

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio PREDIMED: Prevención primaria de enfermedad cardiovascular con dieta mediterránea.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. NEJM 2013 Apr 4;368(14):1279-90.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **Ictus:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECA:** estudio controlado aleatorizado; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort:** mortalidad (por todas las causas); **NNT:** número necesario a tratar para evitar el evento en 1 persona más que sin el tratamiento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

NOTA: Calculamos la RAR y el NNT con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a partir del HR que aportan los investigadores, mediante la calculadora disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/>

I. INTRODUCCIÓN.

Hasta la fecha ha habido estudios observacionales de cohortes y únicamente un ensayo clínico en prevención secundaria (suplementado con ácido linoleico y no con aceite de oliva) que han mostrado una asociación inversa entre la adherencia a la Dieta Mediterránea y el riesgo cardiovascular. El PREDIMED es el primer ensayo clínico en prevención primaria hasta hoy, cuyo objetivo es averiguar el efecto de la Dieta Mediterránea sobre los eventos cardiovasculares.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Averiguar el efecto de la Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o con frutos secos frente a un grupo que recibe consejos de Dieta Baja en Grasas en personas con riesgo cardiovascular (DM2 ó ≥ 3 FRCV), pero sin enfermedad cardiovascular, lo que entendemos por prevención primaria.

Duración planificada: 5 años

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo aleatorizado y controlado (el control es dieta baja en grasas), abierto y multicéntrico. Según el protocolo¹, los investigadores establecieron un nivel de significación estadística 5% (dos colas) y potencia 80% para detectar una RRR 25% con el grupo de intervención en la variable [Mortalidad CV, IAM o Ictus] frente un 11% de eventos esperados en el grupo de control en 6 años. Concibieron el 11% de riesgo basal en el grupo de control en 6 años (1,83%/año) a través de los resultados obtenidos en las personas tratados con antihipertensivos del estudio ALLHAT. Con estos requisitos, el tamaño de muestra es de 1.806 personas para cada uno de los tres grupos si la reducción del 25% del riesgo la calculamos por RR, y de 1.984 si la calculamos por Hazard Ratio. Los investigadores proyectaron aumentar su muestra en un 10% para compensar las pérdidas esperadas. Al ocurrir menos eventos que los esperados a mitad del estudio, los investigadores solicitaron una enmienda, que se aceptó, con una reducción desde el 8,8% (1,47%/año) al 6,6% (1,1%/año) de eventos en 6 años.

Los autores midieron los efectos del tratamiento mediante el modelo de Cox, ofreciendo el HR crudo y también ajustado por sexo, edad y factores de riesgo en el inicio. Analizaron las diferencias entre los grupos mediante sus respectivas *p* por contraste de hipótesis.

¹ Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. Int J Epidemiol 2012 Apr;41(2):377-85.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: riesgo absoluto; RAC: riesgo absoluto del grupo de control; RAI: riesgo absoluto del grupo de intervención; RR: riesgo relativo; Error alfa: nivel de significación estadística (= 1 - nivel de confianza); Error beta = 1 - potencia estadística (o potencia de contraste); n: número de pacientes de cada grupo.			
RR = % RAI / % RAC => % RAI = RR x % RAC			
si se espera un % RAC = 1,47%	durante 6,00 años => que se espera un % RAC = 8,80%		
y se espera un RR = 0,75			
entonces % RAI = % RAC x RR = 6,60%			
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	8,80%	qA	0,912
% RA intervención	6,60%	qB	0,934
pM (=proporción Media)	0,077	qM	0,923
Para un error alfa (2 colas)	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta (1 cola)	20%	=> z β =	0,842
Numerador	1,12		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	2.306		
2n (total) =	4.612		
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 50% = 10%	
Si espero pérdidas del 0%	=> Total = 2.306	por grupo	

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Hombres de 55-80 años o mujeres de 60-80 años sin enfermedad cardiovascular, con DM2 ó tres o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: a) tabaquismo (>1 cigarrillo a día en el último mes); b) presión sanguínea $\geq 140/90$ mm Hg o tomar antihipertensivos; c) col-LDL ≥ 160 mg/dl o tomar hipolipemiantes; d) col-HDL ≤ 40 en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres; e) IMC ≥ 28 kg/m²; f) historia familiar de insuficiencia cardíaca prematura.

2º Criterios de exclusión: Historia previa de enfermedad CV (por ejemplo, un diagnóstico de insuficiencia cardíaca, ictus o enfermedad arterial periférica); cualquier enfermedad crónica grave; SIDA o VIH positivo; abuso de drogas o alcohol; historia de alergia al aceite de oliva o frutos secos; baja posibilidad de cambio en los hábitos dietéticos de acuerdo al modelo de cambio en etapas de Prochaska y DiClemente.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Combinada de "Mortalidad CV, IAM o Ictus".

2º Variables secundarias: Se relacionan en la tabla de resultados

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un ordenador central.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Personas que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención A: Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva, 2.543 personas.

b) Grupo de intervención B: Dieta Mediterránea suplementada con frutos secos, 2.454 personas.

c) Grupo de control C: Dieta Baja en Grasas, 2.450 personas.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, salvo en el promedio de mujeres y en el IMC >30 kg/m².

Resumidamente fueron así: Edad 66,9 años (DE 6,2); Promedio de mujeres 57,5% (como consecuencia de 58,7%, 54% y 59,7%, $p=0,0001$); Raza o etnia: blancos europeos 97,2%; sudamericanos 1,4%, otros 1,4%; Nunca fumadores 61,3%; Exfumadores 24,7%; Fumadores actuales 14,1%; IMC <25 kg/m² 7,6%; IMC 25-30 kg/m² 45,7%; IMC >30 kg/m² 46,8%; Circunferencia de la cintura 100 cm (DE 11); Ratio cintura/altura 0,63; HTA (presión sanguínea $> 140/90$ mm Hg o tomar antihipertensivos): 82,7%; Dislipemia (LDL >160 mg/dl ó HDL <40 si varones y <50 mg/dl si mujeres): 72,3%; Historia familiar de insuficiencia cardíaca prematura (diagnóstico de enfermedad en un familiar de primer grado varón con <55 años o mujer <65 años): 22,4%.

MEDICACIÓN: IECA 49%; Otros antihipertensivos 21,1%; Estatinas 40,1%; Otros hipolipemiantes 29,6%; Antiplaquetarios 19,8%; Puntuación en la adherencia a la dieta (cero significa ninguna adherencia y 14 significa adherencia total): 8,6 (DE 2).

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para las personas y los médicos que hacen el seguimiento?: No, No. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Las dietas recomendadas específicos se resumen en la Tabla 1, al final de este resumen. Los participantes en los dos grupos de Dieta Mediterránea recibieron gratuitamente aceite de oliva virgen extra (aproximadamente 1 litro por semana) ó 30 g de frutos secos por día (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras), y los del grupo control recibieron pequeños regalos no alimentarios. No se recomendó restricción calórica ni se promovió la actividad física.

Dietistas especializadas hicieron sesiones de entrenamiento dietético individuales en la visita de inicio y trimestralmente a partir de entonces con los tres grupos. En cada sesión, las personas rellenaron un formulario de evaluación de 14 ítems para evaluar la adherencia a la dieta por lo que el asesoramiento personalizado se podría proporcionar a los participantes del estudio en este grupo.

Se administró a los participantes un cuestionario médico general de 137 ítems validado para la frecuencia de alimentos, y el cuestionario de Actividad Física de Tiempo Libre de Minnesota. La información del cuestionario de frecuencia de alimentos se utilizó para calcular la ingesta de energía y nutrientes. Se midieron directamente peso, talla y circunferencia de la cintura. Se midieron en sub-muestras al azar los biomarcadores de cumplimiento, incluyendo los niveles de hidroxitirosol urinario (para confirmar el cumplimiento en el grupo que recibió aceite de oliva virgen extra) y los niveles plasmáticos de ácido alfa-linolénico (para confirmar el cumplimiento en el grupo de frutos secos).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana de 4,8 años (IQR 2,8 a 5,8). Media de 4,35 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No; el comité de seguridad recomendó terminarlo en diciembre de 2010 con los datos obrantes en esa fecha.

4º Adherencia al tratamiento: Desde una puntuación en la adherencia a la dieta (cero significa ninguna adherencia y 14 significa adherencia total) de 8,6 en el inicio, al finalizar el estudio había ascendido significativamente más en los dos grupos combinados de Dieta Mediterránea (10,6 puntos) que en el grupo de Dieta Baja en Grasas (9,1 puntos).

5º Pérdidas: Hubo 3,6%, 6,3% y 11,3% de pérdidas más de dos años respectivamente, con diferencia significativa entre el primero y el segundo, e igualmente entre el segundo y tercer grupo.

6º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Mostramos resultados hasta el NNT al final en la **tabla nnt-1**.

2º Efectos adversos: Una pequeña proporción de participantes (<4%) asignados al grupo de Dieta Mediterránea con frutos secos tuvo dificultades en la masticación de los frutos secos, que se resolvieron satisfactoriamente aconsejando consumirlos triturados y mezclados, por ejemplo, con yogur bajo en grasa. Una proporción aún menor de los participantes informaron inconvenientes para seguir la Dieta Mediterránea con aceite de oliva o la Dieta Baja en Grasas, debidos principalmente a quejas de carácter temporal de distensión y plenitud.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: No las aporta el artículo ni el apéndice suplementario.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CONFLICTO DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES.

Financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Ministerio de Ciencia e Innovación, Fundación Mapfre 2010, Consejerías de Salud de Andalucía, Cataluña, Valencia y Navarra.

Los investigadores declaran y detallan las industrias alimentarias y farmacéuticas de las que han recibido pagos y apoyos.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí, salvo en la edad y el sexo. Se descuidó más al grupo de control hasta que, a mitad del ensayo, se enmendó para proporcionarle igual cuidado que a los dos grupos de intervención. No puede descartarse sesgo en contra del grupo control, aunque no se mostró interacción entre antes y después.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para personas y los médicos que hacen el seguimiento? No, No. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí, y hubo más pérdidas en el control. No puede descartarse sesgo a favor del grupo control.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí, además con estudios de sensibilidad.</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja por: a) ser abierto para los participantes e investigadores que hacen el seguimiento; b) menos cuidados al grupo de control hasta que se igualó a mitad del ensayo, sin poder descartar sesgo en contra del control (aunque no se mostró interacción antes frente a después); c) más pérdidas en el control, sin poder descartar sesgo a favor del control.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) BENEFICIOS DE LAS VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD.

1º Variable combinada "Nº de personas con un primer evento de [Mortalidad cardiovascular, Infarto agudo de miocárdio, o Ictus]":

1. Dieta Mediterránea con Aceite de Oliva frente a Dieta Baja en Grasas: Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de la primera, pues hubo 0,78% eventos/año frente a 1,12% eventos/año; HR 0,7 (0,53-0,91), RAR 0,33% (0,1% a 0,52%); **NNT 300 (191 a 1000) por año**, que estimamos de magnitud de efecto baja a muy baja.

2. Dieta Mediterránea con Frutos Secos frente a Dieta Baja en Grasas: Se encontró diferencia estadísticamente a favor de la primera, pues hubo 0,78% eventos/año frente a 1,12% eventos/año; HR 0,7 (0,53-0,94), RAR 0,33% (0,07% a 0,52%); **NNT 300 (191 a 1501) por año**, que estimamos de magnitud de efecto baja a muy baja.

2º Variable [Ictus]:

1. Dieta Mediterránea con Aceite de Oliva frente a Dieta Baja en Grasas: Se encontró

diferencia estadísticamente a favor de la primera, pues hubo 0,40% eventos/año frente a 0,59% eventos/año; HR 0,67 (0,46-0,98), RAR 0,2% (0,01% a 0,32%); **NNT 511 (312 a 8141) por año**, que estimamos de magnitud de efecto muy baja.

2. Dieta Mediterránea con Frutos Secos frente a Dieta Baja en Grasas: Se encontró diferencia estadísticamente a favor de la primera, pues hubo 0,32% eventos/año frente a 0,59% eventos/año; HR 0,54 (0,35-0,84), RAR 0,27% (0,09% a 0,39%); **NNT 367 (259 a 1055) por año**, que estimamos de magnitud de efecto muy baja.

B) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD: 1) **Infarto agudo de miocardio**; 2) **Mortalidad por causa cardiovascular**; y 3) **Mortalidad por cualquier causa**.

C) RIESGOS AÑADIDOS EN VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD:

1º Graves y/o moderados: No se informa de ninguno.

2º Leves: Una pequeña proporción de participantes (<4%) asignados al grupo de Dieta Mediterránea con frutos secos tuvo dificultades en la masticación de los frutos secos, que se resolvieron satisfactoriamente aconsejando consumirlos triturados y mezclados, por ejemplo, con yogur bajo en grasa. Una proporción aún menor de los participantes informaron inconvenientes para seguir la Dieta Mediterránea con aceite de oliva o la Dieta Baja en Grasas, debidos principalmente a quejas de carácter temporal de distensión y plenitud.

VI. CONCLUSIONES.

Para personas de 67 años (DE 6,2) sin enfermedad cardiovascular y con factores de riesgo cardiovascular elevados, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, la Dieta Mediterránea supone un beneficio de magnitud de efecto bajo a muy bajo respecto a la Dieta Baja en Grasas, sin contar con los costes.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Respecto al grupo de Dieta Baja en Grasas, los grupos de Dieta Mediterránea muestran:

1) un beneficio de magnitud de efecto baja a muy baja en la variable combinada [**MortCV, IAM o Ictus**], **NNT 300 (191 a 1000) por año** cuando se suplementa con aceite de oliva virgen y **NNT 300 (191 a 1000) por año** cuando se complementa con frutos secos; y

2) un beneficio de magnitud de efecto muy baja en la variable [**Ictus**], **NNT 511 (312 a 8141) por año** cuando se suplementa con aceite de oliva virgen y **NNT 367 (259 a 1055) por año** cuando se suplementa con frutos secos; y

Simultáneamente no se encontraron diferencias estadísticamente significativa en las variables: a) **Infarto agudo de miocardio**; b) **Mortalidad cardiovascular**; y c) **Mortalidad por cualquier causa**.

B) INCONVENIENTES: Son similares entre los grupos.

C) COSTES: No hemos podido cuantificar la diferencia de coste entre ambas dietas.

Tabla nnt-1: Personas de 67 años (DE 6,2) sin enfermedad cardiovascular y con factores de riesgo cardiovascular elevados

ECA PREDIMET; mediana de seguimiento 4,8 años, y media 4,35	Dieta Medit supl Aceite Oliva; % Eventos/año	Dieta Medit supl Frutos Secos; % Eventos/año	Dieta Baja en Grasas; % Eventos/año	Medidas del efecto "por año" (calculadas por inversión)	
	n= 2.543	n= 2.454	n= 2.450	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)
Variable principal					
[MortCV, IAM o Ictus]	0,78%		1,12%	0,7 (0,53-0,91)	0,33% (0,19-0,47)
		0,78%	1,12%	0,70 (0,53-0,94)	0,33% (0,07-0,59)
Variables secundarias					
Ictus	0,40%		0,59%	0,67 (0,46-0,98)	0,2% (0,01-0,39)
		0,32%	0,59%	0,54 (0,35-0,84)	0,27% (0,09-0,45)
IAM	0,31%		0,39%	0,80 (0,51-1,26)	0,08% (-0,19-0,33)
		0,29%	0,39%	0,74 (0,46-1,19)	0,1% (-0,07-0,27)
Mortalidad CV	0,21%		0,31%	0,69 (0,41-1,16)	0,1% (-0,05-0,25)
		0,31%	0,31%	1,01 (0,61-1,66)	0% (-0,2-0,2)
Mortalidad por cualquier causa	0,96%		1,17%	0,82 (0,64-1,07)	0,21% (-0,08-0,50)
		1,13%	1,17%	0,97 (0,74-1,26)	0,03% (-0,3-0,24)

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; ECA: estudio controlado aleatorizado; IAM: infarto agudo de miocardio; MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo

Tabla 1: Resumen de las recomendaciones dietéticas a los participantes de los grupos de Dieta Mediterránea y Grupo Control (dieta baja en grasas).

Alimento	Objetivo
Dieta Mediterránea (intervención)	
DE LOS PRODUCTOS RECOMENDADOS	
Aceite de oliva *	≥4 cucharadas grandes / día
Frutos secos y cacahuets †	≥3 porciones de 30 g / semana
Frutas frescas	≥3 piezas / día
Verduras	≥2 porciones de 200 g / día
Pescado (especialmente pescados grasos), mariscos	≥3 porciones de 100-150 g de pescado ó 200 g de mariscos / semana
Legumbres	≥3 porciones de 150 g / semana
Sofrito ‡	≥2 porciones / semana
Carnes blancas	En lugar de carnes rojas
Vino con las comidas (opcional, sólo para bebedores habituales)	≥7 vasos / semana
DE LOS PRODUCTOS DESACONSEJADOS	
Bebidas gaseosas	<1 bebida / día
Productos comerciales de panadería, dulces y pasteles §	<3 porciones / semana
Grasas para untar	<1 porción de 12 g / día
Carnes rojas y procesadas	<1 porción de 100 a 150 g / día
Dieta baja en grasas (control)	
DE LOS PRODUCTOS RECOMENDADOS	
Productos lácteos bajos en grasa	≥3 porciones / día
Pan, patatas, pasta, arroz	≥3 porciones / día
Frutas frescas	≥3 piezas / día
Verduras	≥2 porciones / semana
Pescado NO graso y mariscos	≥3 porciones / semana
DE LOS PRODUCTOS DESACONSEJADOS	
Aceites vegetales (incluyendo aceite de oliva)	≤2 cucharadas grandes / día
Productos comerciales de panadería, dulces y pasteles §	≤1 pieza / semana
Frutos secos y aperitivos fritos †	≤1 porción / semana
Carnes grasas procesadas y rojas	≤1 porción / semana
Grasa visible de las carnes y sopas ¶	Siempre eliminada
Pescado graso y marisco enlatado en aceite	≤1 porción / semana
Grasas para untar	≤1 porción / semana
Sofrito ‡	≤2 porciones / semana
* La cantidad de aceite de oliva incluye el aceite utilizado para cocinar y para ensaladas y aceites que se consumen en las comidas consumidas fuera del hogar. En el grupo asignado a la dieta mediterránea con aceite extra virgen de oliva, el objetivo es consumir 50 g (aproximadamente 4 cucharadas grandes) o más por día de aceite de oliva rico en polifenoles, en lugar de la variedad común refinado, que es baja en polifenoles.	
† Para los participantes asignados a la dieta mediterránea con frutos secos, el consumo recomendado era una porción diaria (30 g, compuesta por 15 g de nueces, 7,5 g de almendras, y 7,5 g de avellanas).	
‡ Sofrito es una salsa hecha con tomate y cebolla, a menudo incluye ajo e hierbas aromáticas, y fritos lentamente con con aceite de oliva.	
§ Productos comerciales de panadería, dulces y pasteles no hechos en casa, incluidos pasteles, galletas, bizcochos y natillas.	
¶ A los participantes se recomienda quitar la grasa visible (o la piel) de pollo, pato, cerdo, cordero o ternera antes de cocinar y la grasa de las sopas, caldos, cocidos y platos de carne antes de su consumo.	