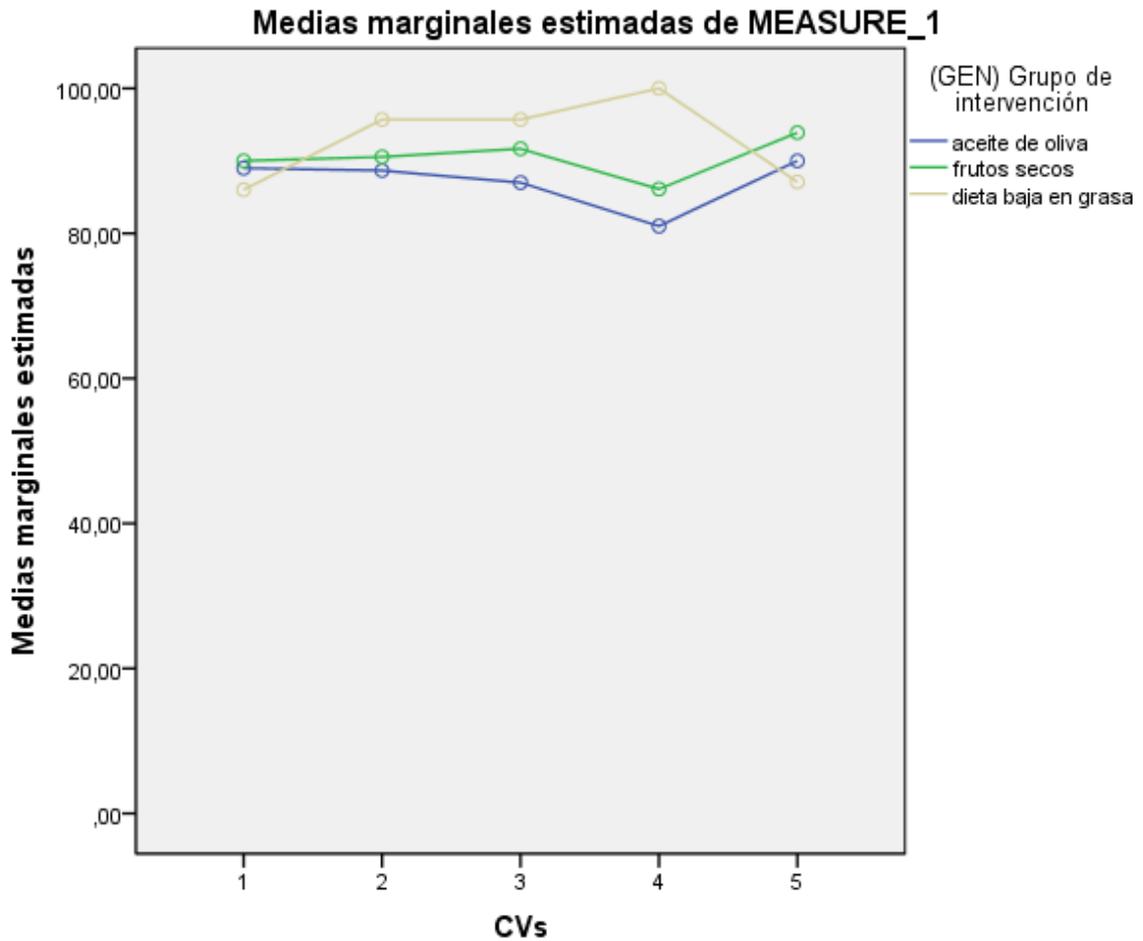
Los resultados de contraste intersujetos en el Rol Emocional para esta fase de analisis,se presentan en la tabla 45.

Tabla nº 45 : Resultados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis. Contraste Intersujetos (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	6207917,44	1	6207917,44	4372,52	,000	,959
grup_int	4718,05	2	2359,02	1,66	,193	,017
Error	266914,28	188	1419,75			

Y la evolución gráfica de los resultados de la dimensión Rol Emocional, para esta fase de análisis y para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y dieta baja en grasas, se representan en la figura 20.

Figura nº 20 : Resultados de la dimension Rol Emocional en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 2: Al año.

Punto 3: A los dos años.

Punto 4: A los tres años.

Punto 5: A los cuatro años.

Salud Mental

Tabla nº 46 : Resultados descriptivos de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Salud Mental (0-100)	aceite de oliva	70,560	20,792	100
	frutos secos	69,216	20,006	60
	dieta baja en grasa	74,967	23,776	31
	Total	70,853	21,035	191
(S2) SF-36 Salud Mental (0-100)	aceite de oliva	68,280	21,785	100
	frutos secos	71,950	21,446	60
	dieta baja en grasa	77,032	20,447	31
	Total	70,853	21,592	191
(S3)) SF-36 Salud Mental (0-100)	aceite de oliva	69,530	23,215	100
	frutos secos	73,583	19,302	60
	dieta baja en grasa	73,838	20,643	31
	Total	71,502	21,636	191
(S4) SF-36 Salud Mental (0-100)	aceite de oliva	71,240	22,319	100
	frutos secos	70,816	21,755	60
	dieta baja en grasa	77,935	18,442	31
	Total	72,193	21,603	191
(S5) SF-36 Salud Mental (0-100)	aceite de oliva	69,720	20,485	100
	frutos secos	74,316	21,822	60
	dieta baja en grasa	72,129	18,433	31
	Total	71,555	20,601	191

En la tabla N° 46 se representan los resultados descriptivos de la dimensión Salud Mental en esta fase de análisis, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

Y en la tabla N° 47, los contrastes multivariados de esta dimensión, en el primer bloque (CVS) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 47 : Contrastes multivariados de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo)

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,009	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
	Lambda de Wilks	,991	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
	Traza de Hotelling	,009	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
	Raíz mayor de Roy	,009	,415 ^a	4,00	185,00	,798	,009
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,052	1,245	8,00	372,00	,272	,026
	Lambda de Wilks	,948	1,252 ^a	8,00	370,00	,267	,026
	Traza de Hotelling	,055	1,260	8,00	368,00	,263	,027
	Raíz mayor de Roy	,052	2,440 ^b	4,00	186,00	,048	,050

Y la prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas en la dimensión Salud Mental, se representa en la tabla N° 48

Tabla nº 48 : Resultados de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Salud Mental (0-100)	,735	2	188	,481
(S2)) SF-36 Salud Mental (0-100)	,406	2	188	,667
(S3) SF-36 Salud Mental (0-100)	1,359	2	188	,259
(S4) SF-36 Salud Mental (0-100)	1,032	2	188	,358
(S5)) SF-36 Salud Mental (0-100)	,323	2	188	,725

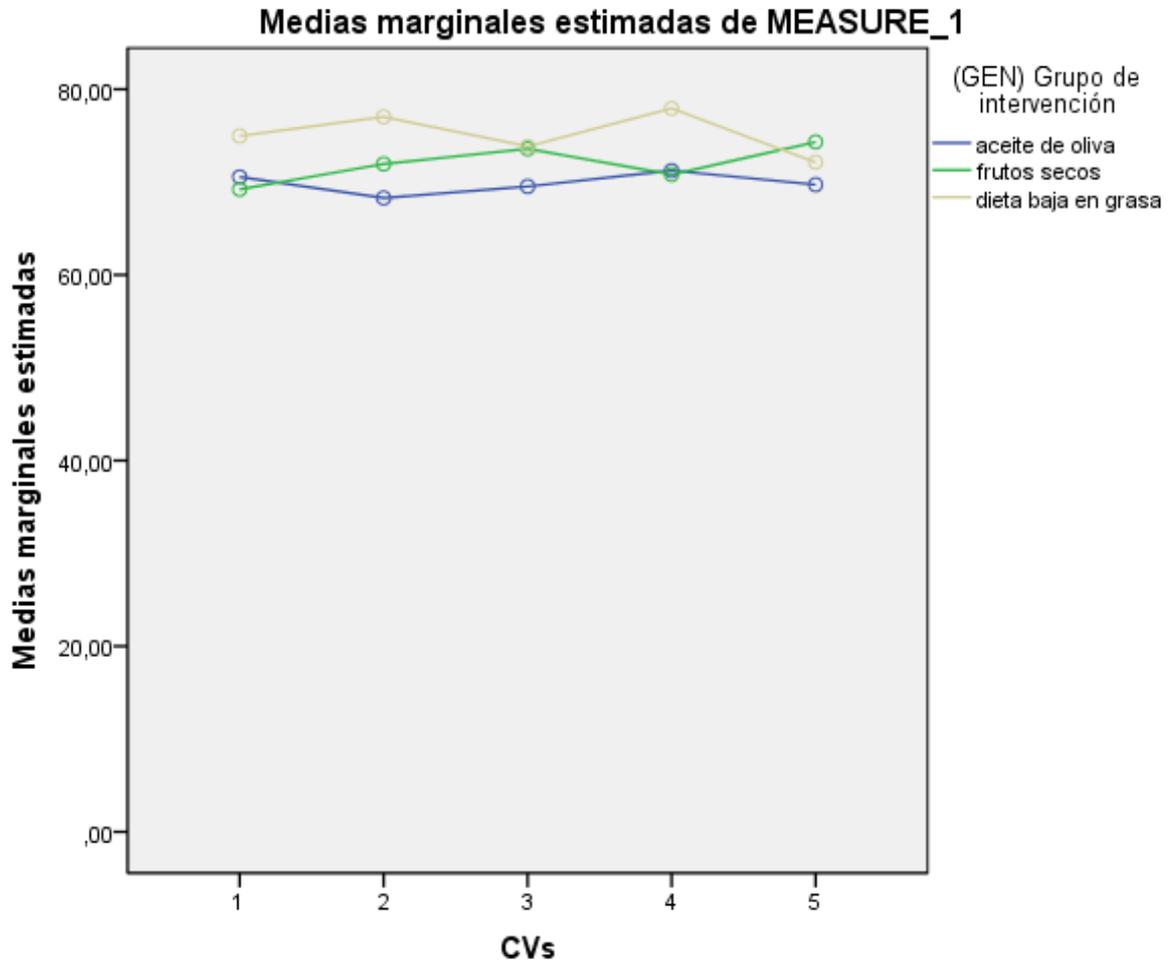
El resultado de las pruebas de contraste intersujetos en la dimensión Salud Mental se presentan en la tabla N° 49.

Tabla n° 49 : Resultados de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	3996549,236	1	3996549,236	2579,068	,000	,932
grup_int	3491,732	2	1745,866	1,127	,326	,012
Error	291326,601	188	1549,610			

Y la evolución gráfica de los resultados en la dimensión Salud Mental, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas, en esta fase de análisis, se representa en la siguiente figura:

Figura nº 21 : Resultados de la dimension Salud Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 2: Al año.

Punto 3: A los dos años.

Punto 4: A los tres años.

Punto 5: A los cuatro años.

Vitalidad

Tabla nº 50 : Resultados descriptivos de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Vitalidad (0-100)	aceite de oliva	70,150	20,712	100
	frutos secos	70,250	20,072	60
	dieta baja en grasa	73,387	20,509	31
	Total	70,706	20,407	191
(S2) SF-36 Vitalidad (0-100)	aceite de oliva	69,050	22,715	100
	frutos secos	69,583	22,760	60
	dieta baja en grasa	71,612	20,305	31
	Total	69,633	22,263	191
(S3) SF-36 Vitalidad (0-100)	aceite de oliva	70,766	22,473	100
	frutos secos	71,416	22,644	60
	dieta baja en grasa	69,516	21,654	31
	Total	70,767	22,289	191
(S4) SF-36 Vitalidad (0-100)	aceite de oliva	71,400	24,048	100
	frutos secos	69,000	24,526	60
	dieta baja en grasa	67,903	22,277	31
	Total	70,0785	23,84421	191
(S5) SF-36 Vitalidad (0-100)	aceite de oliva	68,8167	24,92671	100
	frutos secos	69,0556	23,30985	60
	dieta baja en grasa	66,7742	23,25756	31
	Total	68,5602	24,05235	191

En la tabla N° 50 se presentan los resultados de la dimensión Vitalidad, en esta fase de análisis, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

En la tabla N° 51 la prueba de Levene de contraste de varianzas.

Tabla nº 51 : Resultados de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis. Contraste de Varianzas (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Vitalidad (0-100)	,108	2	188	,897
(S2) SF-36 Vitalidad (0-100)	,722	2	188	,487
(S3) SF-36 Vitalidad (0-100)	,203	2	188	,817
(S4) SF-36 Vitalidad (0-100)	,109	2	188	,896
(S5) SF-36 Vitalidad (0-100)	,513	2	188	,600

El resultado de las pruebas de contraste intersujetos en la dimensión Vitalidad se presentan en la tabla N° 52.

Tabla nº 52 : Resultados de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	3732676,69	1	3732676,69	2181,60	,000	,921
grup_int	8,04	2	4,02	,002	,998	,000
Error	321664,50	188	1710,98			

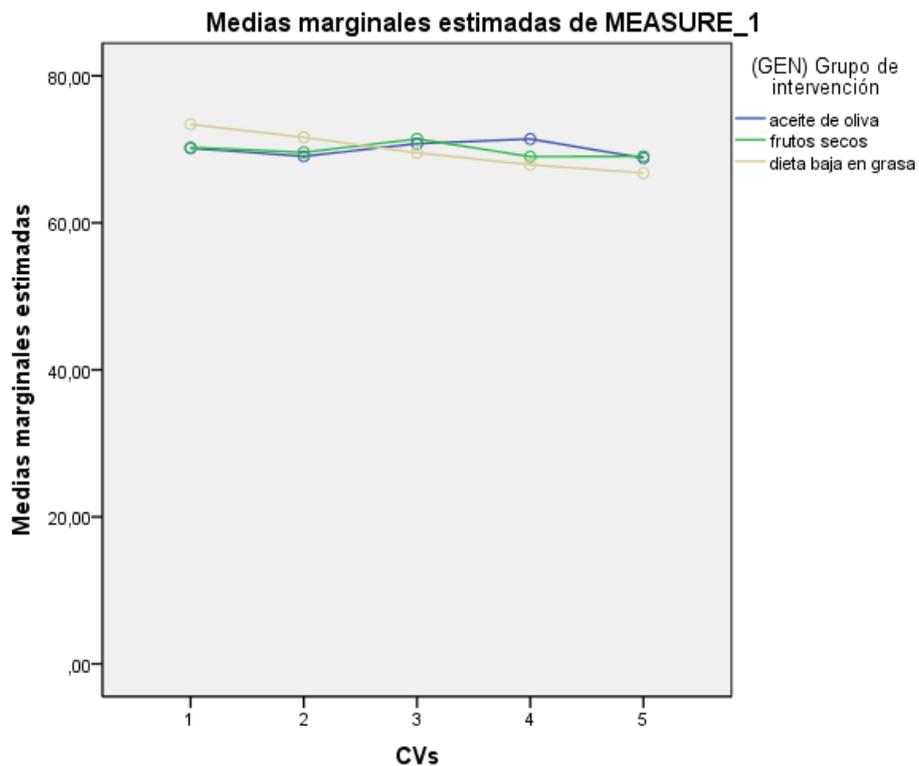
Y los resultados de las pruebas de contrastes multivariados de la dimensión Vitalidad se presentan en la tabla N° 53, en el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 53: Contrastes multivariados de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,018	,825 ^a	4,00	185,00	,511	,018
	Lambda de Wilks	,982	,825 ^a	4,00	185,00	,511	,018
	Traza de Hotelling	,018	,825 ^a	4,00	185,00	,511	,018
	Raíz mayor de Roy	,018	,825 ^a	4,00	185,00	,511	,018
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,023	,534	8,00	372,00	,831	,011
	Lambda de Wilks	,977	,533 ^a	8,00	370,00	,832	,011
	Traza de Hotelling	,023	,531	8,00	368,00	,833	,011
	Raíz mayor de Roy	,018	,857 ^b	4,00	186,00	,491	,018

Y la evolución gráfica de los resultados en la dimensión Vitalidad, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas, en esta fase de análisis, se representa en la siguiente figura 22:

Figura nº 22 : Evolucion gráfica resultados de la dimension Vitalidad en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 4: A los tres años

Punto 2: Al año.

Punto 5: A los cuatro años.

Punto 3: A los dos años.

Dolor Corporal

Tabla nº 54 : Resultados descriptivos de la dimension Dolor Corporal en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	aceite de oliva	67,000	31,210	100
	frutos secos	72,133	24,302	60
	dieta baja en grasa	68,387	25,408	31
	Total	68,837	28,251	191
(S2) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	aceite de oliva	65,840	27,124	100
	frutos secos	64,200	27,116	60
	dieta baja en grasa	74,612	23,584	31
	Total	66,748	26,684	191
(S3) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	aceite de oliva	61,820	28,249	100
	frutos secos	65,566	28,761	60
	dieta baja en grasa	60,741	25,378	31
	Total	62,820	27,892	191
(S4) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	aceite de oliva	63,740	28,066	100
	frutos secos	65,733	28,275	60
	dieta baja en grasa	65,774	35,145	31
	Total	64,696	29,236	191
(S5) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	aceite de oliva	63,470	30,212	100
	frutos secos	65,966	28,635	60
	dieta baja en grasa	66,290	30,605	31
	Total	64,712	29,662	191

En la tabla N° 54 se representan los resultados descriptivos de la dimensión Dolor Corporal en esta fase de análisis, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

Y la prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas en la dimensión Dolor Corporal, se representa en la tabla N° 55.

Tabla nº 55 : Resultados de la dimension Dolor Corporal en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	4,931	2	188	,008
(S2)) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	,351	2	188	,705
(S3)) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	,743	2	188	,477
(S4) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	2,722	2	188	,068
(S5)) SF-36 Dolor Corporal (0-100)	,147	2	188	,863

Y en la tabla N° 56, los contrastes multivariados de esta dimensión, en el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 56 : Contrastes multivariados de la dimension Dolor Corporal en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,047	2,297 ^a	4,00	185,00	,061	,047
	Lambda de Wilks	,953	2,297 ^a	4,00	185,00	,061	,047
	Traza de Hotelling	,050	2,297 ^a	4,00	185,00	,061	,047
	Raíz mayor de Roy	,050	2,297 ^a	4,00	185,00	,061	,047
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,037	,888	8,00	372,00	,526	,019
	Lambda de Wilks	,963	,891 ^a	8,00	370,00	,524	,019
	Traza de Hotelling	,039	,894	8,00	368,00	,522	,019
	Raíz mayor de Roy	,038	1,757 ^b	4,00	186,00	,139	,036

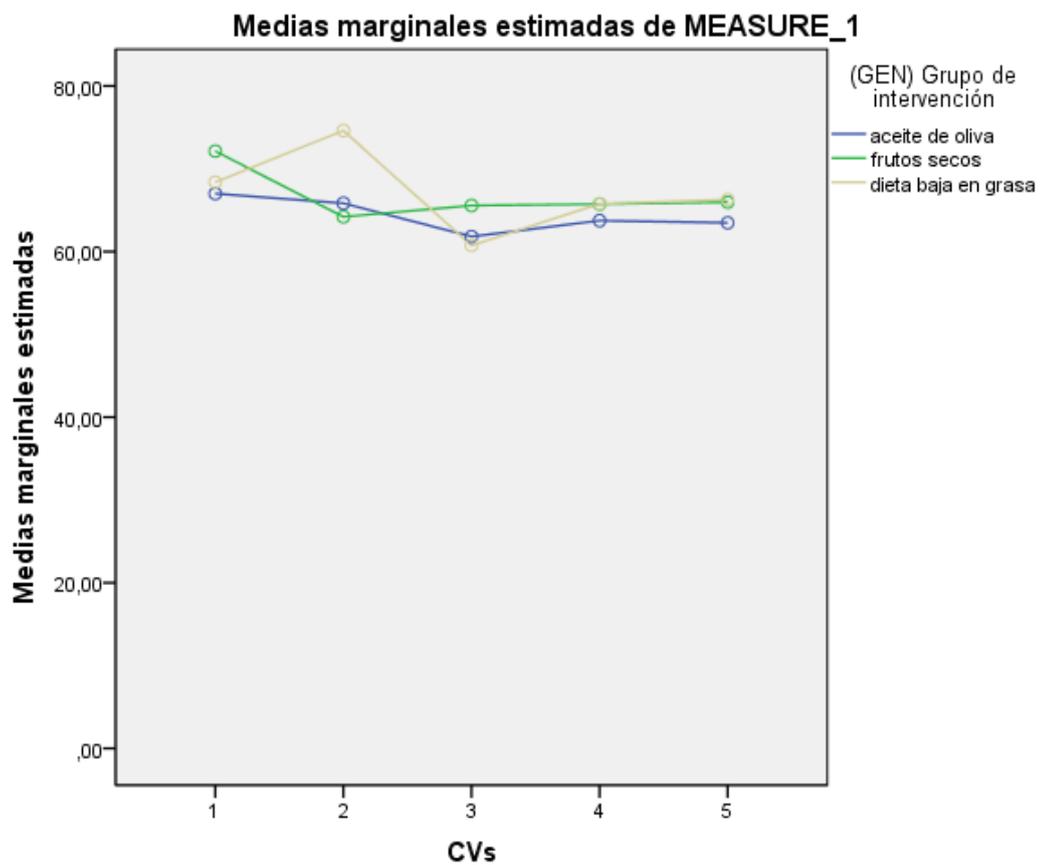
El resultado de las pruebas de contraste intersujetos en la dimensión Dolor Corporal se presentan en la tabla N° 57.

Tabla nº 57 : Resultados de la dimension Dolor Corporal en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	3335200,63	1	3335200,63	1463,69	,000	,886
grup_int	1504,40	2	752,20	,330	,719	,003
Error	428380,11	188	2278,61			

Y la evolución gráfica de los resultados en la dimensión Dolor Corporal, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas, en esta fase de análisis, se representa en la siguiente figura:

Figura 23 : Resultados de la dimension Dolor Corporal en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 4: A los tres años

Punto 2: Al año.

Punto 5: A los cuatro años.

Punto 3: A los dos años.

Percepción de Salud

Tabla nº 58 : Resultados descriptivos de la dimension Percepción de Salud en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) SF-36 Salud General (0-100)	aceite de oliva	60,320	20,965	100
	frutos secos	63,400	18,854	60
	dieta baja en grasa	63,709	18,081	31
	Total	61,837	19,839	191
(S2) SF-36 Salud General (0-100)	aceite de oliva	60,150	18,937	100
	frutos secos	63,666	18,218	60
	dieta baja en grasa	62,709	16,563	31
	Total	61,670	18,327	191
(S3) SF-36 Salud General (0-100)	aceite de oliva	59,080	21,177	100
	frutos secos	62,533	21,196	60
	dieta baja en grasa	62,419	20,177	31
	Total	60,706	20,986	191
(S4) SF-36 Salud General (0-100)	aceite de oliva	59,130	23,865	100
	frutos secos	64,133	20,667	60
	dieta baja en grasa	57,483	22,794	31
	Total	60,434	22,761	191
(S5) SF-36 Salud General (0-100)	aceite de oliva	59,660	23,363	100
	frutos secos	60,554	23,646	60
	dieta baja en grasa	62,258	20,898	31
	Total	60,362	22,975	191

En la tabla N° 58, se representan los resultados descriptivos de la dimensión Percepción de Salud en esta fase de análisis, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

Y la prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas en la dimensión Percepción de Salud, se representa en la tabla N° 59

Tabla nº 59 : Resultados de la dimension Percepción de Salud en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) SF-36 Salud General (0-100)	1,295	2	188	,276
(S2) SF-36 Salud General (0-100)	,131	2	188	,877
(S3) SF-36 Salud General (0-100)	,035	2	188	,966
(S4) SF-36 Salud General (0-100)	1,087	2	188	,339
(S5) SF-36 Salud General (0-100)	,411	2	188	,664

Y en la tabla Nº 60, los contrastes multivariados de esta dimensión, en el primer bloque (CVS) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 60 : Contrastes multivariados de la dimensión Percepción de Salud en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,013	,622 ^a	4,00	185,00	,647	,013
	Lambda de Wilks	,987	,622 ^a	4,00	185,00	,647	,013
	Traza de Hotelling	,013	,622 ^a	4,00	185,00	,647	,013
	Raíz mayor de Roy	,013	,622 ^a	4,00	185,00	,647	,013
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,033	,790	8,00	372,00	,612	,017
	Lambda de Wilks	,967	,790 ^a	8,00	370,00	,612	,017
	Traza de Hotelling	,034	,791	8,00	368,00	,611	,017
	Raíz mayor de Roy	,032	1,479 ^b	4,00	186,00	,210	,031

El resultado de las pruebas de contraste intersujetos en la dimensión

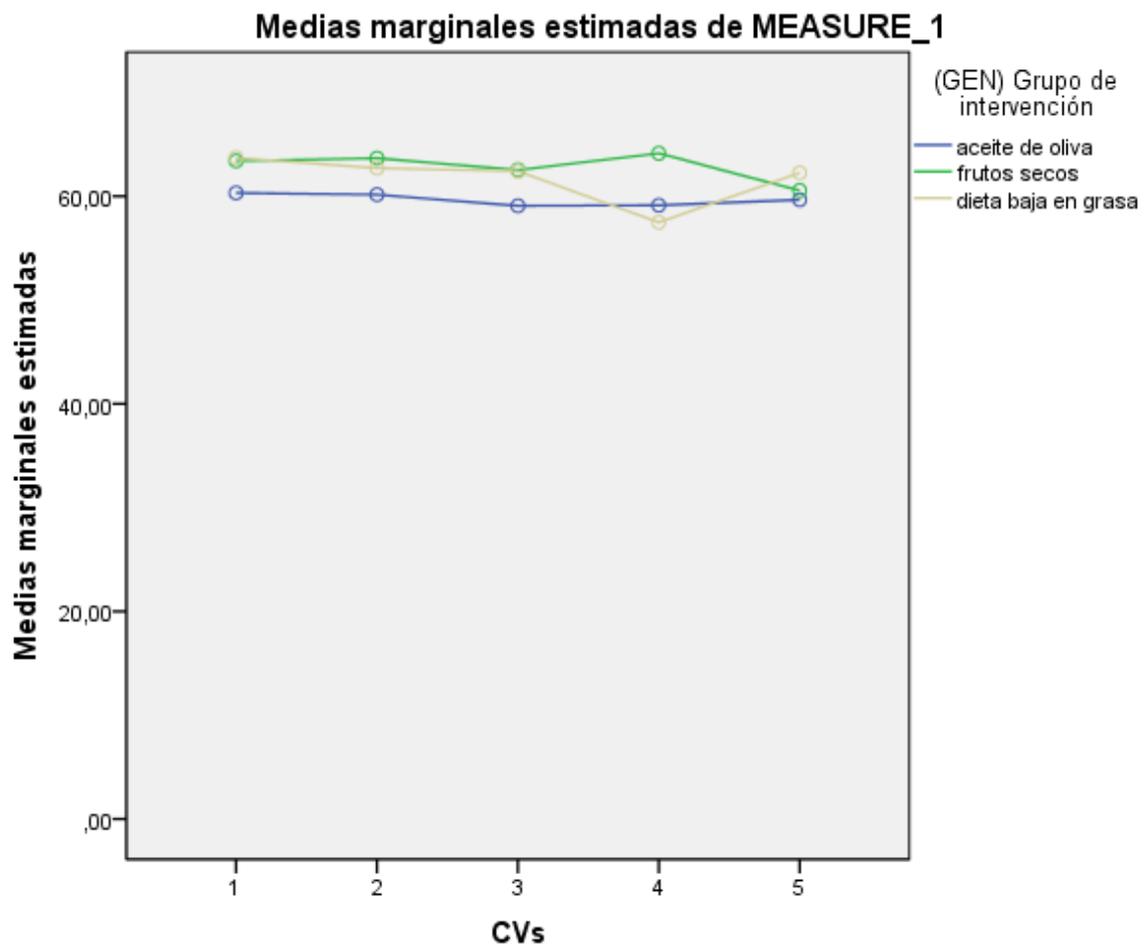
Percepción de Salud se presentan en la tabla N° 61.

Tabla nº 61 : Resultados de la dimension Percepción de Salud en esta fase de análisis. Contraste Intersujetos (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	2880367,64	1	2880367,64	1903,969	,000	,910
grup_int	2001,68	2	1000,84	,662	,517	,007
Error	284410,61	188	1512,82			

Y la evolución gráfica de los resultados en la dimensión Percepción de Salud, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas, en esta fase de análisis, se representa en la siguiente figura:

Figura nº24 : Resultados de la dimension Percepción de Salud en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 4: A los tres años

Punto 2: Al año.

Punto 5: A los cuatro años

Punto 3: A los dos años.

RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA
RELACIONADA CON LA SALUD OPTIMIZANDO EL
TIEMPO DE OBSERVACIÓN.

2 COMPONENTES ESTANDARIZADOS (FÍSICO Y
MENTAL)

(N= 191 con registros completos;
TIEMPO DE OBSERVACIÓN = 4 AÑOS).

Componente Físico

Tabla nº 62 : Resultados descriptivos del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) Componente Físico Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	45,793	8,892	100
	frutos secos	48,930	7,130	60
	dieta baja en grasa	47,363	7,551	31
	Total	47,033	8,243	191
(S2) Componente Físico Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	45,611	8,345	100
	frutos secos	45,882	7,925	60
	dieta baja en grasa	47,386	8,270	31
	Total	45,984	8,184	191
(S3) Componente Físico Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	43,639	10,189	100
	frutos secos	45,812	7,751	60
	dieta baja en grasa	44,070	8,627	31
	Total	44,392	9,244	191
(S4) Componente Físico Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	44,509	9,267	100
	frutos secos	45,526	10,596	60
	dieta baja en grasa	42,673	11,266	31
	Total	44,531	10,026	191
(S5) Componente Físico Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	43,697	11,265	100
	frutos secos	44,591	10,115	60
	dieta baja en grasa	43,296	10,742	31
	Total	43,913	10,786	191

Y en la tabla N° 63, los contrastes multivariados de esta dimensión, en el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla nº 63 : Contrastes multivariados del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,121	6,384 ^a	4,00	185,00	,000	,121
	Lambda de Wilks	,879	6,384 ^a	4,00	185,00	,000	,121
	Traza de Hotelling	,138	6,384 ^a	4,00	185,00	,000	,121
	Raíz mayor de Roy	,138	6,384 ^a	4,00	185,00	,000	,121
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,054	1,298	8,00	372,00	,243	,027
	Lambda de Wilks	,946	1,292 ^a	8,00	370,00	,246	,027
	Traza de Hotelling	,056	1,285	8,00	368,00	,250	,027
	Raíz mayor de Roy	,034	1,560 ^b	4,00	186,00	,187	,032

Tabla nº 64 : Prueba de esfericidad de Mauchly.

Prueba de esfericidad de Mauchly ^b							
Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite-inferior
CVS	,845	31,431	9	,000	,927	,958	,250

El resultado de las pruebas de efectos intra-sujetos en la dimensión Componente Físico, se presentan en la tabla N° 65.

Tabla nº 65 : Efectos intra-sujetos.

Pruebas de efectos intra-sujetos.							
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Esfericidad asumida	522,17	4	130,54	,735	,568	,004
	Greenhouse-Geisser	522,17	3,709	140,80	,735	,559	,004
	Huynh-Feldt	522,17	3,833	136,24	,735	,563	,004

	Límite-inferior	522,17	1,000	522,17	,735	,392	,004
CVS * grup_int	Esfericidad asumida	967,11	8	120,88	,680	,709	,007
	Greenhouse-Geisser	967,11	7,47	130,39	,680	,698	,007
	Huynh-Feldt	967,11	7,66	126,16	,680	,703	,007
	Límite-inferior	967,11	2,00	483,55	,680	,508	,007
Error(CVS)	Esfericidad asumida	133632,23	752	177,70			
	Greenhouse-Geisser	133632,238	697,2	191,67			
	Huynh-Feldt	133632,23	720,53	185,46			
	Límite-inferior	133632,23	188,0	710,81			

En la siguiente tabla se presenta los resultados de los contrastes intrasujetos del Componente Físico:

Tabla nº 66 : Resultados de los contrastes intrasujetos del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de contrastes intra-sujetos							
Origen	CVS	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Lineal	1253,07	1	1253,07	21,878	,000	,104
	Cuadrático	91,95	1	91,95	2,489	,116	,013
	Cúbico	5,73	1	5,73	,149	,700	,001
	Orden 4	32,32	1	32,32	1,155	,284	,006
CVS * grup_int	Lineal	150,66	2	75,33	1,315	,271	,014
	Cuadrático	16,51	2	8,25	,224	,800	,002
	Cúbico	167,21	2	83,60	2,171	,117	,023
	Orden 4	76,16	2	38,08	1,361	,259	,014
Error(CVS)	Lineal	10768,0	188	57,27			
	Cuadrático	6944,92	188	36,94			
	Cúbico	7240,02	188	38,51			
	Orden 4	5260,51	188	27,98			

Prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas en la dimensión Componente Físico, se representa en la tabla N° 67

Tabla nº 67 : Resultados de los contrastes de varianzas del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) Componente Físico estandarizado SCALE-00	3,374	2	188	,036
(S2) Componente Físico estandarizado SCALE-00	,880	2	188	,416
(S3)) Componente Físico estandarizado SCALE-00	2,544	2	188	,081
(S4)) Componente Físico estandarizado SCALE-00	,609	2	188	,545
(S5) Componente Físico estandarizado SCALE-00	,330	2	188	,719

El resultado de las pruebas de contraste intersujetos en la dimensión

Componente Físico , se presentan en la tabla N° 68.

Tabla nº 68: Resultados de los contrastes intersujetos de varianzas del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	1563860,037	1	1563860,037	5649,969	,000	,968
grup_int	429,322	2	214,661	,776	,462	,008
Error	52036,688	188	276,791			

La siguiente tabla recoge los resultados de las estimaciones de medias marginales del Componente Físico:

Tabla nº 69 : Resultados de las estimaciones de medias marginales del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estimaciones				
CVS	Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	47,362	,661	46,059	48,666
2	46,293	,664	44,984	47,603
3	44,508	,748	43,033	45,983
4	44,237	,812	42,635	45,839
5	43,862	,877	42,133	45,591

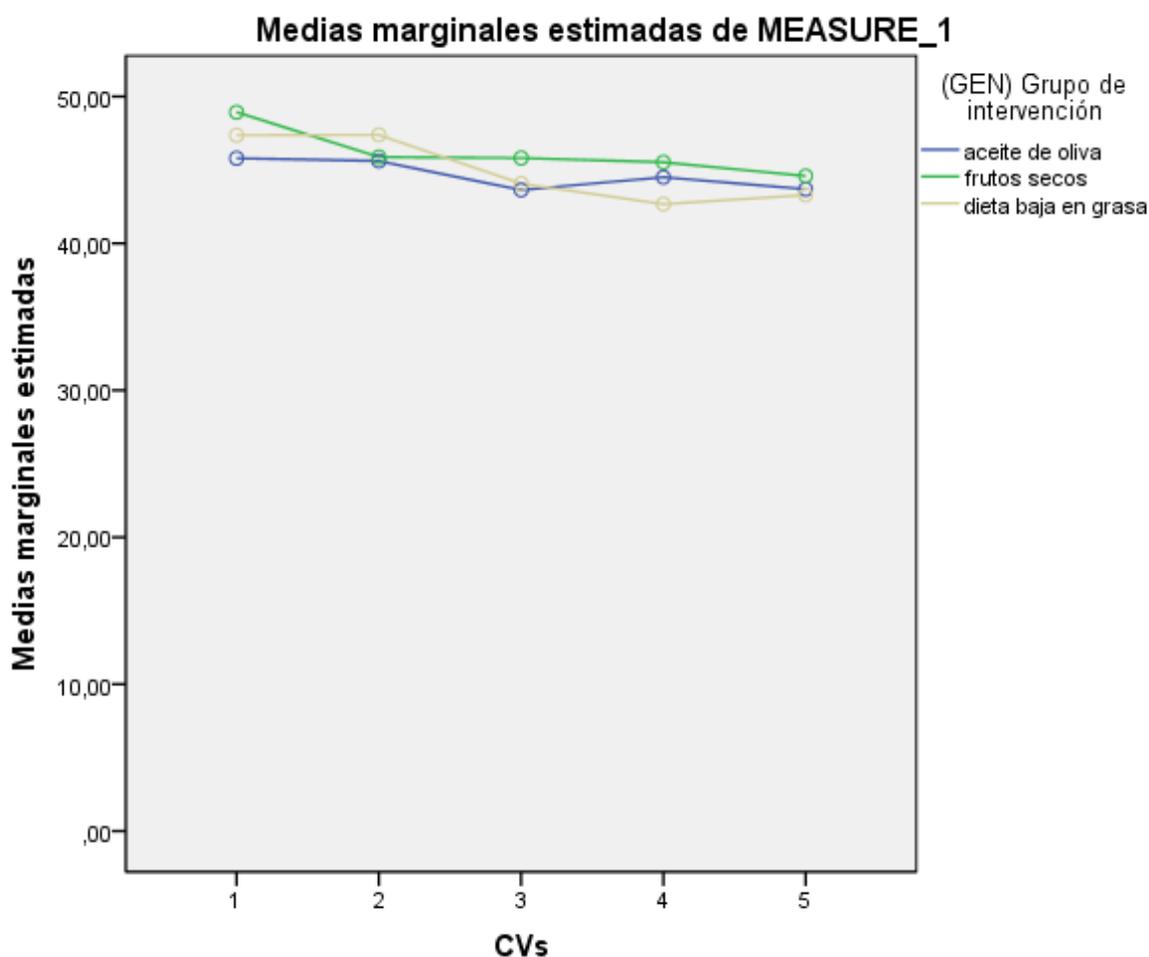
En la tabla 70 se presenta los resultados de las comparaciones por pares de las medias marginales del Componente Físico.

Tabla nº 70 : Resultados de las comparaciones por pares de las medias marginales del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Comparaciones por pares						
(I)CV s	(J)CV s	Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	1,069	,653	1,000	-,787	2,925
	3	2,855 ⁺	,700	,001	,867	4,842
	4	3,126 ⁺	,756	,001	,979	5,272
	5	3,501 ⁺	,830	,000	1,144	5,857
2	1	-1,069	,653	1,000	-2,925	,787
	3	1,786	,655	,071	-,076	3,648
	4	2,057	,752	,069	-,080	4,193
	5	2,431 ⁺	,773	,019	,235	4,628
3	1	-2,855 ⁺	,700	,001	-4,842	-,867
	2	-1,786	,655	,071	-3,648	,076
	4	,271	,645	1,000	-1,561	2,104
	5	,646	,740	1,000	-1,458	2,749
4	1	-3,126 ⁺	,756	,001	-5,272	-,979
	2	-2,057	,752	,069	-4,193	,080
	3	-,271	,645	1,000	-2,104	1,561
	5	,375	,726	1,000	-1,688	2,437
5	1	-3,501 ⁺	,830	,000	-5,857	-1,144
	2	-2,431 ⁺	,773	,019	-4,628	-,235
	3	-,646	,740	1,000	-2,749	1,458
	4	-,375	,726	1,000	-2,437	1,688

Y la evolución gráfica de los resultados en la dimensión Componente Físico, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas, en esta fase de análisis, se representa en la siguiente figura:

Figura nº 25 : Evolucion gráfica resultados del Componente Físico en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 4: A los tres años

Punto 2: Al año.

Punto 5: A los cuatro años

Punto 3: A los dos años.

Componente Mental

Tabla nº 71 : Resultados descriptivos del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Estadísticos descriptivos				
	(GEN) Grupo de intervención	Media	Desviación típica	N
(S1) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	51,8668	10,51004	100
	frutos secos	50,4084	9,14275	60
	dieta baja en grasa	52,0503	12,46431	31
	Total	51,4384	10,41805	191
(S2)) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	51,038	10,4337	100
	frutos secos	52,885	10,4750	60
	dieta baja en grasa	53,971	8,2296	31
	Total	52,094	10,1414	191
(S3)) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	51,2173	11,00464	100
	frutos secos	53,1444	7,89743	60
	dieta baja en grasa	54,2647	6,06753	31
	Total	52,3173	9,47378	191
(S4) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	50,9964	11,65125	100
	frutos secos	51,1445	12,10723	60
	dieta baja en grasa	56,0966	5,14440	31
	Total	51,8707	11,13164	191
(S5)) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	aceite de oliva	52,1887	9,34170	100
	frutos secos	53,7362	9,28653	60
	dieta baja en grasa	51,3641	10,23616	31
	Total	52,5410	9,46240	191

En la tabla N° 71, se representan los resultados descriptivos del componente Mental en esta fase de análisis, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas.

Y en la tabla N° 72, los contrastes multivariados de esta dimensión, en el primer bloque (CVs) se puede observar el contraste a lo largo del tiempo (efecto del tiempo) y en el segundo bloque (CVs* grupo de intervención - grup_int) se puede observar el efecto entre los grupos.

Tabla n° 72 : Contrastes multivariados del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Contrastes multivariados ^c							
Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Traza de Pillai	,016	,755 ^a	4,00	185,00	,556	,016
	Lambda de Wilks	,984	,755 ^a	4,00	185,00	,556	,016
	Traza de Hotelling	,016	,755 ^a	4,00	185,00	,556	,016
	Raíz mayor de Roy	,016	,755 ^a	4,00	185,00	,556	,016
CVS * grup_int	Traza de Pillai	,070	1,693	8,00	372,00	,099	,035
	Lambda de Wilks	,931	1,686 ^a	8,00	370,00	,100	,035
	Traza de Hotelling	,073	1,679	8,00	368,00	,102	,035
	Raíz mayor de Roy	,047	2,166 ^b	4,00	186,00	,074	,045

El resultado de las pruebas de contraste intra-sujetos en el Componente Mental se presentan en la tabla N° 73.

Tabla nº 73: Resultados de los contrastes intrasujetos del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de efectos intra-sujetos.							
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
CVS	Esfericidad asumida	200,854	4	50,214	,791	,531	,004
	Greenhouse-Geisser	200,854	3,797	52,899	,791	,526	,004
	Huynh-Feldt	200,854	3,926	51,157	,791	,529	,004
	Límite-inferior	200,854	1,000	200,854	,791	,375	,004
CVS * grup_int	Esfericidad asumida	898,929	8	112,366	1,770	,080	,018
	Greenhouse-Geisser	898,929	7,594	118,375	1,770	,084	,018
	Huynh-Feldt	898,929	7,852	114,478	1,770	,081	,018
	Límite-inferior	898,929	2,000	449,464	1,770	,173	,018
Error(CVS)	Esfericidad asumida	47751,921	752	63,500			
	Greenhouse-Geisser	47751,921	713,830	66,895			
	Huynh-Feldt	47751,921	738,129	64,693			
	Límite-inferior	47751,921	188,000	254,000			

Y la prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas en el Componente Mental, se representa en la tabla N° 74

Tabla nº 74 : Resultados de los contrastes de varianzas del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

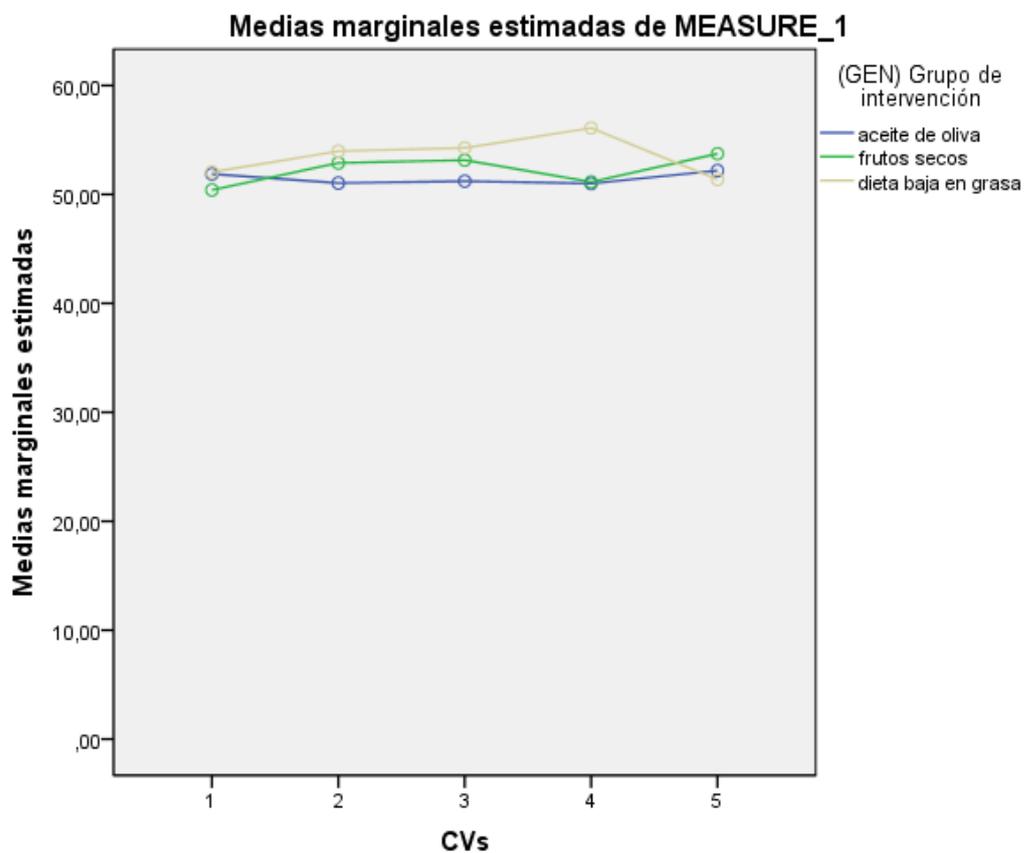
Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a				
	F	gl1	gl2	Sig.
(S1) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	1,158	2	188	,316
(S2) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	,864	2	188	,423
(S3) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	4,931	2	188	,008
(S4) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	6,501	2	188	,002
(S5) Componente Mental Estandarizado SCALE-00	,230	2	188	,794

Tabla nº 75 : Resultados de los contrastes intersujetos de varianzas del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial
Intersección	2098884,889	1	2098884,889	8121,587	,000	,977
grup_int	535,339	2	267,670	1,036	,357	,011
Error	48585,375	188	258,433			

Y la evolución gráfica de los resultados en el Componente Mental, para los tres grupos de intervención, DTM+AOVE, DTM+FS y Dieta baja en grasas, en esta fase de análisis, se representa en la siguiente figura:

Figura nº 26 : Evolucion gráfica resultados del Componente Mental en esta fase de análisis (optimización de tiempo).



Punto 1: A los tres meses.

Punto 2: Al año.

Punto 3: A los dos años.

Punto 4: A los tres años.

Punto 5: A los cuatro años.

RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DE LA
VARIANZA DE UN FACTOR DE CADA UNA DE
LAS DIMENSIONES DEL CUESTIONARIO SF-36
SIN OPTIMIZAR POR TAMAÑO MUESTRAL O
TIEMPO DE OBSERVACIÓN
(ANOVA).

Tabla nº 76: Análisis de la Varianza en el momento 0
(Comienzo del ensayo clínico PREDIMED).
(n=395)

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	1,622	,199
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	1,476	,230
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR CORPORAL (0-100)	Inter-grupos	,490	,613
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	,765	,466
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	,833	,436
	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	1,276	,280
	Intra-grupos		
	Total		
ROL EMOCIONAL	Inter-grupos	,553	,576

(0-100)	Intra-grupos		
	Total		
SALUD MENTAL (0-100)	Inter-grupos	,618	,540
	Intra-grupos		
	Total		

Tabla nº 77: Análisis de la Varianza en el momento 1 (N=457).

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	2,210	,111
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	,282	,754
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR CORPORAL (0-100)	Inter-grupos	1,642	,195
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	3,098	,046
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	,294	,746

	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	,591	,554
	Intra-grupos		
	Total		
ROL EMOCIONAL (0-100)	Inter-grupos	1,959	,142
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD MENTAL (0-100)	Inter-grupos	,935	,393
	Intra-grupos		
	Total		

Tabla nº 78: Análisis de la Varianza en el momento 2 (n=440)

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	,254	,776
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	,814	,444
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR CORPORAL (0-100)	Inter-grupos	,231	,794
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	2,200	,112
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	,270	,764
	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	,425	,654
	Intra-grupos		
	Total		
ROL EMOCIONAL (0-100)	Inter-grupos	1,288	,277
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD MENTAL (0-	Inter-grupos	,953	,386

100)	Intra-grupos		
	Total		

Tabla nº 79: Análisis de la Varianza en el momento 3 (N=394).

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	,852	,427
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	1,786	,169
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR CORPORAL (0-100)	Inter-grupos	,568	,567
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	,125	,883
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	,908	,404
	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	6,477	,002
	Intra-grupos		
	Total		

ROL EMOCIONAL (0-100)	Inter-grupos	1,998	,137
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD MENTAL (0-100)	Inter-grupos	,909	,404
	Intra-grupos		
	Total		

Tabla nº 80: Análisis de la Varianza en el momento 4 (N=317).

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	1,010	,365
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	,607	,545
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR CORPORAL (0-100)	Inter-grupos	,161	,851
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	1,870	,156
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	1,736	,178

	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	,480	,619
	Intra-grupos		
	Total		
ROL EMOCIONAL (0-100)	Inter-grupos	3,027	,050
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD MENTAL (0-100)	Inter-grupos	,237	,790
	Intra-grupos		
	Total		

Tabla nº 81: Análisis de la Varianza en el momento 5 (N=226).

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	,942	,391
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	2,742	,067
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR	Inter-grupos	,194	,824

CORPORAL (0-100)	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	,693	,501
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	,222	,801
	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	2,579	,078
	Intra-grupos		
	Total		
ROL EMOCIONAL (0-100)	Inter-grupos	,421	,657
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD MENTAL (0-100)	Inter-grupos	,855	,427
	Intra-grupos		
	Total		

Tabla nº 82: Análisis de la Varianza en el momento 6 (N=111).

ANOVA			
		F	Sig.
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	Inter-grupos	,709	,495
	Intra-grupos		
	Total		
ROL FÍSICO (0-100)	Inter-grupos	1,281	,282
	Intra-grupos		
	Total		
DOLOR CORPORAL (0-100)	Inter-grupos	2,846	,062
	Intra-grupos		
	Total		
SALUD GENERAL (0-100)	Inter-grupos	1,540	,219
	Intra-grupos		
	Total		
VITALIDAD (0-100)	Inter-grupos	1,316	,273
	Intra-grupos		
	Total		
FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	Inter-grupos	2,328	,102
	Intra-grupos		
	Total		
ROL EMOCIONAL (0-100)	Inter-grupos	1,873	,159
	Intra-grupos		

	Total		
SALUD MENTAL (0-100)	Inter-grupos	,340	,712
	Intra-grupos		
	Total		

RESULTADOS DEL ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO
DEL PUNTO 6 EN DONDE EL TAMAÑO
MUESTRAL ES EL MENOR (N=111)
(*PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS*).

Tabla nº 83: Rangos para la prueba de Kruskal-Wallis en el punto nº 6 de análisis.

Rangos			
	Grupo dieta	N	Rango promedio
FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	DM+AOV	59	53,58
	DM+FS	33	57,14
	Control	19	61,53
	Total	111	
ROL FÍSICO (0-100)	DM+AOV	58	55,26
	DM+FS	33	52,76
	Control	19	61,00
	Total	110	
DOLOR CORPORAL (0-100)	DM+AOV	59	52,14
	DM+FS	33	54,20
	Control	19	71,13
	Total	111	
SALUD GENERAL (0-100)	DM+AOV	59	54,96
	DM+FS	33	51,73
	Control	19	66,66
	Total	111	
VITALIDAD (0-100)	DM+AOV	59	57,09
	DM+FS	33	48,38
	Control	19	65,84
	Total	111	

FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	DM+AOV	58	51,40
	DM+FS	33	56,98
	Control	19	65,45
	Total	110	
ROL EMOCIONAL (0-100)	DM+AOV	58	53,71
	DM+FS	33	57,50
	Control	19	57,50
	Total	110	
SALUD MENTAL (0-100)	DM+AOV	59	54,71
	DM+FS	33	54,64
	Control	19	62,37
	Total	111	

Tabla nº 84: Estadísticos de contraste para la prueba de Kruskal-Wallis en el punto nº 6 de análisis.

Estadísticos de contraste^{a,b}					
	FUNCIÓN FÍSICA (0-100)	ROL FÍSICO (0-100)	DOLOR CORPORAL (0-100)	SALUD GENERAL (0-100)	VITALIDAD (0-100)
Chi-cuadrado	,940	3,005	5,339	2,733	3,744
Gl	2	2	2	2	2
Sig. asintót.	,625	,223	,069	,255	,154
a. Prueba de Kruskal-Wallis					
b. Variable de agrupación: Grupo dieta					

Estadísticos de contraste^{a,b}			
	FUNCIÓN SOCIAL (0-100)	ROL EMOCIONAL (0-100)	SALUD MENTAL (0-100)
Chi-cuadrado	5,202	3,688	,902
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,074	,158	,637
a. Prueba de Kruskal-Wallis			
b. Variable de agrupación: Grupo dieta			

DISCUSIÓN



CVRS

Predimed
Prevencción con Dieta Mediterránea

Para nosotros ha sido de extraordinario interés el haber podido desarrollar el subproyecto de CVRS en el nodo Sevilla del ensayo clínico PREDIMED, cuyos resultados más importantes hemos presentado en el capítulo de Introducción de esta Tesis Doctoral. Aunque la intención primitiva del proyecto era la medición de los ítems del SF36 en todos los nodos de PREDIMED, al final tan sólo los datos del nodo Sevilla fueron susceptibles de análisis pues varios estadísticos expertos han diagnosticado la falta de adecuación del resto de datos de los diferentes nodos.

6.1 Prevención con dieta mediterránea

PREDIMED ha sido un ensayo clínico de base dietética que ha dejado y está dejando en el momento en que se escriben estas líneas, una extensa bibliografía⁵⁰. El momento culminante ha sido sin lugar a dudas la aparición en la revista *New England Journal of Medicine* del artículo princeps del ensayo⁵¹. En él aparecen como colaboradores, la doctoranda de esta Tesis y uno de los directores y como autor el otro director.

Después de 4,8 años de seguimiento, han ocurrido un total de 288 eventos cardiovasculares mayores en los 7447 participantes (hazard ratio cruda de 0.70 con unos intervalos de confianza al 95% de 0.53-0.90 para el brazo de dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva y de 0.70 también para el brazo de dieta mediterránea enriquecida con frutos secos con intervalos de confianza al 95% de 0.53-0.94 en comparación con el brazo de dieta control)⁵². Existe un aforismo que refiere que "el investigador sanitario es esclavo de sus intervalos de confianza"⁵³, parece que estos intervalos son lo suficientemente estrechos como para no sentirse esclavizado por ellos.

Después de un año de seguimiento los participantes en el grupo de Dieta Mediterránea enriquecido con frutos secos mostraron una reducción

significativa del 13.7% en la prevalencia de síndrome metabólico en comparación con el grupo enriquecido en aceite de oliva (un 6.7% de reducción) y con grupo de dieta control (un 2.0 % de reducción).

El análisis de marcadores intermedios de riesgo cardiovascular ha demostrado los efectos beneficiosos de la Dieta Mediterránea sobre la tensión arterial, los lípidos plasmáticos, partículas lipoproteicas, inflamación, estrés oxidativo y la arteriosclerosis carotídea. También se han podido objetivar efectos favorables sobre genes proaterogénicos que intervienen en eventos vasculares y en trombosis. Estudios de genómica nutricional han demostrado en el entorno de PREDIMED, la interacción entre la Dieta Mediterránea y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la interleukina 6 (IL-6), la apolipoproteína A2 (APOA2), la proteína plasmática transferasa de ésteres de colesterol (CETP) y los polimorfismos genéticos del factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2). En síntesis, el ensayo clínico PREDIMED ha demostrado que un patrón dietético rico en grasas insaturadas y en antioxidantes, como el de la Dieta Mediterránea, es una herramienta muy útil para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Los efectos de la dieta mediterránea sobre el perfil lipídico merecen ser considerados aparte. Era conocido que la dieta mediterránea suplementada con determinados alimentos, como aceite de oliva o frutos secos, disminuye de forma efectiva la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, pero los datos del estudio PREDIMED, además han demostrado que la dieta mediterránea suplementada con frutos secos puede cambiar las subfracciones de lipoproteínas a un patrón menos aterogénico. En un subestudio del ensayo PREDIMED se analizaron los cambios a 1 año en las subclases de lipoproteínas determinadas por espectroscopia de resonancia magnética y se observó que en aquellos que fueron asignados a la dieta mediterránea suplementada con frutos secos, las subfracciones de lipoproteínas cambiaron a un patrón menos aterogénico, lo cual contribuye a

explicar, desde un punto de vista mecanicista, la reducción de eventos cardiovasculares observados en este grupo de intervención⁵⁴.

6.2 Biomarcadores

En los estudios de epidemiología nutricional uno de los principales problemas es conocer la ingestión de alimentos y sus componentes de manera válida y precisa. Para ayudar en este proceso se ha planteado repetidas veces la necesidad de contar con buenos biomarcadores, que de manera objetiva nos permitan conocer la dieta consumida. Existen varias definiciones de biomarcador y también distintas clasificaciones de los mismos. En general un biomarcador es una característica que puede medir objetivamente en distintas muestras biológicas y que puede evaluarse como indicador de exposiciones, de procesos biológicos normales o patogénicos o de respuestas a una intervención determinada. Las muestras biológicas más utilizadas en epidemiología nutricional son sangre total, eritrocitos, plasma, suero, orina, uñas, saliva, heces y muestras de distintos tejidos. En estas muestras se pueden determinar biomarcadores de exposición (ingesta dietética), biomarcadores de efectos y biomarcadores de estado de enfermedad.

A su vez los biomarcadores de exposición pueden categorizarse temporalmente en biomarcadores de efectos agudos, a medio plazo y crónicos. Existen de todas formas muchas dificultades en la identificación de buenos biomarcadores. Actualmente los avances en las nuevas ómicas están abriendo nuevas posibilidades para la obtención de nuevos biomarcadores de distintos tipos utilizando genómica, epigenómica, transcriptómica, lipidómica, proteómica y metabolómica⁵⁵.

6.3 Biomarcadores de la dieta en combinación con cuestionarios

Otro enfoque de interés, es la utilización de biomarcadores junto con los datos procedentes de cuestionarios donde se mida el autoconsumo de alimentos mediante la información que aporta el mismo participante. Semejante combinación permite aumentar la validez de las mediciones, así como aumentar la potencia estadística de las asociaciones dieta-enfermedad.

Este enfoque ha sido utilizado por varios autores, entre ellos Freedman et al en el estudio CAREDS⁵⁶. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de 93.676 mujeres posmenopáusicas, reclutadas en 40 nodos distintos de los Estados Unidos. Concretamente los investigadores utilizaron este artículo para ilustrar que la asociación inversa entre la luteína dietética más zeaxantina y las cataratas nucleares. Este tipo de estudios posee una serie de limitaciones derivadas del error en la medición de los biomarcadores y del error inherente al uso de cuestionarios. Esta original idea de fusión informativa entre biomarcadores y resultados de cuestionarios la volveremos a retomar al final de la discusión.

6.4 Nuestros resultados de Calidad de Vida relacionada con la Salud

Habiendo introducido brevemente la importancia que tiene en la actualidad la información biológica derivada de ensayo clínico PREDIMED, nosotros queremos ahora insertar los resultados de nuestra investigación en el contexto de toda esa información.

Tras haber realizado varios análisis sobre la viabilidad de los datos sobre CVRS recogidos en los 14 nodos de PREDIMED, se llegó a la conclusión que tan sólo los procedentes del nodo Sevilla tenían coherencia estadística. Como hemos referido anteriormente estos datos se habían recogido por personal entrenado mediante el cuestionario SF-36 (Véase Material y Métodos).

Nuestra tarea era claramente realizar un estudio descriptivo y evolutivo de esos datos. Diversos resultados preliminares están recogidos en varias comunicaciones a congresos ⁵⁷ ⁵⁸ y en un original de investigación que recopila el análisis transversal del punto 0 del ensayo clínico en el nodo Sevilla⁵⁹. A continuación vamos a desarrollar la discusión de los resultados evolutivos estudiados con varias estrategias de análisis derivadas sobre todo del tamaño muestral, que evidentemente era menor que el de PREDIMED general y de la pérdida de información a lo largo del desarrollo del ensayo (4.8 años de media).

Los resultados descriptivos que se muestran en el principio del epígrafe correspondiente reflejan la situación de partida de la muestra que por la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, era de elevado riesgo cardiovascular y en situación de prevención primaria. Es este caso también vamos a "dejar hablar a los datos" como refiere el Prof. Sánchez-Cantalejo en sus clases de metodología de la investigación ⁵⁷.

De los 352 participantes con datos recogidos sobre CVRS, 134 eran hombres (38,1 %) y 218 eran mujeres (61.9%) (Tabla nº 2). Un 42 % de la muestra eran diabéticos en el momento de entrar en el ensayo (Tabla nº 3). Un 13.1 % de la muestra había tenido en algún momento previo al reclutamiento un episodio de arritmia cardíaca. En la muestra aparecen diez casos de analfabetismo funcional (2,82%) que no cumplen los criterios de exclusión,

pues uno de estos últimos era el analfabetismo total o absoluto.

Creemos comentar también a la hora de representatividad de las poblaciones, que menos del 1% de la muestra era de origen latino americano. Al ser este un estudio realizado en atención primaria, este último dato es relevante. Podemos afirmar que los resultados son prácticamente en su totalidad expresivos de la población autóctona andaluza y sevillana.

Dentro de los biomarcadores definitorios de riesgo queremos señalar también que la media aritmética del colesterol total de la muestra estudiada por nosotros fue de 212.01 mgrs% con un percentil 50 de 209 mgrs%. La media del HDL colesterol fue de 53.06 mgrs% con una mediana de 51 mgrs% (Tabla nº 4). Este biomarcador clásicamente unido al riesgo cardiovascular también ha sido estudiado por alguno de nosotros como biomarcador temprano de la neoplasia de colon esporádica^{60 61}. La media de LDL colesterol estuvo en 132.25 mgrs% con un percentil 50 de 131 mgrs. %.

Respetando en todo momento las decisiones diagnósticas y terapéuticas de sus respectivos médicos de familia, creemos que podemos afirmar desde este plano también, que la muestra era de un elevado riesgo cardiovascular. El estudio del desarrollo de cataratas y de otras alteraciones degenerativas tipo demencia han sido motivo de otros subestudios dentro de PREDIMED⁶².

A partir de la segunda sección de los resultados exponen los ítems del cuestionario SF 36 optimizados por el mayor tamaño muestral con información completa disponible (352 registros) pero con un tiempo de seguimiento de un año. Dentro de esa misma sección hay un análisis de estadística inferencial de las diversas variables que componen la sección. Desde la Figura nº 1 hasta la Figura nº 15 exponemos una comparación gráfica de los resultados de

nuestras observaciones con respecto a los de la población española ⁵⁰ . No se observan diferencias gráficas relevantes.

La tercera sección de resultados expone los valores alcanzados en los diferentes ítems del SF 36 optimizando el tiempo de observación (4 años) y con una muestra de 191 pacientes de los que pudo recogerse información completa. En la cuarta sección se exponen los componentes estandarizados (físico y mental) de la optimización del tiempo de observación (4 años).

En la quinta sección se presenta el análisis de la varianza de un factor de cada una de las dimensiones del cuestionario SF36 sin optimizar por tamaño muestral o tiempo de observación, pero con toda la información viable de que disponíamos. En la sexta y última sección de este epígrafe de resultados se presenta un análisis no paramétrico del último punto de observación de este ensayo clínico que es el que cuenta con un menor tamaño muestral (N=111). Con tamaño de muestras mayores hemos inferido normalidad, pero con un tamaño muestral de 111 estábamos obligados al menos a realizar un estudio no paramétrico. Como hemos referido en el capítulo de Introducción hay autores que se decantan por estos tipos de análisis aún con tamaños muestrales mayores siempre que lo que estemos estudiando sea dimensiones de CVRS ¹⁸.

Entendemos que los resultados de esta Tesis Doctoral son bastante prolijos por lo que hemos querido sintetizar la información evolutiva de CVRS en cuatro tablas (Tablas nº 85-88).

Tabla nº 85: significación estadística de tres de las trece variables clínicas descriptivas de riesgo cardiovascular

	F	Intergrupos	Significación estadística.
PAS en extremidad superior izquierda 2ª toma	4.313	DM +AOV DM+FS DBG	0.14
PAD en extremidad superior izquierda 2ª toma	3.039	DM +AOV DM+FS DBG	0.049
PAS en extremidad superior derecha 2ª toma	6.674	DM +AOV DM+FS DBG	0.002
10 variables restantes		DM +AOV DM+FS DBG	No significativas

Tabla nº 85: Resumen de tabla nº 20 en donde se señala la significación de sólo tres de las trece variables clínicas descriptivas de riesgo cardiovascular en la muestra de pacientes adscritos al nodo sevillano de PREDIMED.

DM =Dieta Mediterránea; AOV= Aceite de Oliva Virgen; FS= Frutos Secos; DBG= Dieta Baja en Grasas. Intergrupos = ANOVA de un factor entre los tres brazos del EC PREDIMED. F= valor del estadístico F de la ANOVA.

El estudio de la tabla nº 85, nos permite afirmar que tras observar un año a la muestra dentro del diseño experimental (n= 352) tan sólo existían diferencias significativas en tres variables de las trece que escogimos para objetivar clínicamente el riesgo cardiovascular, con lo cual cabe pensar que los tres brazos partían de un situación bastante parecida y continuaban en ella tras el primer año de observación. Nos estamos refiriendo por supuesto a variables clínicas y no a biomarcadores.

En la tabla nº 86 se sintetizan los resultados de Análisis de la Varianza (ANOVA) en los diferentes items del SF36 a lo largo de 4 años y con un tamaño muestral de 191 individuos.

Tabla nº86: Resultados de Análisis de la Varianza en los diferentes items a lo largo de 4 años, N= 191

	Efecto del tiempo Significación	Intergrupos Significación	Esfericidad de Mauchly. Significación
Función Física	0.000	0.514	0.000
Función Social	0.001	0.022	0.000
Rol Físico	0.748	0.102	0.307
Rol Emocional	0.798	0.272	0.019
Salud Mental	0.798	0.272	0.004
Vitalidad	0.511	0.831	0.631
Dolor Corporal	0.061	0.526	0.001
Percepción de Salud	0.647	0.612	0.000

Tabla nº 86: Resumen del Análisis de la Varianza (ANOVA) de los 8 ítems del SF36 en el mayor número de individuos que se ha podido analizar por más tiempo (*optimización de tiempo de observación = 4 años.*) N= 191 individuos de la muestra. Prueba de Esfericidad de Mauchly. Las significaciones están en negrita.

En esta tabla, se puede ver como de las posibles relaciones significativas estudiadas (un total de 16) tan sólo en tres de ellas (18.75%) se obtienen resultados significativos. La dimensión Función Social al cambiar a lo largos del tiempo y entre los diferentes brazos de PREDIMED, lo hace significativamente, mientras que la dimensión Función Física tan sólo lo hace a lo largo del tiempo. Estas tres significaciones casi podrían considerarse por efecto Bonferroni^{63 64}. La Función Social disminuye (ver Tabla nº 29) y la Función Física también (ver Tabla nº 23).

El efecto Bonferroni se refiere al hecho de que al hacer las diferentes comparaciones entre los grupos organizados por parejas, por ejemplo con la prueba *t*, el efecto acumulativo sobre el nivel de significación, del empleo de cada grupo más de una vez para hacer todas las comparaciones (0.05 para la primera, aproximadamente 0.1 para la segunda, aproximadamente 0.15 para la tercera, etc.), nos hace rechazar la hipótesis nula cuando ésta no debería ser rechazada. Es lo que se conoce también como inflación del error tipo I. Existen diversos métodos para intentar controlarlo⁶⁵. Fue descrito por el matemático italiano Carlo Emilio Bonferroni, pero quien le dio el uso actual fue Olive Jean Dunn⁶⁶.

Nosotros hemos utilizado una calculadora del efecto Bonferroni de acceso libre en Internet⁶⁷. Para los resultados de la Tabla nº 87 se puede

calcular una corrección de Bonferroni que va desde 0.05 hasta 0.003125. Sin la corrección de Bonferroni, la probabilidad de encontrar uno o más resultados significativos es del 55.99 %. Los cálculos se han realizado con 15 grados de libertad (n-1 comparaciones). En esta misma tabla se pueden observar también los resultados de significación de la esfericidad de Mauchly. Precisamente los tres contrastes significativos presentan a su vez significación en la esfericidad, lo cual les resta credibilidad estadística (Véase Material y Métodos).

En la tabla nº 87, se sintetizan los resultados de Análisis de la Varianza (ANOVA) en los componentes estandarizados del SF36 a lo largo de 4 años y con un tamaño muestral de 191 individuos.

Tabla nº 87: resultados de Análisis de Varianza en los componentes estandarizados, a lo largo de 4 años, N=191

	Efecto del tiempo Significación	Intergrupos Significación	Esfericidad de Mauchly. Significación
Componente Físico	0.000	0.243	0.001
Componente Mental	0.556	0.099	0.012

Resumen del Análisis de la Varianza (ANOVA) de los 2 componentes estandarizados del SF36 en el mayor número de individuos que se ha podido analizar por más tiempo (*optimización de tiempo de observación = 4 años.*) N= 191 individuos de la muestra. Prueba de Esfericidad de Mauchly. Las significaciones están en negrita.

Las medidas sintéticas de los componentes Físico y Mental, basadas en el SF-36, han sido desarrolladas y aplicadas en los últimos años con el propósito de simplificar y focalizar dimensionalmente las medidas de calidad de vida y así reducir el número de comparaciones estadísticas implicadas en analizar el SF-36 de ocho dimensiones a dos, sin la pérdida del potencial informativo de los datos y para distinguir entre resultados de salud física y mental. Magali Rodríguez Vidal y cols. han estudiado la valoración psicométrica de estas medidas resumen en pacientes de hemodiálisis ⁶⁸, llegando a conclusiones favorables de la expresividad informativa de los mismos.

Nosotros otorgamos importancia a los resultados de la Tabla nº 88, en donde el componente físico ofrece unos resultados significativos aunque volvemos a señalar que las 4 comparaciones posibles, tan sólo en una existen resultados significativos. Para los resultados de la Tabla nº 88 se puede calcular una corrección de Bonferroni que va de 0.05 hasta 0.0125. Sin la corrección de Bonferroni, la probabilidad de encontrar uno o más resultados significativos es del 18.55 %. Los cálculos se han realizado con 3 grados de libertad (n-1 comparaciones). No obstante, al no cumplir la hipótesis de esfericidad ($p < 0.05$), la disminución del componente físico a lo largo del tiempo tiene un menor valor estadístico.

En la tabla nº 88, se puede observar los diferentes resultados de ANOVA de toda la información disponible, sin optimizar por tamaño de muestra ni por el tiempo de observación de todos los items del cuestionario SF36, desde el

comienzo del ensayo clínico hasta su finalización en el nodo Sevilla de PREDIMED.

Tabla nº 88: ANOVA Intergrupos de toda la información disponible

	Punto 0 n=395	Punto 1 n=457	Punto 2 n= 440	Punto 3 n=394	Punto 4 n=317	Punto 5 n=226	Punto 6 n=111
Función Física	0.199	0.111	0.776	0.427	0.365	0.391	0.495
Función Social	0.280	0.554	0.654	0.002	0.619	0.078	0.102
Rol Físico	0.230	0.754	0.444	0.169	0.545	0.067	0.282
Rol Emocional	0.576	0.142	0.277	0.137	0.050	0.657	0.159
Salud Mental	0.540	0.393	0.386	0.404	0.790	0.427	0.712
Vitalidad	0.436	0.746	0.764	0.404	0.178	0.801	0.273
Dolor Corporal	0.613	0.195	0.794	0.567	0.851	0.824	0.062
Percepción de Salud	0.466	0.046	0.112	0.883	0.156	0.501	0.219

ANOVA Intergrupos de toda la información disponible, sin optimizar por tamaño de muestra ni por el tiempo de observación de todos los items del cuestionario SF36, desde el comienzo del ensayo clínico hasta su finalización en el nodo Sevilla de PREDIMED. Las significaciones están en negrita. La descripción

cronológica de los puntos de observación está en la tabla Nº 17

Creemos que la Tabla nº 88, es bastante sintética de los resultados globales de esta Tesis Doctoral en donde hemos tratado de analizar lo más rigurosamente posible, el comportamiento de la CVRS durante el desarrollo del EC PREDIMED en el Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla. De los 56 puntos comparativos posibles en este análisis paramétrico, tan sólo en dos (3,57 %) se obtienen resultados significativos de ANOVA y en uno de esos dos muy cercano a la no significación estadística. Nuevamente apelamos a la regla de Bonferroni para restar importancia operativa a estos resultados.

Para los resultados de esta tabla, se puede calcular una corrección de Bonferroni que va de 0.05 hasta 0.0008929. Sin la corrección de Bonferroni, la probabilidad de encontrar uno o más resultados significativos es del 94.34 %. Los cálculos se han realizado con 55 grados de libertad (n-1 comparaciones).

Tras la aplicación de la corrección de Bonferroni, a pesar de lo conservador de esta técnica de análisis, nosotros hemos de darle más valor a los datos expuestos en la Tabla nº 87, que a los resumidos en las otras tablas de este epígrafe de Discusión. Hemos de asumir que el componente físico ha sufrido un descenso desde 47.03 del comienzo hasta 43.91 del punto 5 de observación (Tabla nº 63), no habiendo diferencias significativas entre los tres brazos del EC (DM+AOV, DM+FS,DBG). Este resultado no cumple la hipótesis de esfericidad para $p < 0.05$ y por lo tanto desde un punto de vista estadístico es discutible.

El estudio de las tablas 20 y 85 nos permite pensar que las variables que definían clínicamente a la muestra no cambiaron explícitamente tras un año de observación. Tras aplicar la corrección de Bonferroni a la Tabla nº 85, ésta

oscila de 0.05 hasta 0.001923. Sin la corrección de Bonferroni, la probabilidad de encontrar uno o más resultados significativos es del 73.65 %. Los cálculos se han realizado con 25 grados de libertad (n-1 comparaciones).

En la Tabla nº 86, se puede observar una ratificación del resultado anterior de la dimensión física puesto que existe una diferencia significativa a lo largo del tiempo de la dimensión Función Física ($p < 0.001$). La media aritmética del comienzo fué 77.78 y del punto 5, fué de 64.21 (Tabla nº 22). No se apreciaron diferencias significativas entre los tres grupos que componían el EC PREDIMED.

Los resultados que estamos observando tanto en la dimensión Función Física (Tabla nº 86) como en el Componente Físico (Tabla nº 87), los podríamos achacar al envejecimiento de la muestra en estudio que ha tenido un tiempo de observación de cuatro años, y no tanto a la intervención del EC. Recordemos que la mediana de edad en el comienzo del EC fue de 66 años (Figura nº 9).

Fortalezas de nuestros resultados.

La primera de todas ellas es que son los únicos disponibles de todo el ensayo clínico PREDIMED a nivel estatal. Nos parece poco riguroso extrapolar nuestros resultados al resto de los nodos, tampoco hemos querido aplicar técnicas de imputación⁶⁹ ni de remuestreo con "bootstrap"⁷⁰. Otra fortaleza importante es el haber utilizado la forma completa del SF 36, puesto que en tamaños muestrales como los que hemos utilizado nosotros es la indicada (véase introducción ^{16, 17}). Las dificultades de aplicación en personas mayores han sido compensadas en nuestra investigación por el entrenamiento que

tuvieron las encuestadoras.

Parece ser según nuestros resultados, que la intervención con Dieta Mediterránea no altera especialmente la CVRS en las muestras estudiadas. No podemos refutar la hipótesis nula después de todo nuestro trabajo de observación y análisis.

Debilidades de nuestros resultados.

El haber analizado una muestra pequeña dentro del contexto general de PREDIMED (457 pacientes en el punto de observación de los primeros tres meses –Tabla 17 - como tamaño máximo frente al total de casi 7447 pacientes de PREDIMED a nivel estatal) creemos que es el punto más débil. Pero no obstante creemos que pueden ser de interés nuestros resultados para el desarrollo y análisis posterior del subproyecto de CVRS de PREDIMED - PLUS⁷¹ que se va a desarrollar en la Universidad de Navarra. Los resultados finales de PREDIMED PLUS estarán disponibles aproximadamente en 2020. Hay que dejar muy claro que PREDIMED PLUS es un estudio epidemiológico experimental diferente de PREDIMED.

La muestra estudiada en el nodo Sevilla creemos que es bastante representativa de la población andaluza para los segmentos de edad analizados. El constatar 10 casos de analfabetismo funcional en la muestra analizada, no invalidan en absoluto los resultados obtenidos tanto en el terreno biológico como en el de CVRS.

6.5 Comentarios Finales

Con la cantidad de comparaciones que hemos realizado, creemos que el hecho de haber objetivado pocos cambios significativos, es un dato poderosamente a favor de la hipótesis nula (H_0)⁷². Varios investigadores han llamado la atención sobre la posibilidad de utilizar test estadísticos muy robustos para evitar los potenciales problemas que puede acarrear la utilización de la ANOVA en la comparación de medias aritméticas en investigación de CVRS⁷³. Sobre todo cuando existen distribuciones de datos muy sesgadas. Las pruebas más robustas son capaces de refutar mejor la hipótesis nula.

Creemos que una de las razones fundamentales de nuestros resultados ha sido lo reducido del tamaño muestral⁷⁴ además del hecho observado en sí de la no alteración substantiva de la CVRS en el nodo Sevilla de PREDIMED. Silva y cols. han analizado en un artículo el grado de fundamentación del tamaño muestral en revistas de investigación sanitaria de impacto, llegando a la conclusión de que tan sólo en el 27% (IC al 95%= 23-30) se realizaba una fundamentación adecuada. Para ellos, la racionalidad de la exigencia del cálculo del tamaño muestral, ofrece algunas dudas⁷⁵

Siguiendo a Freedman y cols. en el estudio CAREDS y en otras publicaciones posteriores⁷⁶, nosotros en esta investigación doctoral, hemos fusionado la información que nos aportaban biomarcadores clásicos de riesgo cardiovascular con los resultados de los items de un cuestionario de CVRS como el SF-36. No hemos podido refutar la hipótesis nula. Realmente el tema de fusionar información de biomarcadores con cuestionarios es realmente

apasionante y motivo de diversas publicaciones^{77 78 79}.

Los estudios de CVRS se imponen en la actualidad casi como una condición "sine qua non" pueda desarrollarse otros tipos de estudios clínico-biológicos. A pesar de los sesgos que puedan contener, los cuestionarios siguen siendo el instrumento fundamental para su desarrollo⁸⁰. Aunque algunos investigadores se planteen si es la CVRS realmente el último parámetro que haya que investigar⁸¹ no cabe duda que en la actualidad es un objetivo estratégico de investigación como resultado de salud^{82 83} independientemente de la mayor o menor calidad que se pueda obtener en el análisis^{84 85}.

Dentro de la Península Ibérica se han publicado varios estudios sobre CVRS en pacientes con RCV o en situación de prevención secundaria cardiovascular^{86 87 88 89}.

Quizás el valor añadido más importante de éste, sea que se ha realizado bajo una intervención experimental con DTM con los valores que esta aporta en el contexto de la prevención y control del riesgo cardiovascular^{90 91 92 93}. La interacción gen-dieta es un concepto científico cada vez más aceptado en el ámbito de la investigación nutricional⁹⁴ pero sin duda los cambios de estilos de vida son fundamentales a la hora de orientar la prevención cardiovascular en atención primaria^{95 96 97}. En este sentido la docencia universitaria de la nutrición creemos que es fundamental^{98 99}.

Aunque esta Tesis no haya podido refutar la hipótesis nula^{100 101}, pensamos que es una aportación muy interesante al caudal informativo generado por PREDIMED y a la forma de hacer medicina en los tiempos actuales¹⁰².

CONCLUSIONES



CVRS

predimed
Prevención con Dieta Mediterránea

1. En pacientes de alto riesgo cardiovascular en situación de prevención primaria, optimizando el tiempo de observación (4 años), una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, en comparación con una dieta baja en grasas, no produjo mejoras estadísticamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud.

2. En los tres grupos de intervención, el componente Físico de la calidad de vida, fue el único que mostró una disminución estadísticamente significativa con la evolución temporal, sin diferencia entre ellos. Este hallazgo podría ser consecuencia del envejecimiento de la muestra a lo largo de la realización del ensayo clínico.

ANEXOS



CVRS

Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

Dra. Dña. Herminia Sánchez Monteseirín, Presidenta de la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla,

CERTIFICA

Que este Comité, según consta en el Acta de la reunión celebrada el día 6 de junio de 2006, ha examinado la Memoria del Proyecto de Investigación titulado **“MECANISMOS PREVENTIVOS DE LA DIETA MEDITERRÁNEA E INFLUENCIA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD”**, para el que se solicita financiación con motivo de la Convocatoria de Ayudas publicadas por el Instituto de Salud Carlos III para la realización de proyectos de investigación en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, durante el año 2007, cuyo investigador principal es el **Dr. José Lapetra Peralta**.

HACIENDO CONSTAR

Que el estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra institución para investigación en humanos, y que éstas se adaptan a los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y al RD 711/2002.

Los objetivos planteados son pertinentes y de interés y la metodología propuesta es adecuada. La dedicación, experiencia y competencia del investigador principal, la composición del equipo investigador y los medios de que dispone son de garantía para la culminación del estudio.

Por todo ello, esta Comisión ha resuelto **APROBAR Y AUTORIZAR** la realización del proyecto.

Lo que firmo en Sevilla, a 6 de junio de 2006

Fdo. Dra. Herminia Sánchez Monteseirín



Distrito Sanitario de Sevilla
Avda. de El Greco, s/n 41007 Sevilla
Tel. 95/501 76 01. FAX 95/501 76 87

Identificador del participante:

Nombre

C. Salud

Médico

Paciente

Visita

Fecha del examen

 / /

Día

Mes

Año

DNI

CIP

Fecha

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1 - En general, usted diría que su salud es:

Excelente... Muy buena.... Buena... Regular... Mala...

2 - ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparado con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año Algo peor ahora que hace un año
 Algo mejor ahora que hace un año Mucho peor ahora que hace una año
 Más o menos igual que hace un año

3 - Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal, Su salud actual ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	<i>Si, me limita Mucho</i>	<i>Si, me limita un poco</i>	<i>No, no me limita nada</i>
a) Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Coger o llevar la bolsa de la compra.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Subir varios pisos por la escalera.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Subir un solo piso por la escalera.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Agacharse o arrodillarse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Caminar un kilómetro o más.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Caminar varias manzanas (varios centenares de metros).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Caminar una sola manzana (unos 100 metros).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Bañarse o vestirse por sí mismo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 -Durante las últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

a) ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?.....

b) ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?.....

c) ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?.....

d) ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ej, le costo más de lo normal).....

5 - Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Sí	No
a) ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas por algún problema emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6 - Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada.. Un poco.. Regular.. Bastante.. Mucho..

7 - ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No ninguno.. Sí, muy poco.. Sí, un poco.. Sí, moderado.. Sí, mucho.. Sí, muchísimo..

8 - Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada.. Un poco... Regular... Bastante... Mucho...

9 - Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo?

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a) se sintió lleno de vitalidad?.....	<input type="checkbox"/>					
b) estuvo muy nervioso?.....	<input type="checkbox"/>					
c) se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/>					
d) se sintió calmado y tranquilo?.....	<input type="checkbox"/>					
e) tuvo mucha energía?.....	<input type="checkbox"/>					
f) se sintió desanimado y triste?.....	<input type="checkbox"/>					
g) se sintió agotado?.....	<input type="checkbox"/>					
h) se sintió feliz?.....	<input type="checkbox"/>					
i) se sintió cansado?.....	<input type="checkbox"/>					

10.- Durante las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre.. Casi siempre.. Algunas veces.. Sólo alguna vez.. Nunca..

11.- Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.....	<input type="checkbox"/>				
b) Estoy tan sano como cualquiera.....	<input type="checkbox"/>				
c) Creo que mi salud va a empeorar.....	<input type="checkbox"/>				
d) Mi salud es excelente.....	<input type="checkbox"/>				

8.3. Anexo 3

Encuesta para Valoración del Grado de Adherencia al Patrón de Dieta Mediterránea

	Pregunta	Modo de valoración	Puntuación
1	¿Usa el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Si = 1 punto	
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc...)?	4 ó mas cucharadas =1 punto	
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día ? (1 ración = 200 g, las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración)	2 ó más (al menos 1 de ellas en ensalada o crudas) =1 punto	
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día ?	3 ó más =1 punto	
5	¿cuántas raciones de carnes rojas , hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día ?(ración: 100 - 150 g)	Menos de 1 = 1 punto	
6	¿Cuántas raciones de mantequilla , margarina o nata consume al día ? (porción individual: 12 g)	Menos de 1 = 1 punto	
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día ?	Menos de 1 = 1 punto	
8	¿Bebe usted vino ? ¿Cuánto consume a la semana ?	7 ó más vasos =1 punto	
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana ? (1 plato o ración = 150 g)	3 ó más =1 punto	
10	¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana ?(1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)	3 ó más =1 punto	

11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce, bollería o pasteles a la semana ?	Menos de 2 = 1 punto	
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana ? (ración 30 g)	3 ó más = 1 punto	
13	¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo, pavo o conejo: 1 pieza o ración de 100 -150 g)	Sí =1 punto	
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más =1 punto	
		Puntuación total¹	
Resultado Final²			

¹ Puntuación total: sumar todos los puntos obtenidos (columna derecha).

² A cumplimentar por el equipo investigador.

8.4. Anexo 4

Publicaciones relacionadas con esta Tesis Doctoral.

- **Yolanda Corchado Albalat**, Rafael Pino Mejías, Marta Leal Cala, Elena Martínez Córdoba, Lidia Mellado Martín, Manuel Ortega Calvo, Pilar Román Torres, Francisco García de la Corte, Pablo Iglesias Bonilla y José Lapetra Peralta, en nombre de los Investigadores del Estudio PREDIMED-SEVILLA. : CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR EN SITUACION DE PREVENCIÓN PRIMARIA: RESULTADOS DEL ESTUDIO PREDIMED-SEVILLA. COMUNICACIÓN **ORAL**. SALUD Investiga. 9ª ed. Cádiz. 21-10-2010. Disponible en:
http://www.jornadasaludinvestiga.es/historico/9/resources/archivos/LIBRO_COMMUNICACIONES.pdf

- Ortega-Calvo M, González-García L, **Corchado-Albalat Y** : La e-dirección de una Tesis Doctoral en Ciencias de la Salud. Aten Primaria. 2012; 44 : 638-40. Disponible en : <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-linkresolver-la-e-direccion-una-tesis-doctoral-90157439>

- **Yolanda Corchado Albalat**, Elena Martínez Córdoba, Lidia Mellado Martín, Manuel Ortega Calvo, Pilar Román Torres, Francisco García de la Corte, José Lapetra Peralta : Effect of a Mediterranean-type diet on Health-Related Quality of life in patients at high cardiovascular risk : one-year results in 352 patients of the PREDIMED-Sevilla. November. 2014. VI CIBER OBN SIMPOSIUM. El Escorial (Madrid). Disponible en : https://www.researchgate.net/publication/271874924_EFFECT_OF_A_MEDITERRANEAN-TYPE_DIET_ON_HEALTH_RELATED_QUALITY_OF_LIFE_IN_PATIENTS_AT_HIGH_CARDIOVASCULAR_RISK_ONE-YEAR_RESULTS_IN_352_PATIENTS_OF_THE_PREDIMED-SEVILLA

- **Corchado-Albalat, Y**, Cubiles-de la Vega, MD, Santos-Lozano, JM et al : Health-related quality of life at a high cardiovascular risk cohort. Cross-sectional study in patients of the PREDIMED-Sevilla Trial. En fase de revisión por pares.

- **Corchado Albalat Y**, Praena JM, Ortega Calvo M, Mellado L, Domínguez C, García Corte F, Miró L, Santos Lozano JM, Lozano J, Lapetra J: **Effect of a Mediterranean-Type diet on Health-Related Quality of Life in patients at high cardiovascular risk: Five-years results of the PREDIMED-SEVILLA.**

Comunicación por Poster, Obesity and Nutrition in the 21st Century, VII Symposium Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. El Escorial Madrid. October 2015

BIBLIOGRAFIA



CVRS

Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea

¹Cázaraes Blanco, R : Las concepciones aristotélicas de la vida buena y la falacia

naturalista. *Diánoia*, 2010 ; 65 : 67–90. Accesible en :

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S018524502010000200003&script=sci_arttext

²Schawartzmann , L : Calidad de vida relacionada con la salud : aspectos conceptuales. *Ciencia y Enfermería*. 2003; IX : 9-21. Accesible en :

http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95532003000200002&script=sci_arttext

³Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL : Measuring health-related quality of life.

Ann Intern Med. 1993; 118 : 622-9.

⁴Donabedian A: Evaluating the quality of medical care. 1966. *Milbank Q*. 2005 ;

83 : 691-729. Accesible en : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x/abstract;jsessionid=B0ADECC0D33E8330329DE660228B6689.f04t01>

⁵Álvarez-Tello M, Casado-Mejía R, Ortega-Calvo M, Ruiz-Arias E : Sobrecarga sentida en personas cuidadoras informales de pacientes pluripatológicos en una zona urbana. *Enferm Clin*. 2012 ;22 :286-92.

⁶Ortega Calvo, M, Cayuela Domínguez, A: Medicina basada en la evidencia: Una crítica filosófica sobre su aplicación en atención primaria. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 115-120. Disponible:

http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol76/vol76_2/RS762C_115.pdf

⁷LizánTudela, L : Health-related quality of life. AtenPrimaria. 2009;41(7):411-416

⁸Valderas JM, Ferrer M, Alonso J: Instrumentos de medida da calidad de vida relacionada con la salud y de otros resultados percibidos por los pacientes. Med.Clin. 2005; 125 (supl. 1):56-60

⁹Contopoulos-Ioannidis DG, Karvouni A, Kouri I, Ioannidis JP. : Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomised trials: systematic review. BMJ. 2009 ; 338: a3006.

¹⁰Rebollo, P : Utilización del grupo SF de los cuestionarios de calidad de vida (SF-36,SF-12,SF-6D) en el marco de ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual.MedClin. (Barc). 2008; 130: 740-741.

¹¹Badia X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínic. MedClin (Barc) 1998;110: 550-556

¹² X. Badiam y E, Baro: Cuestionarios de salud en España y su uso en atención primaria. Aten Primaria 2001; 28: 349-356. Disponible en : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656701703873>

¹³García-Corpas JP, Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E: Validez de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud. ArsPharmaceutica. 2014;55:42-45. Disponible en : http://farmacia.ugr.es/ars/ars_web/#

¹⁴García-Corpas JP, Esquivel-Prados E, Pareja-Martínez E : Fiabilidad de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud. ArsPharmaceutica. 2014;55:45-48. Disponible en : http://farmacia.ugr.es/ars/ars_web/#

-
- ¹⁵Casas Anguita J, Repullo Labrador JR , Pereira Candel J: Medidas de calidad de vida relacionadas con la salud, Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. Med. Clin.2001; 116: 798-796
- ¹⁶Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, Alonso J.: The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. GacSanit. 2005 ; 19 : 135 - 50.
- ¹⁷Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J.: Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. MedClin (Barc). 2008 ;130:726-35.
- ¹⁸Arostegui-Madariaga I, Núñez-Antón V: Aspectos estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud ShortForm–36 (SF-36). Estadística Española. 2008; 167 : 147–92.
- ¹⁹ Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D : Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009 ; 151 : 306 - 14.
- ²⁰Giugliano F, Maiorino MI, Bellastella G, Autorino R, De Sio M, Giugliano D, Esposito K.: Adherence to Mediterranean diet and erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. [J Sex Med.](#) 2010; 7 :1911-7.
- ²¹Alemaný , Ma : Concepto de dieta mediterránea: ¿un grupo de alimentos saludables, una dieta o una panacea publicitaria? Med Clin (Barc). 2011;136 : 594–599.

²²Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, Mozaffarian D, de Lorgeril M : Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the World BMC Med. 2014 ;12:112. Disponible en : <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/112>

²³Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D : Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 1995 ; 311 :1457-60. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/311/7018/1457.long>

²⁴Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverría I, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Gómez-Gracia E, Lahoz C, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI :A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. J Nutr. 2011;141:1140-5. Accesible en : <http://jn.nutrition.org/content/141/6/1140.full.pdf+html>

²⁵Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean Diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008 Sep 11; 337:a1344.

²⁶Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. Eur J Clin Nutr 2008;62:651-9.

²⁷Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered

cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:589-93.

²⁸Razquin C, Martínez JA, Martínez-González MA, Fernández-Crehuet J, Santos JM, Martí A. A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:S75-82.

²⁹Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V: Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr* 2004;23:1113-21.

³⁰Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein oxidation. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-203.

³¹Ros, E : Dieta mediterránea y enfermedad cardiovascular. *Hipertensión* 2008; 25:9-15.

³² Barajas Gutiérrez MA, Robledo Martín E, Tomás García N, Sanz Cuesta T, García Martín P, Cerrada Somolinos I. : Quality of life in relation to health and obesity in a primary care center. *Rev Esp Salud Pública*. 1998 ; 72 : 221 – 31.

³³ Gómez-Navarro R, Albiñana-Tarragó J, Belenguer-Andrés N, Navarro-Julián MJ. : Quality of life and degree of control in type 2 diabetics seen in primary care. *Rev Calid Asist*. 2009 ; 24 : 51 - 9.

³⁴Alonso Sáenz de Miera , M. J. , Balanza Galindo , S. , Leal Hernández, M. ,Hernández Menarguez , F., Garcia-Galbis Marín , J , Abellán Alemán , J. : Analisis de la calidad de vida y su relación con el riesgo cardiovascular en una población mediterránea con bajo riesgo. Clin Invest Arterioscl. 2009 ; 21 : 268-72.

³⁵<http://predimed.onmedic.net/Default.aspx?alias=predimed.onmedic.net/eng>

³⁶Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators : Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006 ; 145 : 1 - 11.

³⁷ Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators : Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. Arch Intern Med. 2008 ;168 : 2449 - 58.

³⁸Konstantinidou V, Ruiz LA, Ordovás JM : Personalized nutrition and cardiovascular disease prevention: From Framingham to PREDIMED. Adv Nutr. 2014 ; 5 :368S-71S.

³⁹Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Coltell O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Ruiz-Gutiérrez V, Warnberg J, Fiol M, Pintó X, Ortega-Azorín C, Muñoz MÁ, Martínez JA, Gómez-Gracia E, González JI, Ros E, Ordovás JM : Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146

polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013 ; 36 :3803-11.

⁴⁰Santos M JL, Martínez H JA, Martínez-González M.A.: Interacción entre genotipo y nutrición: interpretación de estudio epidemiológicos. *Rev Med Chil*. 2007; 135 :792-9. Accesible en :
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000600016&lng=en&nrm=iso&tlng=en

⁴¹Brimacombe, M :Genomic aggregation effects and Simpson's paradox. *Open Access Medical Statistics*. Dove Press. 2014. 1-6. Accesible en:
<http://www.dovepress.com/genomic-aggregation-effects-and-simpson39s-paradox-peer-reviewed-article-OAMS>

⁴² Julious SA, Campbell MJ, Walker SJ, George SL, Machin D: Sample sizes for cáncer Trials where Health related Quality of life is the primary outcome. *Br J Cancer*. 2000; 83:959-63.

⁴³ <http://www.bibliopro.org/buscador/38/cuestionario-de-salud-sf-36> . Visitado el día 27-12-2014

⁴⁴ Ihaka R, Gentleman R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 1996; 5: 299-314

⁴⁵ Weaver B, Dubois S : SPSS macros to compare any two fitted values from a regression model. *Behav Res Methods*. 2012; 44: 1175-90

⁴⁶ Página web de FISEVI: <http://www.fisevi.com/index.php/es/> Visitada el día 20 de junio de 2015.

⁴⁷ López-García E, Banegas JR, Graciani Pérez-Regadera A, Gutiérrez-Fisac JL, Alonso J, Rodríguez-Artalejo F: Population-based reference values for the Spanish versión of the SF-36 Health Survey in the elderly. Med Clin (Barc). 2003; 120: 568-73

⁴⁸ Sánchez-Cantalejo E: Regresión logística en Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. 2000.

⁴⁹ Mauchly JW: Significance Test for Sphericity of a normal-Variate Distribution. Ann. Math. Statist. 1940; 2: 240-209. Disponible en : <http://projecteuclid.org/euclid.aoms/1177731915>

⁵⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22PREDIMED%22> Visitado el 5 de Julio de 2015.

⁵¹ Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators : Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 ; 368 :1279-90. Disponible en : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1200303>

⁵² Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, Corella D : Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. Adv Nutr. 2014 ;5 : 330S-6S. Disponible en : <http://advances.nutrition.org/content/5/3/330S.full.pdf+html>

⁵³ González-García L, Chemello C, García-Sánchez F, Serpa-Anaya DC et al :

Aphorisms and short phrases as pieces of knowledge in the pedagogical framework of the andalusian school of public health. *Int J Prev Med.* 2012 ;3:197-210. Disponible en :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309634/>

⁵⁴ Estruch R, Camafort M : Dieta Mediterránea y perfil lipídico plasmático. *Rev Esp Cardiol* 2015 ;68:279-81.

⁵⁵ Corella , D , Ordovás , JM : Biomarkers : background , classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Nutr Hosp.* 2015; 31(Supl.3): 177-188.

Disponible en : <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8765.pdf>

⁵⁶ Freedman LS, Tasevska N, Kipnis V, Schatzkin A, Mares J, Tinker L, Potischman N. Gains in statistical power from using a dietary biomarker in combination with self-reported intake to strengthen the analysis of a diet-disease association: an example from CAREDS. *Am J Epidemiol* 2010;172:836-42.

⁵⁷ Yolanda Corchado Albalat, Rafael Pino Mejías, Marta Leal Cala, Elena Martínez Córdoba, Lidia Mellado Martín, Manuel Ortega Calvo, Pilar Román Torres, Francisco García de la Corte, Pablo Iglesias Bonilla y José Lapetra Peralta, en nombre de los Investigadores del Estudio PREDIMED-SEVILLA. : Calidad de vida relacionada con la Salud en pacientes de alto riesgo cardiovascular en situación de prevención primaria: Resultados del estudio PREDIMED-SEVILLA.COMUNICACIÓN ORAL. *SALUD Investiga.* 9ª ed. Cádiz. 21-10-2010. Disponible en :

http://www.jornadasaludinvestiga.es/historico/9/resources/archivos/LIBRO_COMMUNICACIONES.pdf

⁵⁸ Yolanda Corchado Albalat, Elena Martínez Córdoba, Lidia Mellado Martín, Manuel Ortega Calvo, Pilar Román Torres, Francisco García de la Corte, José Lapetra Peralta : Effect of a Mediterranean-type diet on Health-Related Quality of Life in patients at high cardiovascular risk: one-year Results in 352 patients of the PREDIMED-SEVILLA. November. 2014. VI CIBER OBN SIMPOSIUM. El Escorial (Madrid). Disponible en : https://www.researchgate.net/publication/271874924_Effect_of_a_Mediterranean-Type_Diet_on_Health_Related_Quality_of_life_in_patients_at_high_cardiovascular_risk_one-year_results_in_352_patients_of_the_PREDIMED-SEVILLA

⁵⁹ Corchado-Albalat, Y, Cubiles-de la Vega, MD, Santos-Lozano, JM et al : Health-related quality of life at a high cardiovascular risk cohort. Cross-sectional study in patients of the PREDIMED-Sevilla trial. En fase de revisión por pares.

⁶⁰ Méndez Mora JL, Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A, Villadiego Sánchez JM, Barros Pérez MM, Cantillana Martínez J : CA 19.9 and HDL-cholesterol behaviour in a sporadic colorectal carcinoma sample. An Med Interna. 2004;21:227-30.

⁶¹ Villadiego-Sánchez JM, Ortega-Calvo M, Pino-Mejías R, Cayuela A, Iglesias-Bonilla P, García-de la Corte F, Santos-Lozano JM, Lapetra-Peralta J : Multivariate explanatory model for sporadic carcinoma of the colon in Dukes' stages I and IIa. Int J Med Sci. 2009;6:43-50.

⁶² Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvadó J,

Estruch R, Ros E : Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015 ;175 : 1094-103.

⁶³ Leon AC, Heo M : A comparison of multiplicity adjustment strategies for correlated binary endpoints. J Biopharm Stat. 2005;15:839-55.

⁶⁴ Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M : A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med. 2009 ;28:586-604.

⁶⁵ Grimaldo , M . , Reyes-Bossio , M.A : Calidad de Vida profesional y sueño en profesionales de Lima. Rev Latinoam Psicol. 2015;47(1):50-57. Disponible en : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120053415300066>

⁶⁶ Corrección de Bonferroni. https://en.wikipedia.org/wiki/Bonferroni_correction
Visitada el 4 de Julio de 2015.

⁶⁷ <http://www.quantitativeskills.com/sisa/calculations/bonfer.htm>

Visitada el 4 de Julio de 2015.

⁶⁸ Rodríguez Vidal, M, Merino Escobar, M, Castro Salas, M : Valoración psicométrica de los componentes físicos (CSF) y mentales (CSM) del SF36 en pacientes insuficientes renales crónicos en tratamiento con hemodiálisis. Cienc. enferm. . 2009 ; 15: 75-88. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/cienf/v15n1/art09.pdf>

⁶⁹ Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, Frangakis C, Hogan JW, Molenberghs G, Murphy SA, Neaton JD, Rotnitzky A, Scharfstein D, Shih WJ, Siegel JP, Stern H :

The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Engl J Med. 2012 ;367:1355-60.

⁷⁰ Gómez González, C , Peña-Rodríguez, A , Salas-Díaz, I, Praena Fernández JM , Gálvez Acebal, J , Lozano Martínez, J, Ortega Calvo M : Una concepción topológica del “bootstrap” permite la demostración del sesgo de Berkson en epidemiología nutricional. En fase de revisión por pares.

⁷¹ <http://predimedplus.com/> Visitado el 6 de Julio de 2015.

⁷² Cohen , J : Things I have learned (so far). American Psychologist. 1990 ; 45: 1304-1312.

⁷³ Beaumont JL, Lix LM, Yost KJ, Hahn EA : Application of robust statistical methods for sensitivity analysis of health-related quality of life outcomes. Qual Life Res. 2006 ;15:349-56.

⁷⁴ Llor , C , Moragas , A : Dificultades de selección en los ensayos clínicos en atención primaria. Cuando no se llega al tamaño muestral. Aten Primaria 2013; 45:71-73.

⁷⁵ Silva Ayçaguer LC, Alonso Galbán P : Explicación del tamaño muestral empleado : una exigencia irracional de las revistas biomédicas. Gac Sanit. 2013 ;27:53-7. Disponible en : <http://www.gacetasanitaria.org/es/linkresolver/explicacion-del-tamano-muestral-empleado/S0213-9111%2812%2900099-4/>

⁷⁶ Freedman LS, Commins JM, Moler JE, Willett W, Tinker LF, Subar AF, Spiegelman D, Rhodes D, Potischman N, Neuhaus ML, Moshfegh AJ, Kipnis V, Arab L, Prentice RL : Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for potassium and sodium intake. Am J Epidemiol. 2015 Apr 1;181(7):473-87.

⁷⁷ Zamora-Ros R, Touillaud M, Rothwell JA, Romieu I, Scalbert A : Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: current tools and applications and their limits. Am J Clin Nutr. 2014 ;100:11-26.

⁷⁸ Freedman LS, Midthune D, Carroll RJ, Tasevska N, Schatzkin A, Mares J, Tinker L, Potischman N, Kipnis V: Using regression calibration equations that combine self-reported intake and biomarker measures to obtain unbiased estimates and more powerful tests of dietary associations. Am J Epidemiol. 2011 ;174:1238-45.

⁷⁹ Lee, HF , Ota,S : Incorporating biomarkers into clinical trials in cardiovascular medicine. Current Biomarkers Findings. 2014; 4: 121-132. Disponible en : <http://www.dovepress.com/incorporating-biomarkers-into-clinical-trials-in-cardiovascular-medicine-peer-reviewed-article-CBF>

⁸⁰ Gómez-Benito, J , Hidalgo , M^aD , Guilera , G : El sesgo de los instrumentos de medición . Test Justos. Papeles del Psicólogo. 2010; 31: 75-84.

⁸¹ Apers S, Luyckx K, Moons P : Is quality of life the ultimate outcome parameter? Eur J Cardiovasc Nurs. 2013;12:502-4.

⁸² Schwartz , A : Measuring health-related quality of life: new findings and new questions. Med Decis Making. 2012 ; 32 :9-10.

⁸³ Cano, S J , Hobart , J C : The problem with health measurement. Patient Prefer Adherence. 2011;5:279-90. Disponible en :
<http://www.dovepress.com/the-problem-with-health-measurement-peer-reviewed-article-PPA>

⁸⁴ Ersser , S : Reflections on wellbeing, quality of life and their significance. Perspect Public Health. 2010 ;130:256.

⁸⁵ Lipton RB, Buse DC, Serrano D : Assessing the quality of health-related quality of life measures. Cephalalgia. 2013 ; 33 : 223-5. Disponible en :
<http://cep.sagepub.com/content/33/4/223.full.pdf+html>

⁸⁶ Genovés Espluges JV : Estudio poblacional de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con dislipemia. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. 2010. Disponible en :
<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/1744/1/TESIS%20ANDR%C3%89S%20GENOV%C3%89S.pdf>

⁸⁷ Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badía X : Diferencias en la calidad de vida según el tipo de fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2010 ; 63 : 1402-9. Disponible en :
http://pdf.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pid=13188301&pid_usuario=0&pcontactid=&pid_revista=25&ty=97&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v63n12a13188301p_df001.pdf

⁸⁸ Naveiro-Rilo JC, Díez-Juárez MD, Flores-Zurutuza L, Rodríguez-García MÁ, Rebollo-Gutiérrez F, Romero Blanco A: La calidad de vida en los enfermos con insuficiencia cardíaca: visión desde atención primaria de salud. Gac Sanit. 2012 ; 26 : 436-43.

⁸⁹ Sepúlveda E, Poínhos R, Constante M, Pais-Ribeiro J, Freitas P, Carvalho D :

Health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetic patients in a Portuguese central public hospital. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015 ;8:219-26.

Disponible en : <http://www.dovepress.com/health-related-quality-of-life-in-type-1-and-type-2-diabetic-patients--peer-reviewed-article-DMSO>

⁹⁰ Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S :

'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease.

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 12;8:CD009825. Disponible en : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009825.pub2/abstract;jsessionid=AE2894B3B564971F94AF01C772EBDE9E.f01t04?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+have+intermittent+access+on+8th+August+2015+from+10%3A00-16%3A00+BST+%2F+05%3A00-11%3A00+EDT+%2F+17%3A00-23%3A00+SGT+for+essential+maintenance.++Apologies+for+the+inconvenience.>

⁹¹ Schwingshackl L, Hoffmann G: Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 ;24:929-39.

⁹² Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M : Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. Am J Med. 2011 ;124:841-51.

⁹³ Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E; PREDIMED INVESTIGATORS : Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. Prog Cardiovasc Dis. 2015 ; 58 : 50-60.

⁹⁴ Corella , D , Ordovás, J M : Ageing and cardiovascular diseases : The role of gene-diet interactions. Ageing Research Reviews. 2014; 18 : 53-73.

⁹⁵ Bulló M, Garcia-Aloy M, Martínez-González MA, Corella D, Fernández-Ballart JD, Fiol M, Gómez-Gracia E, Estruch R, Ortega-Calvo M, Francisco S, Flores-Mateo G, Serra-Majem L, Pintó X, Covas MI, Ros E, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J : Association between a healthy lifestyle and general obesity and abdominal obesity in an elderly population at high cardiovascular risk. Prev Med. 2011 ; 53 : 155-61.

⁹⁶ Salvador-Carulla L, Alonso F, Gomez R, Walsh CO, Almenara J, Ruiz M, Abellán MJ; eVITAL group : Basic concepts in the taxonomy of health-related behaviors, habits and lifestyle. Int J Environ Res Public Health. 2013 ;10:1963-76. Disponible en : <http://www.mdpi.com/1660-4601/10/5/1963>

⁹⁷ Choopani R, Emtiazy M : The concept of lifestyle factors, based on the teaching of Avicenna (Ibn Sina). Int J Prev Med. 2015 ; 6 :30. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410439/>

⁹⁸ Sánchez L, García-Lorda P, Bulló M, Balanzà R, Megias I, Salas-Salvadó J: La enseñanza de la nutrición en las Facultades de Medicina : situación actual. Nutr Hosp. 2003 ;18 : 153-8.

⁹⁹ Fiore M, Ledda C, Rapisarda V, Sentina E, Mauceri C, D'Agati P, Oliveri Conti G, Serra-Majem L, Ferrante M : Medical school fails to improve Mediterranean diet adherence among medical students. Eur J Public Health. 2015 Jun 30. pii: ckv127. [Epub ahead of print]. Disponible en : https://www.researchgate.net/publication/279729181_Medical_school_fails_to_improve_Mediterranean_diet_adherence_among_medical_students

¹⁰⁰ Silva Ayçaguer , L C : La investigación biomédica y sus laberintos. En defensa de la racionalidad para la ciencia del siglo XXI. páginas 347-454 Ed. Díaz de Santos. 2009. 1º edición.

¹⁰¹ Falissard , B , Milman , D , Cohen , D : A Generalization of the «Lady-Tasting-Tea» Procedure to Link Qualitative and Quantitative Approaches in Psychiatric Research. International Journal of Statistics in Medical Research. 2013; 2: 88-93. Disponible en : <http://www.lifescienceglobal.com/pms/index.php/ijsmr/article/view/695>

¹⁰² Novoa Jurado AJ, Molina Durán F, Luna Maldonado A : Reconstrucción del pensamiento médico: fundamentos del pragmatismo clínico. Med Clin (Barc).

2004 ;123: 345-51. Disponible en :

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13066027&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=88&accion=L&origen=zonalectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v123n09a13066027pdf001.pdf