



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Planteamiento de ecuaciones para re-estimar meta-análisis  
con diferentes escenarios de adherencia. Un estudio de  
simulación aplicado al efecto de intervenciones en nutrición

Autor:

Miguel López Espinoza

Director:

Dr. D. David Prieto Merino

Murcia, mayo de 2024





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Planteamiento de ecuaciones para re-estimar meta-análisis  
con diferentes escenarios de adherencia. Un estudio de  
simulación aplicado al efecto de intervenciones en nutrición

Autor:

Miguel López Espinoza

Director:

Dr. D. David Prieto Merino

Murcia, mayo de 2024





### AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Antonio David Prieto Merino como Director de la Tesis Doctoral titulada “Planteamiento de ecuaciones para re-estimar meta-análisis con diferentes escenarios de adherencia. Un estudio de simulación aplicado al efecto de intervenciones en nutrición” realizada por D. Miguel Ángel López Espinoza en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 21 de mayo de 2024.





A mi Rafaela



## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al director de tesis Dr. David Prieto-Merino, quien me animó a entrar en el área de las simulaciones y programación, campos completamente desconocidos al iniciar mi doctorado pero que ahora se convierten en gran aliado por su aplicabilidad en Nutrición. Como nunca he aprendido tanto de una persona que sabe transmitir conocimiento. Gracias por su apoyo, entusiasmo y dedicación desde el inicio hasta el término de este camino.

En segundo lugar, a la Dra. María Josefa Yáñez-Gascón, tutora asignada por el programa del doctorado de la Universidad Católica de Murcia, siempre atenta a cualquiera de mis requerimientos durante todo tiempo.

En tercer lugar, al Dr. José A. Lozano-Lozano, de la Universidad Autónoma de Chile, por el tiempo destinado a comentar algunos borradores del manuscrito. También deseo agradecer al Dr. Salvador Chacón-Moscoso y Dra. Susana Sanduvelte-Chaves, ambos de la Universidad de Sevilla, por la posibilidad de colaborar en su grupo y desarrollarme en investigación de alto nivel. Su preocupación y ánimos se los agradeceré por siempre.



## **PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES**

### **Comunicaciones**

Miguel López-Espinoza. Diseño por intención a tratar en meta-análisis de ensayos clínicos: Análisis de simulación en nutrición. Tenth International Conference on Health, Wellness, & Society, at the Université de la Sorbonne Nouvelle Paris 3, Paris, France, 3-4 September 2020

Miguel López-Espinoza; David Prieto-Merino & José A. Lozano-Lozano. Design by intent to treat in fruit-vegetable recommendations: impact on metaanalysis of clinical trials. At the symposium METHODOLOGICAL QUALITY AND EFFECT SIZE IN INTERVENTION PROGRAMS (II) coordinated by Susana Sanduvete-Chaves & José A. Lozano-Lozano. Presented at 9th European Congress of Methodology Valencia, 21-23 July, 2021

## **Publicaciones**

Miguel Ángel López-Espinoza; José Antonio Lozano-Lozano; David Prieto-Merino. A Method to Estimate the Efficacy vs Effectiveness in Meta-Analysis of Clinical Trials with Different Adherence Scenarios: A Monte Carlo Simulation Study in Nutrition. *Nutrients* 2021, 13 (7), 2352. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13072352>

Impact factor (2020): 5.719, JCR category rank: Q1: Nutrition & Dietetics (17/88)

Full text views 28-dec-2021: 583, abstract views 28-dec-2021: 1015

## RESUMEN

**Introducción.** Los meta-análisis (MA) que incluyen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) representan el más alto grado de evidencia debido a que los datos son aportados por métodos que contemplan un alto control del ambiente y sus procesos. Ahora bien, cuando se evalúan intervenciones nutricionales (ECA pragmáticos) es posible encontrar que los sujetos no siguen las recomendaciones o instrucciones a su grupo asignado. Este escenario implica que los investigadores trabajen los datos por intención de tratar (IT) útil para resguardar la aleatorización y mostrar el efecto en un “ambiente realista” (eficacia), pero que no logra mostrar el efecto exclusivo debido a la intervención (efectividad). Por tanto, sería necesario contar con el análisis como tratado (CT) que permite comparar a los grupos experimentales según su adherencia real a la intervención asignada y no al grupo donde fueron asignados inicialmente. El problema es que muchos ECA sólo reportan análisis por IT y no CT. Este estudio plantea una metodología estadística para obtener estimaciones CT a partir de estimaciones por IT.

**Objetivo.** Desarrollar un nuevo método estadístico para estimar la eficacia de intervenciones con MA de ensayos clínicos aleatorizados con un análisis como tratado, pero a partir de los resultados publicados por intención a tratar y corrigiéndolos con diferentes escenarios de adherencia simulados.

**Material y Métodos.** Fue planteado un estudio de simulación Monte Carlo (MC). Se desarrollaron ecuaciones matriciales para estimar la media, varianza de la variable respuesta y tamaños muestrales sumiendo porcentajes de adherencia a las intervenciones en los distintos grupos del ECA. Se plantearon 12 escenarios de simulación con distintas combinaciones de porcentajes de adherencia en el grupo intervenido,  $p_i=0,70-0,95$  y en el grupo control  $p_c=0,10-0,30$ . En un MA de ECA publicado que reportó datos por IT aplicamos las ecuaciones previamente deducidas y generamos 1000 simulaciones de estimación por CT en cada uno de los 12 escenarios de simulación. Se trabajó con R-Studio y el paquete *Metafor*.

**Resultados.** Fueron observados cambios en el tamaño de efecto al estimarlo CT. Cuando el efecto por IT era estadísticamente significativo también lo era el efecto CT pero más alejado del valor nulo. Por otro lado, cuando el efecto por IT no era significativo y los límites del intervalo de confianza estaban equilibrados en torno al valor de nulidad, tampoco las simulaciones de efecto CT fueron significativas; sin embargo, cuando el intervalo de confianza por IT estuviera ligeramente orientado a uno de los dos lados del valor nulo, en algunos casos las estimaciones CT fueron estadísticamente significativas.

**Conclusiones.** Las simulaciones logran demostrar que la incorporación de porcentajes de adherencia en ambos grupos de comparación de ECA genera variabilidad inter-estudios y cambio de los tamaños de efecto, algunos estadísticamente significativos, comparado con los efectos estimados por IT.

**PALABRAS CLAVES.** Adherencia; Análisis como tratado; Análisis por intención a tratar; Meta-análisis; Ensayo clínico aleatorio; Frutas y verduras; Simulación Monte Carlo

## ABSTRACT

**Introduction.** The meta-analyses (MA) that include randomized clinical trials (RCTs) represent the highest degree of evidence because the data is generated by methods that contemplate a high control of the environment and its processes. However, when nutritional interventions are evaluated (pragmatic RCTs) it is possible to find that subjects do not follow the recommendations or instructions given in their assigned group. Researchers tend to do intention-to-treat (ITT) analysis useful to safeguard randomization and show the effectiveness in a “realistic setting”, but fail to show the exclusive efficacy due to the intervention. Therefore, it would be necessary to run as treated analysis (AT) that assigns individuals into comparison groups according to their actual adherence to the intervention and not to the group to which they were initially assigned. The problem is that many RCTs only report analysis by ITT. This study proposes a statistical methodology to obtain AT estimations from ITT reported results.

**Objectives.** To develop a new statistical method to estimate the efficacy of interventions with MA of randomized clinical trials using intention-to-treat results corrected with different simulated adherence scenarios.

**Material and methods.** Monte Carlo (MC) simulation study was proposed. Matrix equations were developed to estimate the mean and variance of the response variable and sample sizes assuming percentages of adherence to the intervention in the RCT groups. Twelve simulation scenarios were designed with different percentages of adherence in the intervened group,  $p_i=0.70-0.95$  and in the control group  $p_c=0.10-0.30$ . Then in an already published nutritional MA reporting ITT data we applied the equations to simulate 1000 estimations of AT

effect in each of the 12 adherence scenarios. We worked with R-Studio and the *Metafor* package.

**Results.** Changes in the effect size estimates were observed. When the ITT estimates were statistically significant, the AT estimated were also significant but further from the null value. On the other hand, when the ITT estimates were not significant and the limits of the confidence interval are balanced around the null value, the simulated AT estimates were not significant either. However, when the ITT confidence interval was slightly oriented to one of the two sides of the null value, in some cases the AT estimations were statistically significant.

**Conclusions.** The simulations demonstrate that the incorporation of percentages of adherence in the RCT arms generates inter-study variability and change in effect sizes estimated, becoming more statistically significant, than the ITT estimates.

**KEYWORDS.** Adherence; At treated; Intention to treat analysis; Meta-analysis; Randomized clinical trial; Fruits and vegetables; Monte Carlo simulation

## ÍNDICE GENERAL

<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS</b>	<b>19</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>29</b>
1.1 Generalidades de las revisiones sistemáticas y meta-análisis	29
1.2 El problema de la falta de adherencia	30
1.3 Lo que se conoce de simulaciones CT y de IT	32
<b>CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO III. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>41</b>
<b>CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>45</b>
4.1 Diseño	45
4.2 Búsqueda de estudios para la simulación	45
4.3 Métodos para obtener estadísticos de ECA CT con datos por IT	47
4.3.1 Notación de términos	47
4.3.2 Deducción de estadísticos CT	48
4.4 Simulación de MA CT	51
<b>CAPÍTULO V. RESULTADOS</b>	<b>55</b>
<b>5.1 Estudio A. Recomendación de FV sobre marcadores de enfermedad cardiovascular con datos de Hartley I et al, 2013, revisión Cochrane</b>	<b>62</b>
5.1.1 MA simulados para PAS	62
5.1.2 MA simulados para PAD	64
5.1.3 MA simulados para Col-T	66
5.1.4 MA simulados para LDL	68
5.1.5 MA simulados para HDL	70
5.1.6 MA simulados para TG	72
<b>5.2 Estudio B. Recomendación de pomelo sobre peso, circunferencia de cintura y presión arterial sistólica con datos de Onakpoya et al 2015, revisión WoS</b>	<b>74</b>
5.2.1 MA simulados para peso corporal	74
5.2.2 MA simulados para circunferencia de cintura	75

5.2.3	MA simulados para PAS	75
<b>5.3</b>	<b>Estudio C. Recombinación de estudios</b>	<b>77</b>
5.3.1	MA simulados de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS	77
5.3.2	MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAD	83
5.3.3	MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre Col-T	85
5.3.4	MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras sobre LDL	87
5.3.5	MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre HDL	89
5.3.6	MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre TG	91
<b>CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN</b>		<b>95</b>
6.1	Principales resultados	96
6.2	Análisis de la evidencia con IT y CT	98
6.3	Comentarios finales	101
<b>CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES</b>		<b>107</b>
<b>CAPÍTULO VIII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>111</b>
<b>CAPÍTULO IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>115</b>
<b>CAPÍTULO X. ANEXOS</b>		<b>127</b>

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

<b>Sigla</b>	<b>Abreviatura</b>
MA	meta-análisis
RS	revisiones sistemáticas
ECA	ensayo clínico aleatorizado
FV	frutas y verduras
MC	Monte Carlo
OMS	Organización Mundial de la Salud
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
IT	Intención a tratar (ITT: intention-to-treat)
PP	por protocolo (PP: per-protocol)
CT	como tratado (AT: as treated)
OR	odds ratio
RR	riesgo relativo
I <sup>2</sup>	índice de heterogeneidad
DM2	diabetes mellitus tipo 2
IC 95%	Intervalo de confianza con 95% de probabilidad
p	p-valor de cometer error tipo I
n	tamaño de muestra
kg	kilogramos
mmol/L	milimol por litro
HR	hazard ratio
ASA	Asociación Americana de Estadística
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
WoS	Web of Science ®
MeSH	Medical Subject Headings (Títulos de temas médicos)
ID	Identification (número de identificación)
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
HDL	high density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad)
LDL	low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad)
Col-T	Colesterol total
TG	Triglicéridos
mg/dL	miligramo por decilitro
FE	Fixed effect (efecto fijo)

20

REML	Restricted maximum likelihood
EE	Error estándar

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 5.1. Flujograma de las RS seleccionadas para el estudio de simulación	55
Figura 5.2. Tamaños de efecto de MA CT para PAS según escenarios de adherencia al consumo de FV	64
Figura 5.3. Tamaños de efecto de MA CT para PAD según escenarios de no adherencia al consumo de FV	66
Figura 5.4. Tamaños de efecto de MA CT para Col-T según escenarios de no adherencia al consumo de FV, sin el estudio de Maskarinec et al., 1999	68
Figura 5.5. Tamaños de efecto de MA CT para LDL según escenarios de no adherencia al consumo de FV	70
Figura 5.6. Tamaños de efecto de MA CT para HDL según escenarios de no adherencia al consumo de FV	72
Figura 5.7. Tamaños de efecto de MA CT para TG según escenarios de no adherencia al consumo de FV, sin el estudio de Maskarinec et al., 1999	74
Figura 5.8. Tamaños de efecto de MA CT para PAS con pomelo según escenarios de no adherencia al consumo de FV	75
Figura 5.9. Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS	77
Figura 5.10. Funnel plot y gráfico radial del metanálisis entre intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS	78

Figura 5.11. Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS	79
Figura 5.12. Funnel plot de los MA de efectos aleatorios y mixtos entre intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV y PAS	81
Figura 5.13. Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAD	83
Figura 5.14. Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre Col-T	86
Figura 5.15. Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre LDL	88
Figura 5.16. Forest plot de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre HDL	89
Figura 5.17. Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre TG	91

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5.1. Datos primarios utilizados en MA publicado por Hartley L et al., 2013	57
Tabla 5.2. Datos primarios utilizados en MA publicado por Onakpoya et al., 2017	59
Tabla 5.3. Descripción de nuevos estudios originales con IT	60
Tabla 5.4. Resultados de MA con IT con los estudios del análisis C	61
Tabla 5.5. MA con ECA CT de PAS deducidos según porcentajes de adherencia	63
Tabla 5.6. MA con ECA CT de PAD deducidos según porcentajes de adherencia	65
Tabla 5.7. MA con ECA CT de Col-T deducidos según porcentajes de adherencia, sin considerar el estudio de Maskarinec et al., 1999	67
Tabla 5.8. MA con ECA CT de LDL deducidos según porcentajes de adherencia	69
Tabla 5.9. MA con ECA CT de HDL deducidos con porcentajes de adherencia	71
Tabla 5.10. MA con ECA CT de TG deducidos según porcentajes de adherencia, sin el estudio de Maskarinec et al., 1999	73
Tabla 5.11. MA con ECA CT entre pomelo y PAS deducidos según	

porcentajes de adherencia	76
Tabla 5.12. Modelo crudo y meta-regresiones entre intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS	80
Tabla 5.13. Impacto de diferentes escenarios de adherencia a intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS con el modelo 3 de la meta-regresión	82
Tabla 5.14. MA de ECA CT con intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAD deducidos según porcentajes de adherencia	84
Tabla 5.15. MA de ECA CT con intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre Col-T deducidos según porcentajes de adherencia	87
Tabla 5.16. MA de ECA CT con intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre HDL deducidos según porcentajes de adherencia	90

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Palabras claves controladas para la búsqueda de RS con MA.	127
Anexo 2. Estrategias de búsqueda en Library Cochrane.	129
Anexo 3. Estrategias de búsqueda en WoS.	131
Anexo 4: Líneas de comando para deducir las simulaciones de MA CT.	133
Anexo 5: Líneas de comando para obtener intervalos de confianza de los MA CT simulados.	136
Anexo 6: Resultados de los tres escenarios.	
Anexo estudio A: recomendación de FV sobre marcadores de enfermedad cardiovascular con datos de Hartley et al., 2013, revisión Cochrane	
- Colesterol total	139
- Triglicéridos	140
Anexo estudio B: recomendación de pomelo sobre peso, circunferencia de cintura y presión arterial sistólica con datos de Onakpoya et al., 2015, WOS	
- Peso corporal	142
- Circunferencia de cintura	143
Anexo estudio C: recombinação de estudios	
- Presión arterial sistólica	144
- Presión arterial diastólica	145
- Colesterol total	146
- Colesterol LDL	148
- Colesterol HDL	151
- Triglicéridos	154



# **I - INTRODUCCIÓN**



## I - INTRODUCCIÓN

### 1.1 GENERALIDADES DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Las RS sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio (1), para contestar a una pregunta de investigación claramente formulada mediante un proceso sistemático y explícito (2). Sirven cuando existe incertidumbre sobre el efecto de una intervención debido a una evidencia contrapuesta de su utilidad real (3). Ha habido consenso que los MA de alta calidad que incluyen a ensayos clínicos controlados son la mejor evidencia disponible para evaluar el resultado de una intervención (4–8). Han sido vinculados primordialmente al estudio no-comercial de medicamentos y también los vinculados a la industria farmacéutica (9,10). Sin embargo, existe una amplia variedad de intervenciones que se pueden probar con ensayos clínicos, incluidos resultados biomédicos o conductuales relacionados con la salud (11,12).

Uno de los puntos importantes de las RS es la síntesis cuantitativa de la información, para lo cual resaltan los MA. Este término fue acuñado en 1976 por Eugene Glass, cuando hizo la distinción entre análisis primario (análisis original de los datos de un estudio), secundario (re-análisis de los datos con mejores técnicas estadísticas o utilizar datos antiguos para responder nuevas preguntas) y terciario, que denominó MA, término para referirse al “análisis de análisis” (13). El MA es el conjunto de métodos estadísticos para resumir cuantitativamente un grupo de resultados provenientes de estudios originales que han abordado un perfil de participantes, intervenciones y resultados similares (14,15). Se aplica para aumentar el poder de una prueba estadística y obtener información que no puede ser derivada de los experimentos individuales (16).

Se han desarrollado dos métodos estadísticos para inferir el tamaño del efecto promedio, que son los de efecto fijo y de efecto aleatorio (17), donde la elección depende del supuesto relativo a cómo se distribuyen los efectos en los estudios primarios (18). Si se asume que todos los ensayos deberían tener el mismo efecto real (efecto fijo) y que las variaciones que vemos entre ellos son

simplemente resultado del muestreo aleatorio, entonces la ponderación es por el inverso de la varianza de cada estudio (15), el cual da un peso proporcional al tamaño de muestra del estudio. Pero si reconocemos que puede haber una variabilidad del efecto real entre los distintos estudios (efectos aleatorios) entonces el sistema de pesos es distinto, más igualitario entre estudios, y se estima una variabilidad natural entre ellos (17,19). Una tercera alternativa, el modelo de efectos mixtos, surge cuando se involucran covariables o variables moderadoras a nivel del estudio primario (17) en una metarregresión, cuya significación estadística del coeficiente de regresión es un test que prueba si existe una relación lineal entre el efecto de la intervención y la variable explicativa (15).

## 1.2 EL PROBLEMA DE LA FALTA DE ADHERENCIA

Ahora, cuando se desea meta-analizar ensayos clínicos aleatorizados (ECA), se debe tener presente que los individuos adhieran completamente la intervención asignada, tanto en grupo experimental como del control. En este plano, podemos encontrarnos con sujetos que luego de haber iniciado el ECA no adhieran totalmente las instrucciones de la intervención asignada y adquieran el tratamiento del grupo opuesto, lo que conlleva a que el análisis de datos deba tomarse con cautela.

Si bien la adherencia se la vincula a ECA del ámbito farmacológico, también engloba a cualquier intervención sanitaria. Es por eso que la OMS presenta la adherencia como “el grado en que el comportamiento de una persona: tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponden con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” (20). Aunque se utiliza la palabra cumplimiento (completar una acción) como un equivalente, contiene una carga paternalista de relación vertical entre el especialista que prescribe y el paciente que obedece, a diferencia de adherencia que evoca a la tenacidad de los pacientes a cumplir el tratamiento (21). Es por ello, que de aquí en adelante hablaremos de adherencia y su antónimo, no-adherencia.

Para abordar el fenómeno de la no-adherencia en ECA, fue introducido el término intención a tratar (IT) en el año 1961 por Hill en la séptima edición de su

libro “Principles of Medical Statistics” (22). La Sección Biofarmacéutica de la Asociación Americana de Estadística (ASA) en 1990 (23), señaló que IT debe incluir a todos los pacientes aleatorizados en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, independientemente de su cumplimiento con los criterios de ingreso, del tratamiento que realmente recibieron y de la retirada posterior del tratamiento o la desviación del protocolo (24). Esto es con el propósito de mantener a los grupos balanceados que produce la asignación aleatoria.

El principio IT se vinculan a los denominados ECA pragmáticos o naturalistas, quienes buscan la efectividad del uso real de un tratamiento en un entorno “no ideal” o “entorno clínico habitual” (25–27), donde la decisión de adherir o no al tratamiento es tolerada. IT es parte de las recomendaciones para informar ECA de la declaración CONSORT (del inglés: Consolidated Standards Of Reporting Trials) versión publicada en el 2010 y explicitado en el ítem 16 de la guía de lectura crítica (28) y la colaboración Cochrane para RS (29).

Por otro lado, el análisis por protocolo (en inglés PP: per-protocol) es vinculado a ECA explicativos (30) e incluye sólo a sujetos que hayan recibido y verificado la intervención asignada al grupo previamente aleatorizado (31), es decir, solo de aquellos pacientes que se adhirieron estrictamente al protocolo (32), generando en consecuencia un subgrupo dentro del grupo de comparación constituido sólo por los que siguieron el protocolo y elimina por tanto a los no adherentes.

Una tercera alternativa es el análisis como tratado (CT). Plantea estimar el efecto pero asignando los participantes a la intervención que finalmente siguieron con independencia de la intervención a la que fueron asignados en el inicio del ECA. Esta definición incluye la posibilidad de reasignar sujetos según adhiere a una u otra intervención (33). Cuando la falta de adherencia es un fenómeno aleatorio este método puede estimar mejor la eficacia de la intervención (34). En efecto, se dice que el análisis por IT debe ser complementado con CT (35).

Ahora, la principal consecuencia de la no-adherencia con IT es que tiende a subestimar resultados, da mayor heterogeneidad y aumenta la probabilidad de cometer error tipo II (36), porque el efecto de la intervención es compensada por sujetos no-adherentes que se cruzaron al grupo control. Es así que los datos por IT permiten obtener la efectividad de la recomendación en un ámbito realista,

asociada a la administración de tratamiento; mas no la eficacia, vinculada esta última a la utilidad clínica del “principio activo” o las “características propias” de la intervención. Es por ello que el análisis CT puede generar mayor interés porque se concentra en el efecto de haber tomado el tratamiento planificado (basado en el intercambio de sujetos de un grupo al otro); mientras que IT evalúa el efecto de haber sido enviado aleatoriamente a una intervención (37,38). Si los problemas con el análisis por IT cuando hay falta de adherencia son observados a nivel de ECA, al meta-analizar este tipo de resultados se puede deducir que estas dificultades se mantendrán y por tanto las conclusiones se deberán tomar con cautela por los tomadores de decisión.

### 1.3 LO QUE SE CONOCE DE SIMULACIONES CT Y DE IT

Luego de revisar la literatura disponible para conocer evidencia de estimaciones de CT a partir de IT, nos encontramos con estudios que hacen mención a datos simulados CT e IT por separado (entre otros métodos), obtenidos con diferentes fórmulas deducidas para estudiar sus rendimientos en relación a un determinado parámetro establecido asumiendo diferentes escenarios de no-adherencias en los ensayos clínicos originales. Con ello describen las potenciales diferencias entre estos dos métodos.

En este plano, un estudio publicado por Ye et al en 2014 (39), plantearon el problema de la no-adherencia por medio de una comparación tras simular datos por IT y CT (más los métodos “por protocolo”: PP, “variable instrumental”: en inglés IV y el “efecto medio del cumplidor causal”: en inglés: CACE), basado en un ECA que comparó una intervención de atención integrada en niños con necesidades especiales de atención médica (versus atención habitual); donde más del 50% de los niños estudiados no se adhirió completamente al tratamiento asignado. El estudio de simulación consideró tres factores: a) tipo de no-adherencia: los que siempre adhieren al tratamiento (aun cuando no son asignados a él), versus los que nunca lo hacen (aunque se lo ofrecieran); b) la aleatoriedad de la no-adherencia: cuando el comportamiento de tomar o no seguir la intervención asignada es puramente aleatorio, versus seis escenarios donde la adherencia dependía de variables latentes en los sujetos; y c) el grado de cumplimiento: se simularon escenarios de incumplimiento dicotómico

(totalmente cumple o no) y parcial (con probabilidades de cumplimiento). Luego de establecer un tamaño de efecto ( $\delta$ ) moderado a grande (estimado en  $\delta=30$ ) y cuando el comportamiento de la adherencia (y no adherencia) es completamente aleatorio, la estimación por IT proporcionó valores consistentemente hacia el valor nulo (0), mientras que las estimaciones CT (al igual que PP, IV y CACE) presentaron valores insesgados (se acercaban a  $\delta$ ), tanto para simulaciones de adherencia total o parcial.

Merrill y McClure en el 2015 (40) publicaron un estudio donde analizaron el desempeño de datos con IT y CT (más PP y el IV) en un ensayo factorial, pues justifican que este diseño representa una “carga más pesada” comparado con el ECA clásico, debido a que un mismo paciente se le solicita adoptar más de una intervención y con ello aumentar la probabilidad que existan más casos no adherentes al tratamiento. Ellos simularon un estudio factorial 2x2 (es decir, la intervención experimental fue asignada a ambos grupos) y fueron analizados cuatro situaciones de adherencia, tres con distribución beta: a)  $\alpha=1$   $\beta = 0,1765$ ; b)  $\alpha = 0,25$   $\beta = 0,05$ ; y c)  $\alpha = 0,5$   $\beta = 0,5$ ; más un cuarto escenario con distribución uniforme (0, 1). Dicotomizaron niveles de adherencia con una variedad de escenarios entre 0.50 y 0.90. Para estimar  $\delta=0$ , resultados obtenidos con IT mantuvieron bien controlados el error tipo I en todos los escenarios simulados, mientras que con CT (al igual que PP) lo hizo de modo razonable, pero tiende a alejarse de IT a partir del punto de corte de 0,70 de cumplimiento. Con relación al poder, con IT presentó valores menores que CT y que los otros dos métodos analizados en este artículo, y se incrementa esta diferencia a medida que la no-adherencia aumenta en el grupo con “mayor carga”. Ahora bien, si la no-adherencia está vinculada a la salud de los sujetos simulados (no-ignorable), los datos CT (y PP) presentaron errores tipo I mayores.

En Bang y Davis (34) estudiaron IT y CT en relación a la no-adherencia ignorable, producido por azar (no informativo); versus la no ignorable. Para este último caso, ellos entienden que puede ser de dos tipos. Al primero lo denominan “simétrico” (los que tienen una alta puntuación de la variable dependiente son más probables de que sí ejecuten la intervención y los que tengan puntuación más baja no lo realicen, aunque se les animara a hacerlo); mientras que el segundo tipo es “asimétrico” (sólo se presenta una de las dos posibilidades). En el escenario de no-adherencia ignorable, para un tamaño de efecto  $\delta=2$ , los datos con IT

produjeron una diferencia de media de 1.28 (IC 95%: 1.12; 1.44) y con CT=2.00 (IC 95%: 1.87; 2.12); mientras que para el escenario de incumplimiento no ignorable y simétrico, con IT fue 0.49 (IC 95%: 0.28; 0.70) y con CT 2.69 (IC 95%: 2.58; 2.80). Para el caso de incumplimiento no ignorable y asimétrico se mantiene la misma situación que los casos anteriores.

Moerbeek y van Schie (35), muestran los resultados de no-adherencia en el escenario de ensayos clínicos por conglomerado. En él señalan que los datos por IT estiman el coeficiente beta de manera insesgada respecto a su estimación poblacional simulada, pero a medida que la no-adherencia aumenta se observa mayor diferencia con CT; también disminuyendo sus valores de poder, siendo esto último menos duro en CT. En el escenario de una no-adherencia por azar, CT presenta un rendimiento razonable.

Como se ha visto hasta aquí, no ha habido estudios que hayan intentado estimar la eficacia de una intervención simulando resultados CT con un método que permita obtenerlos a partir de los resultados por IT. Tampoco se ha visto el resultado de esta experiencia en el escenario de meta-análisis.

Por tanto, aquí pretendemos desarrollar un método que permita considerar la falta de adherencia de los ECA's desarrollados con IT incluidos en meta-análisis en el ámbito sanitario, basado en el supuesto que el efecto que intenta representar es producto del tratamiento y no por la asignación inicial de sujetos a los grupos de experimentación. Así, con estas nuevas fórmulas y porcentajes de adherentes y no adherentes a los grupos de experimentación previamente establecidos, se espera estimar nuevos tamaños de efectos (con datos CT), de modo tal que se pueda recalculan los meta-análisis y estudiar si también se provocan cambios en los errores de tipo I comparados con la evidencia original.

## **II - JUSTIFICACIÓN**



## II - JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Medicina Basada en Evidencia, los MA de RS que incluyen ECA son diseños calificados con el más alto grado de evidencia para probar la efectividad de tratamientos (41–43). Ellos sintetizan los resultados de primera fuente a través de estrategias para disminuir el sesgo y error aleatorio (1) para responder a una pregunta de investigación formulada con un proceso sistemático y explícito (2).

Como primer punto destacamos que los ECA con el análisis por IT (pragmático) ha sido considerado históricamente como el análisis favorito (33), por estar orientado a intentar minimizar el sesgo de selección al inicio de la experimentación (44) y estar vinculado a intervenciones sanitarias para cambiar estilos de vida (45). Ahora, el problema surge cuando nacen porcentajes de sujetos que no adhieren al protocolo previamente asignado aleatoriamente, comúnmente cuando la intervención se basa en una transferencia de conocimientos o en la adquisición de un estilo de vida saludable, en cuyo caso este efecto específico es difícil de probar por IT, el cual tiende a producir resultados similares en los grupos del ECA acercándose al valor nulo, ya que se recoge una mezcla de dos efectos en un determinado grupo: los que adhieren y los que no (33). Así, con los resultados por IT se disminuye el interés para una toma de decisión a nivel clínico (45).

Es por esto que se ha cuestionado el uso exclusivo del análisis por IT en escenarios de no adherencia (44). Entre las alternativas de análisis está CT, cuyo efecto específico se obtiene con los sujetos que realmente adhirieron a la intervención asignada. Dado que los ECA frecuentemente informan sus resultados por IT, probablemente influenciados por las directrices de Food and Drug Administration (FDA, en inglés) (46) o la European Medicines Agency (EMA, en inglés) (47), en escenarios de falta de adherencia es necesario conocer los resultados CT que enriquezca el análisis, especialmente cuando se quiere evaluar la eficacia del tratamiento tal cual como fue planificado.

Este estudio pretende mostrar un nuevo método de deducción de fórmulas para deducir la eficacia con análisis CT a partir de evidencia empírica obtenida

por IT y previa suposición de porcentajes de adherencia, de modo que se dispongan resultados por IT y CT de ECA pragmáticos de intervenciones dietéticas en FV. Posteriormente se combinan estos resultados en un MA para evaluar si aquí se mantienen las diferencias entre IT y CT vistas en los ECA. Si bien en un análisis de datos reales CT se necesita controlar variables moderadoras de la adherencia para lograr obtener efectos causales, en esta tesis se van a simular escenarios asumiendo que la falta de adherencia ocurre al azar no estando asociada a ninguna característica particular de los individuos por la que tengamos que controlar.

En segundo lugar, este estudio permitirá obtener estimaciones para ambos tipos de análisis en un mismo ECA que puedan ser incorporados a distintos MA. Esto es importante, pues algunos investigadores que ejecutan MA no reparan si los estudios originales son analizados con IT o CT; o peor aún, ni siquiera los mismos estudios originales informan el modo de análisis aplicado. Plantear un método para obtener resultados CT cuando tenemos resultados IT permitirá plantear uno u otro modo de análisis en los MA.

Como tercer punto, hasta donde sabemos no hay publicaciones que hayan intentado hacer lo que deseamos mostrar. En efecto, sólo existen estudios de simulación en diversas materias sanitarias que pretenden evaluar el rendimiento de diferentes métodos en presencia de no adherentes, donde describen los puntos fuertes y débiles de cada uno de ellos, donde se incluyeron los análisis por IT y CT.

Como cuarto lugar, decidimos aplicar este nuevo método de estimación a ejemplos reales asociados a intervenciones que fomentan la ingesta de FV como punto de partida o ejemplo ilustrativo real para probar nuestras fórmulas, debido a que es un grupo de alimentos que contempla múltiples propiedades beneficiosas (48–54) y abarca a un amplio número de patologías (55–62). Estas publicaciones son muy demandadas por gestores sanitarios y pensamos que aplicar nuestro método en ellas generará impacto y conciencia al momento de valorar la evidencia proveniente de IT versus la de CT.

Con esto se pretende brindar una herramienta a los investigadores que hacen MA de ECA que reportan por IT, para que puedan tomar las mejores decisiones prácticas según el objetivo que se persiga: evaluar la eficacia o efectividad.

## **III – OBJETIVOS E HIPÓTESIS**



### III – OBJETIVOS E HIPÓTESIS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar un nuevo método estadístico estimar la eficacia de intervenciones con metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados a partir de datos por intención a tratar corregidos con diferentes escenarios de adherencia simulados.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar ecuaciones que incluyan el factor de adherencia en las estimaciones de la media, varianza y tamaños de muestras para obtener metanálisis de ensayos clínicos aleatorios como tratado cuando sólo están disponibles ensayos clínicos aleatorios por intención a tratar.
- Aplicar las ecuaciones deducidas en MA por IT que abarquen las mayores posibilidades de aplicación para observar su funcionamiento con diferentes escenarios de adherencia simulados
- Evaluar los efectos de falta de adherencia ajustado por variables moderadoras disponibles en los ECA.

#### 3.3 HIPÓTESIS

Las nuevas estimaciones de efecto en MA de ECA CT obtenidos con el método propuesto que evalúan la eficacia de una intervención nutricional con diferentes escenarios de adherencia al grupo asignado, se alejan del valor de nulidad y presentan errores tipo I menores, comparados con los MA originales publicados en la literatura biomédica que contenían ECA por IT.



## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**



## IV - MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1 DISEÑO

Se planteó un estudio de simulación MC para obtener MA de ECA CT para estimar la eficacia de recomendar aumentar la ingesta de FV sobre variables cardiovasculares, en base a RS publicados que hayan considerado sólo ECA con IT para obtener estimaciones CT con porcentajes de adherencia la intervención en un determinado grupo asignado. Para esto consiguieron RS publicadas que hayan evaluado la efectividad de recomendar o incentivar el consumo de FV. Fueron obtenidos estudios de la base de datos Library Cochrane y con la base de datos del Web of Science ® (WoS).

### 4.2 BÚSQUEDA DE ESTUDIOS PARA LA SIMULACIÓN

Se realizó una revisión sistematizada (63) de tipo “paraguas” para obtener RS con MA de ECA’s por IT. Antes de seguir, aclaramos que esta revisión de literatura no tiene por objetivo reunir información para profundizar un tema ni contestar una pregunta de investigación; sino para lograr dar con MA que sirvieran como ejemplos ilustrativos reales sobre los cual pretendemos aplicar las fórmulas que más tarde mostraremos y que nos van a permitir obtener los resultados por CT. En este contexto, fueron considerados los siguientes criterios de elegibilidad:

- Presentar cualquier método de combinación (por ejemplo: diferencias de medias, odds ratio, riesgo relativo, hazard ratio), debidamente informado en su Metodología.
- Presentar dos grupos de intervención con diseño paralelo, siendo uno de tipo activo (se aplica una intervención, pero de grado mínimo en comparación al grupo intervenido) o en última instancia que el control no haya sido sometido a ninguna intervención;

- Presentar en el ítem que analiza el riesgo de sesgo de deserción (64) que confirme o se pueda deducir que los ECA recogidos para generar MA hayan aplicado el principio IT; o que en el análisis estadístico de los ECA que conforman el MA hayan informado la aplicación del IT.
- En relación al grupo intervenido, se aceptaron MA que hayan implementado intervenciones para incrementar el consumo de FV (ejemplo, recomendaciones en forma de asesorías presencial o virtual).
- Los dos grupos (intervenido y control) deben presentar mediciones al inicio y término del periodo de intervención de las variables de respuesta.
- Tiempo de seguimiento de al menos ocho semanas de duración.
- Estudios que hayan incluido sólo a sujetos sanos, o sólo con patologías cardiovasculares.
- Se excluyen estudios de grupos específicos, como vegetarianos.

Las variables de respuesta fueron: marcadores de triglicéridos (TG), colesterol total, más sus lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), todos medidos en mmol/l (o en otra unidad de medida que se pueda transformar); hipertensión arterial (presiones arteriales sistólica y diastólica, en mmHg); DM2 (glicemia, mg/dL); u otro asociado a la enfermedad cardiovascular; medidos al inicio y término de la intervención y que fueron reportadas por los MA publicados.

La estrategia de búsqueda incluyó un listado de palabras claves controladas por el Medical Subjects Headings (MeSH) Database y que están disponibles en Apéndice 1.

Con el objetivo de buscar los RS con MA de ECA, se utilizaron las plataformas de Library Cochrane y WoS, sin filtrar por idioma ni fecha de publicación. Las estrategias de búsqueda fueron aplicadas en *Advanced Search* y están disponibles en los anexos 1-3.

Una vez obtenido las listas de catálogos, se analizaron los títulos y resúmenes de las RS para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

### 4.3 MÉTODOS PARA OBTENER ESTADÍSTICOS DE ECA CT CON DATOS POR IT

A continuación se desarrollan las fórmulas para la deducción de los estadísticos CT ( $T$ ) a partir de artículos publicados que hayan reportado información con IT ( $I$ ).

#### 4.3.1 Notación de términos

Sea cualquier ECA desarrollado por el análisis IT ( $I$ ), que evalúa la efectividad de una intervención sobre una determinada variable de interés. Se asume que existen dos grupos asignados aleatoriamente: grupo intervenido ( $i$ ) versus grupo control ( $c$ ). Se han establecido las siguientes notaciones en forma de vector para describir sus tamaños de muestra, media y varianza por grupo:

$N_I = [n_i, n_c]$ , tamaños muestrales;

$M_I = [m_i, m_c]$ , medias aritméticas de los efectos, y

$V_I = [v_i, v_c]$ , varianzas de los efectos.

Luego, se muestra la notación de los porcentajes de adherencia a la intervención ( $p$ ) en cada grupo de asignación del ECA:

Sea  $p_i$  el porcentaje de sujetos asignados al grupo de intervención que adhieren a las recomendaciones o instrucciones recibidas. Su complementario,  $1-p_i$ , es el porcentaje de sujetos asignados al grupo intervenido que no siguen las instrucciones recibidas (no adherentes del grupo intervenido);

Sea  $p_c$  el porcentaje de sujetos asignados al grupo control pero que siguen las recomendaciones dadas al grupo de intervención. Llamaremos a estos adherentes a la intervención en el grupo control. Por tanto, su complemento  $1-p_c$ , es el porcentaje de no adherentes a la intervención en el grupo control.

La siguiente notación vectorial es para describir los resultados en los sujetos que se adhieren a las recomendaciones o instrucciones (subíndice 1) y los sujetos que no se adhieren (subíndice 0), independiente de a qué grupo del ECA fueran asignados:

$N_T = [n_1, n_0]$  tamaños muestrales;

$M_T = [m_1, m_0]$  medias aritméticas de efectos, y

$V_T = [v_1, v_0]$  varianzas de los efectos.

Los valores en los vectores  $T$  son el resultado de la adherencia realmente seguida por los sujetos y no de la asignación inicial a los grupos.

#### 4.3.2 Deducción de estadísticos CT

El objetivo es deducir los vectores  $N_T, M_T, V_T$  a partir de los vectores  $N_I, M_I, V_I$  (que son los resultados del ECA reportados por IT) más las proporciones de adherencia  $p_i, p_c$  que estemos dispuestos a asumir.

**Tamaños de muestra en grupos de adherencia.** El número de sujetos adherentes a la intervención ( $n_i$ ) es la suma de los adherentes entre los que fueron asignados a la intervención ( $n_{i1}$ ) más los adherentes entre los que fueron asignados al grupo control ( $n_{c1}$ ). Luego, estos dos valores se deducen al multiplicar las proporciones de adherencia a la intervención ( $p$ ) por los tamaños de muestra del grupo intervenido y control. El tamaño de muestra de sujetos no adherentes ( $n_0$ ) se deduce como una diferencia entre el tamaño total del estudio ( $n$ ) y  $n_1$ , previamente estimado.

$$\begin{aligned} n_1 &= n_{i1} + n_{c1} = n_i p_i + n_c p_c \quad (\text{para los individuos adherentes}) \\ n_0 &= n - n_1 \quad (\text{para los individuos no - adherentes}) \end{aligned} \quad (1)$$

**Medias observadas en los grupos de aleatorización.** La media aritmética del resultado en una variable de respuesta cuantitativa obtenida en el grupo de sujetos asignados al grupo intervenido ( $m_i$ ) se deduce como: la suma entre la media del resultado de los que verdaderamente adhirieron a la intervención ( $m_1$ ) multiplicado por la proporción de adherentes en el grupo intervenido  $p_i$ , más la media del resultado en sujetos que no adhirieron a la intervención planificada ( $m_0$ ) multiplicado por la proporción de no adherentes en el grupo intervenido ( $1 - p_i$ ).

$$m_i = m_1 p_i + m_0 (1 - p_i) \quad (2)$$

La media en el grupo control se deduce de manera análoga a la ecuación (2).

$$m_c = m_1 p_c + m_0 (1 - p_c) \quad (3)$$

La ecuación 4 expresa la forma matricial de las dos expresiones anteriores:

$$\begin{bmatrix} m_i \\ m_c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_i & (1 - p_i) \\ p_c & (1 - p_c) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_1 \\ m_0 \end{bmatrix} \quad (4)$$

Por comodidad la ecuación (4) puede ser reescrita como:  $M_I = A \cdot M_T$ , donde  $A$  representa la matriz de adherencias. Luego, al despejar  $M_T$  se obtiene:

$$M_T = A^{-1} \cdot M_I \quad (5)$$

**Varianzas observadas en los grupos.** La varianza puede ser expresada en cada grupo (intervenido y control) como una media ponderada entre los adherentes y no adherentes. En relación al grupo de intervención, la notación es:

$$v_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ji}^2}{n_i} - m_i^2 \quad (6)$$

Donde  $x_{ji}$  es el “resultado” en un sujeto  $j$  del grupo de intervención. La sumatoria del numerador de la ecuación (6) corresponde a los resultados de los sujetos que fueron adherentes en el grupo de intervención y los que no:

$$v_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_{i1}} x_{ji1}^2}{n_{i1}} \frac{n_{i1}}{n_i} + \frac{\sum_{j=1}^{n_{i0}} x_{ji0}^2}{n_{i0}} \frac{n_{i0}}{n_i} - m_i^2 = \frac{\sum_{j=1}^{n_{i1}} x_{ji1}^2}{n_{i1}} p_i + \frac{\sum_{j=1}^{n_{i0}} x_{ji0}^2}{n_{i0}} (1 - p_i) - m_i^2 \quad (7)$$

Donde  $x_{ji1}^2$  es el resultado al cuadrado de un sujeto  $j$  que adhirió a la instrucción o recomendación en el grupo intervenido. La media de estos se pondera por el cociente de sujetos adherentes entre los asignados al grupo de intervención ( $n_{i1}$ ) dividido entre el grupo de sujetos asignados a la intervención ( $n_i$ ); es decir, porcentaje de sujetos asignados al grupo intervenido que adhieren a FV ( $p_i$ ). Y ( $x_{ji0}^2$ ), es el resultado al cuadrado de un sujeto  $j$  asignado al grupo de intervención pero que no se adhirió a esta. La media de este subgrupo se pondera por proporción de no adherentes en el grupo intervenido ( $1 - p_i$ ).

Ahora bien, a partir de la ecuación (6), el componente que representa la sumatoria de los resultados al cuadrado de un subgrupo de individuos adherentes es equivalente a la varianza  $v_1$  más la media esperada en los adherentes:

$$\frac{\sum_{j=1}^{n_{i1}} x_{ji1}^2}{n_{i1}} = v_1 + m_1^2 \quad y \quad \frac{\sum_{j=1}^{n_{i0}} x_{ji0}^2}{n_{i0}} = v_0 + m_0^2 \quad (8)$$

Por tanto, al usar la expresión (8) en ecuación (5) se tiene que:

$$v_i = (v_1 + m_1^2)p_i + (v_0 + m_0^2)(1 - p_i) - m_i^2 \quad (9)$$

Si la ecuación (9) es análoga con respecto a la varianza en grupo control ( $v_c$ ), ambas expresiones se pueden escribir como matrices, disponiendo los porcentajes de adherencia en una sola matriz por comodidad:

$$\begin{bmatrix} v_i \\ v_c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_i & (1 - p_i) \\ p_c & (1 - p_c) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 + m_1^2 \\ v_0 + m_0^2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} m_i^2 \\ m_c^2 \end{bmatrix} \quad (10)$$

Que equivale a:

$$\begin{bmatrix} v_i + m_i^2 \\ v_c + m_c^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_i & (1 - p_i) \\ p_c & (1 - p_c) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 + m_1^2 \\ v_0 + m_0^2 \end{bmatrix} \quad (11)$$

Así, llamando  $M_I^2 = \begin{bmatrix} m_i^2 \\ m_c^2 \end{bmatrix}$  y  $M_T^2 = \begin{bmatrix} m_1^2 \\ m_0^2 \end{bmatrix}$ , podemos despejar la varianza CT ( $V_T$ ) a partir de la ecuación (10) en:

$$\begin{aligned} V_I &= A \cdot [V_T + M_T^2] - M_I^2 \\ V_T &= A^{-1} \cdot [V_I + M_I^2] - M_T^2 \end{aligned} \quad (12)$$

Donde  $V_I$  es la varianza por IT y  $A$  es la matriz de adherencias.

#### 4.4 SIMULACIÓN DE MA CT

En el caso de conocer los porcentajes de adherencia reales de los dos grupos: intervenido y control  $[p_i, p_c]$  en cada uno de los ECA que participan en MA, se pueden estimar directamente el efecto esperado en cada grupo y su varianza ( $M_T$  y  $V_T$ ) en CT aplicando las fórmulas del apartado anterior y rehacer el MA para obtener el efecto global CT con su intervalo de confianza al 95%. Sin embargo, como estos porcentajes de adherencia son desconocidos en cada estudio, optamos por simularlos aleatoriamente desde una distribución razonable para poder recalculer todo el MA. Puesto que una simulación conlleva un grado de incertidumbre extra, todo el proceso de simulación de adherencias y cálculo de MA se repetirá 1000 veces. Así, se obtuvieron 1000 estimaciones del MA CT y finalmente se calcula un efecto medio de todas estas iteraciones con un intervalo de confianza, que recoge la variabilidad debido al error aleatorio más la debida al desconocimiento de los porcentajes de adherencia.

Es así que para obtener cada una de las 1000 simulaciones se siguió el siguiente proceso:

1. Por cada ECA fueron obtenidos al azar porcentajes de adherencia para ambos grupos de comparación  $[p_i, p_c]$  con la distribución beta,  $\beta_{(a,b)}$ , para todo  $a = 100 \cdot p_i$ ,  $b = 100 \cdot (1 - p_i)$ . El rango pensado para esta simulación fueron para  $p_i = 0,70 - 0,95$  y  $p_c = 0,10 - 0,30$ , las cuales abordan situaciones con mayor probabilidad de ocurrencia en el ámbito sanitario.
2. Por cada ECA fueron calculados las medias, varianzas y tamaños muestrales CT con las ecuaciones deducidas en el ítem 4.4.
3. Una vez obtenido los ECA CT, fue aplicado MA para obtener el efecto global aplicando el mismo método reportado por el MA del RS publicado de donde se obtuvieron los resultados por IT.
4. Si había suficiente homogeneidad entre los resultados de los ECA del MA ( $I^2 < 0,25$ ) se meta-analizaron con el modelo de efecto fijo (fixed effect: "FE"), con la función predeterminada de mínimos cuadrados ponderados (19). Pero si se observaba heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 > 0,25$ ) se aplicó un modelo de efectos aleatorios o si se incorporaron moderadores se aplicó un modelo mixto (metarregresiones); siendo en ambos casos con máxima verosimilitud restringida: "REML": En el caso de metarregresiones, no es recomendable ejecutarlo con menos de 10 estudios (65).

5. Tanto los mínimos cuadrados ponderados (66) como REML (19,67) permiten estimaciones insesgadas (la estimación del valor se acerca a su parámetro), y eficientes (de los estimadores insesgados se logra obtener uno con la menor varianza posible).
6. Para estimar los intervalos de confianza se procedió de la siguiente manera. De los 1000 MA CT en cada uno de los 12 escenarios de adherencia fueron obtenidos sus respectivos 1000 intervalos de confianza al 95%. Se extrae al azar un valor de cada intervalo asumiendo una distribución normal y obtendremos 1000 estimaciones que representan variabilidad alrededor de la diferencia de media CT y tiene en cuenta la variación dentro de los intervalos y entre los intervalos. .
7. Tras las 1000 simulaciones en cada escenario se obtuvo el porcentaje de ellas que dieron una  $p < 0.05$  en el MA, de acuerdo a la expresión:

$$\frac{\sum \text{simulaciones con } p\text{-valor} < 0,05}{1000} \cdot 100 \quad (13)$$

8. Para cada uno de los 12 escenarios de adherencia se presentaron como medianas ya que se verificó que su distribución se alejaba de la normalidad con prueba de Shapiro-Wilk.

Para todos los cálculos utilizamos el software estadístico R versión 4.0.0 (68) con el interface de usuario R-Studio (69) y el paquete *metafor* (19).

Las líneas de comandos para la deducción de los estimadores CT del ítem 4.3 están disponibles en el anexo 4 y la obtención de intervalos de confianza de los MA CT simulados está disponible en anexo 5.

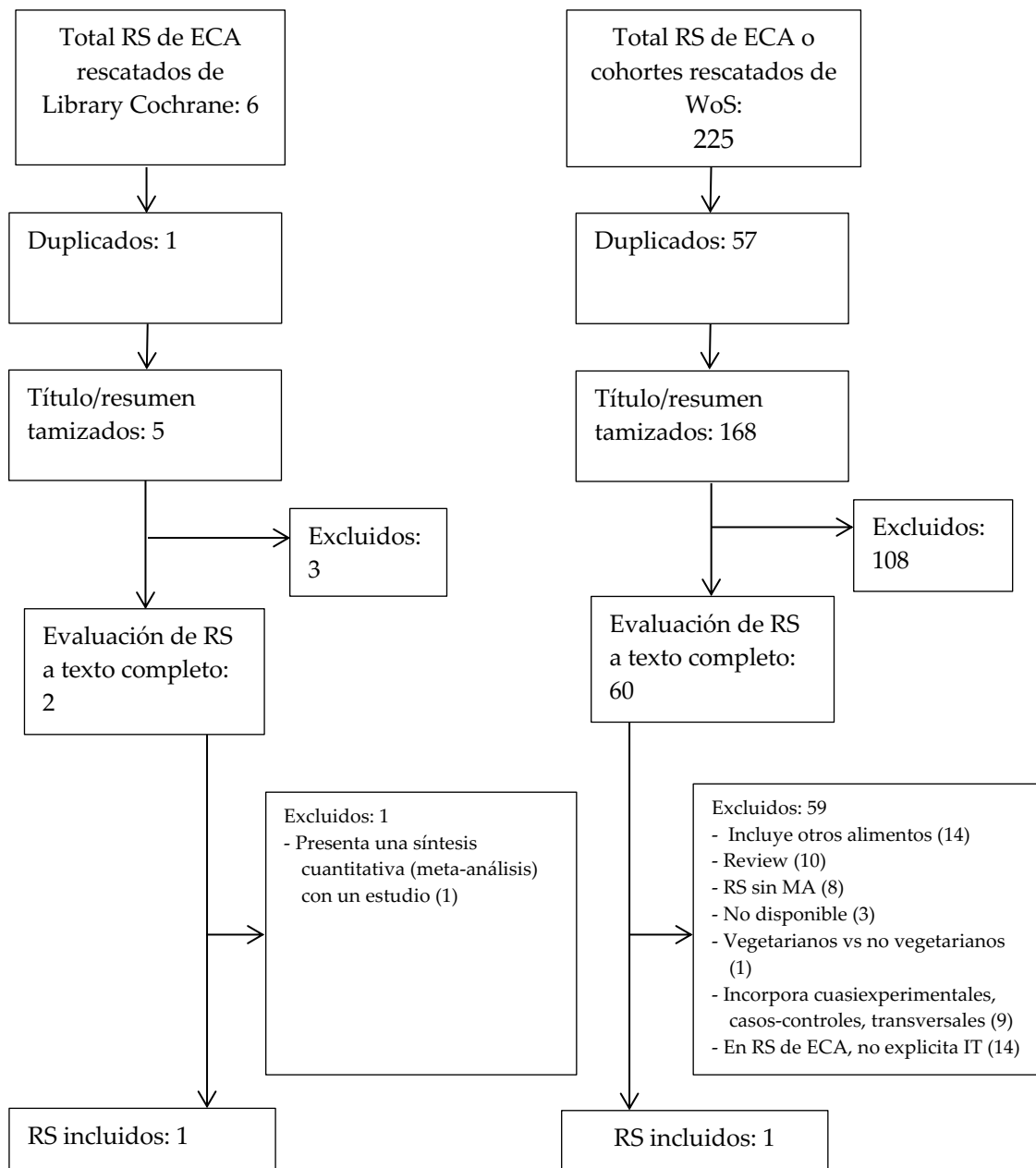
## **V - RESULTADOS**



## V – RESULTADOS

De las 231 RS recogidas con Library Cochrane y WoS en total, quedaron disponibles dos RS, uno por cada base de datos (Figura 5.1)

**Figura 5.1.** Flujoograma de las RS seleccionadas para el estudio de simulación



Con las dos RS recuperadas se aplicaron las fórmulas de simulación en lo que llamaremos análisis de simulación: A, B y C.

**El Análisis de Simulación A** fue basado en la RS con ECA's por IT (Colaboración Cochrane) publicada por Hartley L, et al., 2013 (70) y que ha sido utilizada por una guía clínica del 2016 y su versión actualizada en 2018. Centró su estudio en los efectos del consumo de frutas y verduras enteras sobre la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV).

Estuvo basada en ECA's con una duración de al menos tres meses, que hayan evaluado a sujetos mayores de 18 años, tanto de la población general y en los que presentan factores de riesgo cardiovascular (fumadores, dislipidemia, hipertensión arterial). Fueron excluidos ECA's donde más del 25% de la muestra fueran diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, puesto que por sí sólo es un factor que aumenta el riesgo cardiovascular; hayan experimentado infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular o procedimiento de revascularización; intervenciones basadas en el consumo de zumos, e intervenciones multifactoriales para evitar confusiones al analizar quién causa el efecto. Los grupos de comparación de todos los estudios primarios se basaban en su dieta habitual o a lo más una intervención mínima (por ejemplo, folletos dietéticos) que no implicara un refuerzo directo para consumir FV.

De esta RS se aprovecharon seis MA que presentan cambios en las medias (en relación con la línea base) para las presiones arteriales sistólica y diastólica (ambas medidas en mmHg), colesterol total, más sus fracciones LDL, HDL y lipoproteínas (todas medidas en mmol/l); luego de haber aplicado recomendaciones para consumir FV, en forma de asesorías presencial o virtual. Los efectos observados por estudio individual y resultados de los MA están disponibles en la Tabla 5.1.

**Tabla 5.1.** Datos primarios utilizados en MA publicado por Hartley et al., 2013

<b>Variable de respuesta / primer apellido del estudio y año</b>	<b>Diferencia de Media (cambio desde el inicio)</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>
<b>PAS (mmHg)</b>		
John 2002	-3,4	-5,50; -1,30
Smith-Warner 2000	-1,0	-5,70; 3,70
<i>Diferencia de media global*</i>	-3,00	-4,92; -1,09
<b>PAD (mmHg)</b>		
John 2002	-1,3	-2,60; -0
Smith-Warner 2000	0,4	-1,92; 2,72
<i>Diferencia de media global*</i>	-0,74	-2,30; +0,83
<b>Col-T (mmol/l)</b>		
Djuric 2006	-0,13	-0,61; 0,35
John 2002	0,02	-0,09; 0,13
Maskarinec 1999	-0,08	-0,68; 0,52
Smith-Warner 2000	-0,13	-0,39; 0,13
<i>Diferencia de media global*</i>	-0,01	-0,11; +0,09
<b>LDL (mmol/l)</b>		
Djuric 2006	-0,22	-0,67; 0,23
Smith-Warner 2000	-0,16	-0,39; 0,07
<i>Diferencia de media global+</i>	-0,17	-0,38; +0,03
<b>HDL (mmol/l)</b>		
Djuric 2006	-0,02	-0,21; 0,17
Smith-Warner 2000	-0,01	-0,11; 0,09
<i>Diferencia de media global+</i>	-0,01	-0,10; +0,08
<b>TG (mmol/l)</b>		
Djuric 2006	0,09	-0,14; 0,32
Maskarinec 1999	0,17	-0,44; 0,78
Smith-Warner 2000	0,11	-0,13; 0,35
<i>Diferencia de media global+</i>	0,11	0,06; +0,27

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Col-T: colesterol total; LDL: low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad); HDL: high density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad); TG: triglicéridos

\*REML; + Efecto fijo

Entre los estudios primarios que forman parte de los MA publicados por Hartley et al., 2013 (70) están los de John et al., 2002 (71), Smith-Warner et al., 2000 (72) y Djuric et al., 2006 (73), explícitamente plantearon sus metodologías con el principio IT.

En el estudio de Maskarinec et al., 1999 (74) no indicaron si siguieron IT o CT. Al estudiar cuál de los dos principios fue el adoptado, se encontró que el cumplimiento de las recomendaciones aplicadas fue evaluado con encuestas alimentarias y exámenes de sangre durante el tiempo que duró el trabajo de campo, pero en ninguna parte del texto señala si hubo o no desvío del seguimiento de la recomendación asignada ni tampoco la decisión acerca de quienes no logran seguir el tratamiento, como haberlos eliminado del estudio o reasignado de grupo. Ante la duda de la implementación correcta del IT de este último estudio, se decidió dos escenarios: en el primero se generó un nuevo MA sin incluir los datos del estudio de Maskarinec, y un segundo escenario sí fue considerado.

**El Análisis de Simulación B** estuvo basado en una RS preparada por Onakpoya I, et al., 2017 (75) publicada en la revista *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del pomelo sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiovascular, utilizando datos de ensayos clínicos publicados. Los criterios de inclusión fueron: estudios primarios con ECA, considerar como intervención administrar pomelos por vía oral en cualquier forma; no hubo restricción en relación a la duración en el tiempo. Se evaluó el peso corporal, composición corporal o cualquier parámetro metabólico como variable de resultado. Los estudios primarios meta-analizados fueron tres, todos evaluados con la guía CONSORT (75). Los efectos observados por estudio individual y resultados de los MA están disponibles en la Tabla 5.2.

**Tabla 5.2.** Datos primarios utilizados en MA publicado por Onakpoya et al., 2017

Variable de respuesta / primer apellido del estudio	Diferencia de Media (cambio desde el inicio)	Intervalo de confianza 95%
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Dow 2012	-0,50	-1,30; 0,30
Fujioka 2006	-1,20	-2,44; 0,04
Silver 2011	0,85	-0,66; 2,36
<i>Diferencia de media global*</i>	-0,38	-1,35; +0,59
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>		
Dow 2012	-1,22	-1,53; -0,91
Fujioka 2006	-0,43	-1,89; 1,03
Silver 2011	0,65	-1,54; 2,84
<i>Diferencia de media global*</i>	-0,75	-1,69; +0,18
<b>PAS (mmHg)</b>		
Dow 2012	-2,90	-8,31; 2,51
Fujioka 2006	-4,20	-9,13; 0,73
Silver 2011	-1,60	-4,66; 1,46
<i>Diferencia de media global+</i>	-2,43	-4,77; -0,09

\* DerSimonian y Laird; +Efecto fijo

Ahora bien, como estas dos RS con IT contienen un número limitado de ECA's, se decidió hacer un re-análisis de la literatura para recuperar ECA's dentro de los estudios previamente desechados para aumentar la cantidad de estudios primarios que cuenten con IT.

Fue así como se consideró un **Análisis de Simulación C**, donde a los cuatro estudios primarios IT aportados por las RS que hemos usado en los análisis de simulación anteriores (Hartley L., et al y Onakpoya et al.) hemos sumado otros siete estudios obtenidos de otras dos RS: Rees et al., 2019 (76), que evaluó la aplicación de dieta mediterránea, y el de Siervo et al., 2015 (77) que estudió el efecto de la dieta DASH (Tabla 5.3).

**Tabla 5.3.** Descripción de nuevos estudios originales con IT

Primer apellido (año)	Edad y por grupo	% mujeres grupo	Grupo (intervenido / control)	Estrategia de intervención	Duración (semana)
Esposito 2004 ‡	44,3 / 43,5	46 / 44	DM + >3 porciones FV	Recibieron instrucciones y consejos	96
The Lyon Diet Heart Study ‡	53,5	10	DM	Recibieron instrucciones y consejos	46
PREMIER 2003 ‡‡	50,2 / 49,5	57,2 / 63	DASH	Recibieron instrucciones y consejos	24
Conlin 2003 ‡‡	52 / 52	56 / 54	DASH / DH	Preparación y administró de alimentos	8
Blumenthal 2010 ‡‡	51,8 / 51,8	63 / 69	DASH / DH	Recibieron instrucciones y consejos	16
Chen 2010 ‡‡	45 / 45	48,6 / 45,8	FV / DH	Preparación y administró de alimentos	8
Chen 2010 ‡‡	44 / 45	51,4 / 45,8	DASH / DH	Preparación y administró de alimentos	8
Harsha 2004 ‡‡	48 / 49	59 / 54	DASH / DH	Se administró alimentos	8

‡ Fue obtenido del MA publicado por Rees et al, 2019 (76), previamente descartado porque contenía estudios primarios por protocolo y que evalúan dieta mediterránea, con excepción a este estudio

‡‡ Fue obtenido del MA publicado por Siervo et al., 2015 (77), previamente descartado porque contenía estudios primarios por protocolo y que evalúan dieta DASH, con excepción a este estudio, donde se tomó información de dieta con FV

FV: sólo frutas y verduras; DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension; DH: dieta habitual

Estos siete estudios fueron inicialmente descartados debido a que, aunque son intervenciones dietéticas son cardioprotectoras, no estaban basadas exclusivamente en aumentar el consumo de FV. Pero vamos a incluirlos para poder aumentar el número de estudios en este último análisis de simulación. Análisis de MA por IT para seis variables respuesta distintas, hechos con todos

los estudios considerados para el análisis de simulación C pueden verse en la Tabla 5.4.

**Tabla 5.4.** Resultados de MA con IT con los estudios del análisis C (*sigue*)

Variable de respuesta / primer apellido del estudio, año, intervención, duración (semanas)	Diferencia de Media (cambio desde el inicio)	Intervalo de confianza 95%
<b>PAS (mmHg)</b>		
John 2002* FV, 6	-3,4	-5,5; -1,3
Smith-Warner 2000* FV, 48	-1,0	-5,7; 3,7
Silver 2011+, sólo pomelo, 12	-1,6	-4,7; 1,5
Esposito 2004 ‡ >3 FV +DM, 96	-3,0	-3,46; -2,54
The Lyon Diet Heart Study ‡, DM, 46	-2,0	-5,3; 1,3
PREMIER 2003 ‡‡, DASH, 24	-0,6	-2,9; 1,7
Conlin 2003 ‡‡ DASH, 8	-3,0	-3,8; -2,2
Blumenthal 2010 ‡‡ DASH, 16	-7,8	-12,0; 3,6
Chen 2010 ‡‡ Sólo FV, 8	-3,0	-4,6; -1,4
Chen 2010 ‡‡ DASH, 8	-6,0	-7,6; -4,4
<i>Diferencia de media global</i> <sup>^</sup>	-3,14	-4,23; -2,06
<b>PAD (mmHg)</b>		
John 2002* Sólo FV	-1,3	-2,6; -0
Smith-Warner 2000* Sólo FV	0,4	-1,9; 2,7
Esposito 2004 ‡ >3 FV +DM	-2,0	-2,3; -1,7
The Lyon Diet Heart Study ‡ DM	-1,0	-4,3; 2,3
PREMIER 2003 ‡‡ DASH	-8,0	-3,1; 1,5
Conlin 2003 ‡‡ DASH	0,9	0,4; 1,5
Blumenthal 2010 ‡‡ DASH	-3,7	-6,1; -1,3
Chen 2010 ‡‡ Sólo FV	-1,0	-2,3; 0,3
Chen 2010 ‡‡ DASH	-3,0	-4,2; -1,8
<i>Diferencia de media global</i> <sup>^</sup>	-1,16	-2,15; 0,17
<b>Col-T (mmol/l)</b>		
Djuric 2006 * Sólo FV	-0,13	-0,61; 0,35
John 2002* Sólo FV	0,02	-0,09; 0,13
Smith-Warner 2000 * Sólo FV	-0,13	-0,39; 0,13
Esposito 2004 ‡ DM	-0,23	-0,26; -0,19
The Lyon Diet Heart Study ‡ DM	-0,02	-0,29; 0,25
Harsha 2004 ‡‡ DASH	-0,04	-0,15; 0,07
Chen 2010 ‡‡ Sólo FV	-0,96	-2,41; 0,49
Chen 2010 ‡‡ DASH	-3,38	-4,80; -1,96
<i>Diferencia de media global</i> <sup>^</sup>	-0,12	-0,23; -0,004

**Tabla 5.4.** Resultados de MA con IT sobre los estudios del análisis C

Variable de respuesta / primer apellido del estudio, año, intervención, duración (semanas)	Diferencia de Media (cambio desde el inicio)	Intervalo de confianza 95%
<b>LDL (mmol/l)</b>		
Djuric 2006 * Sólo FV	-0,22	-0,67; 0,23
Smith-Warner 2000 * Sólo FV	-0,16	-0,39; 0,07
Harsha 2004 †† DASH	-0,04	-0,14; 0,06
Chen 2010 †† Sólo FV	-0,05	-0,18; 0,08
Chen 2010 †† DASH	-0,26	-0,39; -0,12
<i>Diferencia de media global<sup>^</sup></i>	-0,12	-0,23; 0,02
<b>HDL (mmol/l)</b>		
Djuric 2006 * Sólo FV	-0,02	-0,21; 0,17
Smith-Warner 2000 * Sólo FV	-0,01	-0,11; 0,09
Esposito 2004 † DM	0,078	0,07; 0,09
Harsha 2004 †† DASH	0,02	-0,008; 0,05
Chen 2010 †† Sólo FV	-0,004	-0,04; 0,03
Chen 2010 †† DASH	-0,095	-0,13; -0,06
<i>Diferencia de media global<sup>^</sup></i>	0,00	-0,06; 0,05
<b>TG (mmol/l)</b>		
Djuric 2006 * Sólo FV	0,09	-0,14; 0,32
Smith-Warner 2000 * Sólo FV	0,11	-0,13; 0,35
Esposito 2004 † DM	-0,21	-0,23; -0,19
The Lyon Diet Heart Study † DM	-0,22	-0,55; 0,11
Harsha 2004 †† DASH	-0,03	-0,13; 0,07
Chen 2010 †† Sólo FV	-0,10	-0,20; -0,003
Chen 2010 †† DASH	0,04	-0,05; 0,13
<i>Diferencia de media global<sup>^</sup></i>	-0,06	-0,15; 0,04

\* Fue obtenido del MA publicado por Hartley L, et al 2013 (70). + Fue obtenido del MA publicado por Onakpoya, et al 2015 (75). † Fue obtenido del MA publicado por Rees et al., 2019 (76). †† Fue obtenido del MA publicado por Siervo et al., 2015 (77). FV: sólo frutas y verduras; DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension; DH: dieta habitual.<sup>^</sup>MA aplicado con REML

## 5.1 ESTUDIO A. RECOMENDACIÓN DE FV SOBRE MARCADORES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CON DATOS DE HARTLEY ET AL., 2013, REVISIÓN COCHRANE

### 5.1.1 MA simulados para PAS

La tabla 5.5 recoge doce análisis simulados del efecto en Presión Arterial Sistólica por CT asumiendo distintas combinaciones de adherencia en el grupo de

intervención (pi) y de control (pc). En la última fila de la tabla se presenta en meta-análisis por IT original publicado por Hartley L, et al., 2013 (70). Si el MA por IT con muestra que recomendar consumir FV disminuye significativamente en -3 mmHg el PAS (IC 95%: -4,92; -1,09), con las 1000 simulaciones de MA CT se observaron diferencias de medias aún más alejados del valor nulo.

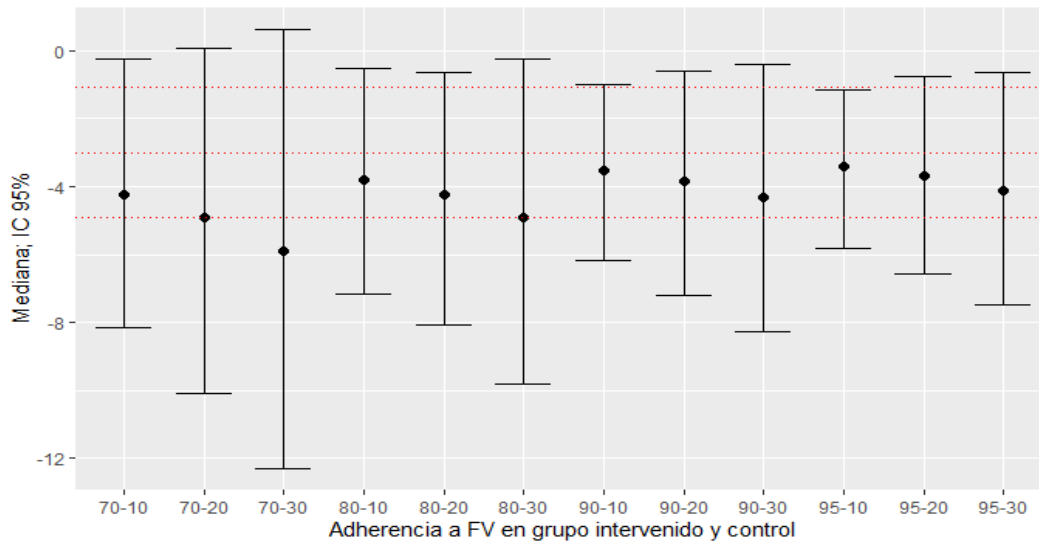
**Tabla 5.5.** MA con ECA CT de PAS deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
p <sub>i</sub>	p <sub>c</sub>						
0,70	0,10	356	535	-4,25	2,66e-02	57,25	85,1
		[317;394]	[497; 574]	[-8,33; -0,26]	[0,0027; 0,0727]	[29,35; 75,73]	
	400	491	-4,91	0,0380	70,36	68,1	
	0,20	[362; 441]	[450; 529]	[-9,85; -0,26]	[0,0033; 0,1070]	[44,27; 86,18]	
	0,30	446	445	-5,91	0,0453	80,24	55,5
		[400; 488]	[403; 491]	[-12,04; 0,09]	[0,0009; 0,1358]	[48,77; 93,21]	
0,80	0,10	400	491	-3,82	0,0153	41,72	97,3
		[365; 437]	[454; 526]	[-6,92; -0,56]	[0,0016; 0,0515]	[16,83; 63,85]	
	444	447	-4,25	2,57e-02	56,06	85,7	
	0,20	[407; 485]	[406; 484]	[-8,06; -0,66]	[0,0023; 0,0806]	[27,58; 76,91]	
	0,30	489	402	-4,92	3,65e-02	68,60	69,5
		[448; 532]	[359; 443]	[-9,84; -0,05]	[0,0027; 0,1035]	[40,57; 85,51]	
0,90	0,10	444	447	-3,52	0,0059	22,66	99,9
		[414; 474]	[417; 177]	[-6,08; -0,96]	[0,0004; 0,0281]	[0; 45,32]	
	488,5	402,5	-3,84	0,0139	38,55	97,3	
	0,20	[455; 523]	[368; 436]	[-7,14; -0,78]	[0,0007; 0,0503]	[10,13; 61,45]	
	0,30	533,5	357,5	-4,31	2,34e-02	52,58	87,9
		[496; 571]	[320; 395]	[-8,14; -0,70]	[0,0012; 0,0735]	[20,76; 73,54]	
0,95	0,10	467	424	-3,52	3,330e-04	3,980e-05	100
		[441; 493]	[398; 450]	[-5,92; -1,13]	[8,9e-05; 0,0007]	[0; 0,00018]	
	512	379	-3,70	8,62e-03	28,83	99,4	
	0,20	[480; 544]	[347; 411]	[-6,53; -0,62]	[0,0004; 0,0366]	[2,73; 52,46]	
	0,30	557	334	-4,10	1,69e-02	43,34	95
		[521; 591]	[300; 370]	[-7,76; -0,58]	[0,0005; 0,0574]	[11,12; 65,54]	
<b>MA IT</b>		<b>444</b>	<b>447</b>	<b>-3,00</b>	<b>0,0021</b>	<b>0</b>	<b>--</b>
				<b>[-4,92; -1,09]</b>			

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmHg) basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia, pi: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, pc: porcentajes adherencia en control, n<sub>1</sub> y n<sub>0</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.75</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05

No obstante lo anterior, se encontraron algunos  $p > 0,05$ , dado que se observaron valores de heterogeneidad mayores al reportado con los datos por IT. En efecto, con 30% de no adherencia en el grupo intervenido y control se observan diferencias de medias alrededor a -6 mmHg de PAS (Figura 5.2), aunque la mediana de  $I^2=80,24\%$  solo permitió que el 55% de las simulaciones alcanzaran un p valor estadísticamente significativo.

**Figura 5.2.** Tamaños de efecto de MA CT para PAS según escenarios de adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para PAS. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -3,00 (-4,92; -1,09).

### 5.1.2 MA simulados para PAD

Con los datos del MA por IT, los autores del estudio de base encontraron una diferencia de media -0,74 mmHg de PAD (IC 95%: -0,30; +0,83),  $p=0.3580$  (Tabla 5.6).

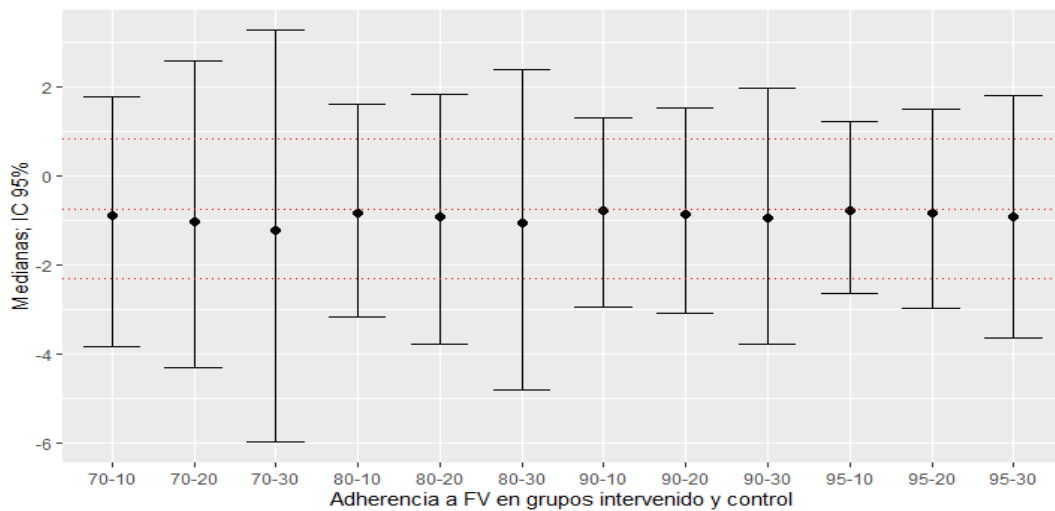
**Tabla 5.6.** MA con ECA CT de PAD deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		$n_i$	$n_o$	Diferencia*	P-valor**	$I^2$ ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
$p_i$	$p_c$						
0,70	0,10	356	535	-0,90	0,5168	77,80	0
		[317; 394]	[497; 574]	[-3,82; 1,77]	[0,4753; 0,5869]	[71,41;83,92]	
	0,20	400	491	-1,03	0,5402	84,73	0
		[362; 441]	[450; 529]	[-4,31; 2,59]	[0,4768; 0,6332]	[77,95;90,20]	
	0,30	446	445	-1,22	0,5581	89,87	0
		[400; 488]	[403; 491]	[-5,99; 3,27]	[0,4721; 0,6914]	[84,41;94,68]	
0,80	0,10	400	491	-0,83	0,4842	68,28	0
		[365; 437]	[454; 526]	[-3,18; -1,62]	[0,4523; 0,5328]	[62,82;76,48]	
	0,20	444	447	-0,91	0,5097	77,00	0
		[407; 485]	[406; 484]	[-3,79; 1,85]	[0,4653; 0,5743]	[70,25;84,01]	
	0,30	489	402	-1,05	0,5291	82,23	0
		[448; 532]	[359; 443]	[-4,80; 2,40]	[0,4731; 0,6208]	[76,66;89,40]	
0,90	0,10	444	447	-0,79	0,4441	58,89	0
		[414; 474]	[417; 477]	[-2,93; 1,30]	[0,4203;0,4825]	[52,70;66,01]	
	0,20	489	403	-0,86	0,4707	67,36	0
		[455; 523]	[368; 436]	[-3,09; 1,53]	[0,4412;0,5166]	[60,38;74,73]	
	0,30	534	358	-0,95	0,4933	74,39	0
		[496; 571]	[320; 395]	[-3,79; 1,98]	[0,4568; 0,5495]	[67,40;81,81]	
0,95	0,10	467	424	-0,78	0,4201	52,90	0
		[441; 493]	[398; 450]	[-2,63; 1,22]	[0,4000; 0,4513]	[47,58;59,61]	
	0,20	512	379	-0,84	0,4477	61,66	0
		[480; 544]	[347; 411]	[-2,97; 1,50]	[0,4252;0,4827]	[54,96;69,19]	
	0,30	557	334	-0,92	0,4711	69,01	0
		[521; 591]	[300; 370]	[-3,63; 1,82]	[0,4448;0,5107]	[61,61;76,35]	
<b>MA IT</b>		<b>444</b>	<b>447</b>	<b>-0,74</b>	<b>0,3580</b>	<b>36,02</b>	<b>--</b>
				<b>[-2,30; +0,83]</b>			

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmHg) basado en  $n_i - n_o$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia,  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_i$  y  $n_o$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.75}$ ]. \*\*\*  $I^2$ : porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

En los diferentes escenarios especulados de adherencia en ambos grupos de comparación las diferencias de medias de MA CT fueron de -0.79 a -1.22 mmHg, pero ninguna de las simulaciones resultaron ser estadísticamente en ningún escenario de adherencia. Los valores-p incluso aumentaron acercándose a  $p=0,5000$  (Tabla 5.6). La Figura 5.3 muestra las simulaciones en los diferentes escenarios de adherencia muy cercanos al valor por IT (línea punteada del medio).

**Figura 5.3.** Tamaños de efecto de MA CT para PAD según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para PAD. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,74 (-2,30; 0,83).

### 5.1.3 MA simulados para Col-T

En este escenario nos encontramos con el estudio de Maskarinec et al., 1999 (74) que genera dudas por no explicitar haber seguido IT, por lo cual se decidió retirar el estudio y generar un nuevo MA que sirva de escenario de comparación.

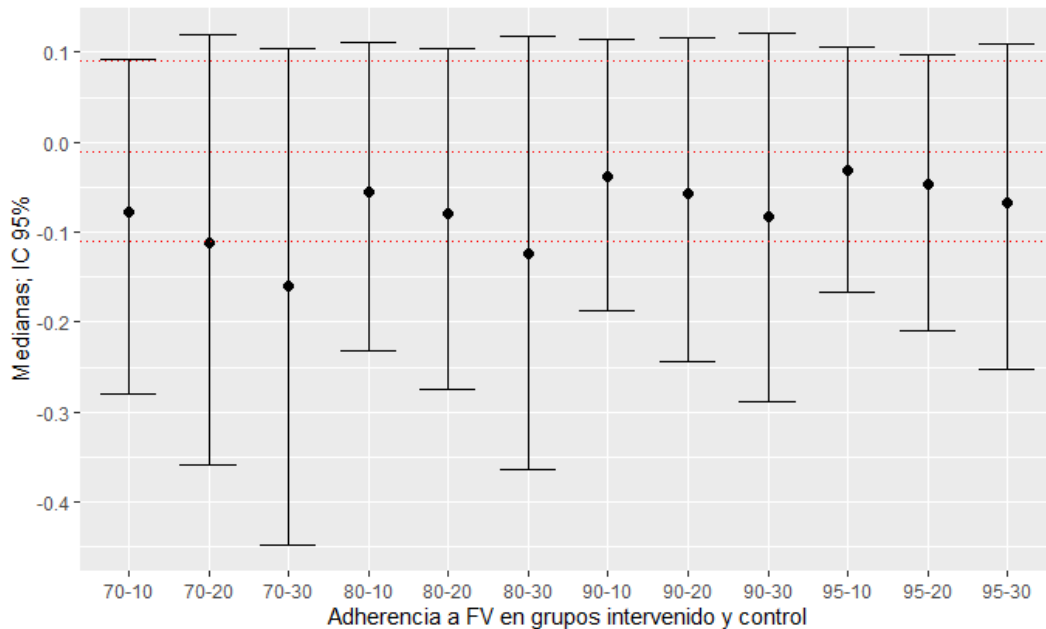
**Tabla 5.7.** MA con ECA CT de Col-T deducidos según porcentajes de adherencia, sin considerar el estudio de Maskarinec et al., 1999

Adherencia		$n_1$	$n_0$	Diferencia*	P-valor**	I <sup>***</sup>	Prop <0,05 <sup>^</sup>
$p_i$	$p_c$						
0,70	0,10	376	565	-0,08	0,4417	42,34	0
		[338; 416]	[525; 603]	[-0,29; 0,12]	[0,3605; 0,5159]	[33,51; 53,44]	
	0,20	422	519	-0,11	0,3452	57,74	2,3
	0,30	470	471	-0,29	0,0141	0,00	56,8
		[423; 518]	[423; 518]	[-0,45; 0,11]	[0,0002; 0,3137]	[0,00; 80,53]	
0,80	0,10	424	517	-0,06	0,5192	32,87	0
		[385; 458]	[483; 556]	[-0,22; 0,11]	[0,4400; 0,5930]	[25,11; 42,72]	
	0,20	469	472	-0,08	0,4219	47,73	0
	0,30	517	424	-0,12	0,3088	59,51	24,9
		[474; 559]	[382; 467]	[-0,35; 0,13]	[0,0099; 0,4066]	[0,00; 71,35]	
0,90	0,10	470	471	-0,04	0,6066	23,09	0
		[440; 498]	[443; 501]	[-0,20; 0,11]	[0,5270; 0,6755]	[16,34; 31,68]	
	0,20	516	426	-0,06	0,5063	37,19	0
	0,30	563	378	-0,08	0,4109	50,52	2,3
		[523; 604]	[337; 418]	[-0,30; 0,11]	[0,0505; 0,5003]	[0,00; 60,37]	
0,95	0,10	493	448	-0,03	0,6531	18,36	0
		[467; 520]	[421; 474]	[-0,17; 0,10]	[0,5775; 0,7200]	[12,67; 26,08]	
	0,20	540	401	-0,05	0,5548	31,72	0
	0,30	587	354	-0,07	0,4657	44,45	0,2
		[550; 623]	[318; 391]	[-0,26; 0,10]	[0,1068; 0,5452]	[0,00; 53,70]	
<b>MA IT</b>		<b>469</b>	<b>472</b>	<b>-0,01</b>	<b>0,8411</b>	<b>0</b>	<b>---</b>
				<b>[-0,11; 0,09]</b>			

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes de adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.5}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. El estudio de base obtenido con efecto fijo (FE) por presentar I<sup>2</sup>=0%. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

Sobre esta nueva estimación por IT se compararon los valores luego de simular con diferentes porcentajes de falta de adherencia, sin observar diferencias importantes. Sólo en cinco escenarios hubo valores p menores a 0,05, con frecuencia menor a 60% (Tabla 5.7; Figura 5.4).

**Figura 5.4.** Tamaños de efecto de MA CT para Col-T según escenarios de no adherencia al consumo de FV, sin el estudio de Maskarinec et al., 1999



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para Col-T. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,01 (-0,11; 0,09).

Las simulaciones con el estudio de Maskarinec et al., 1999 (74) presentaron resultados en el mismo sentido al planteado en Tabla 5.7. Para detalles consultar el anexo 6, Tabla A1.

#### 5.1.4 MA simulados para LDL

Al evaluar la efectividad de recomendar FV sobre la concentración de LDL (Tabla 5.8), el MA original presentó una diferencia de media de -0.17 (IC 95%: -0.38; +0.03).

**Tabla 5.8.** MA con ECA CT de LDL deducidos según porcentajes de adherencia

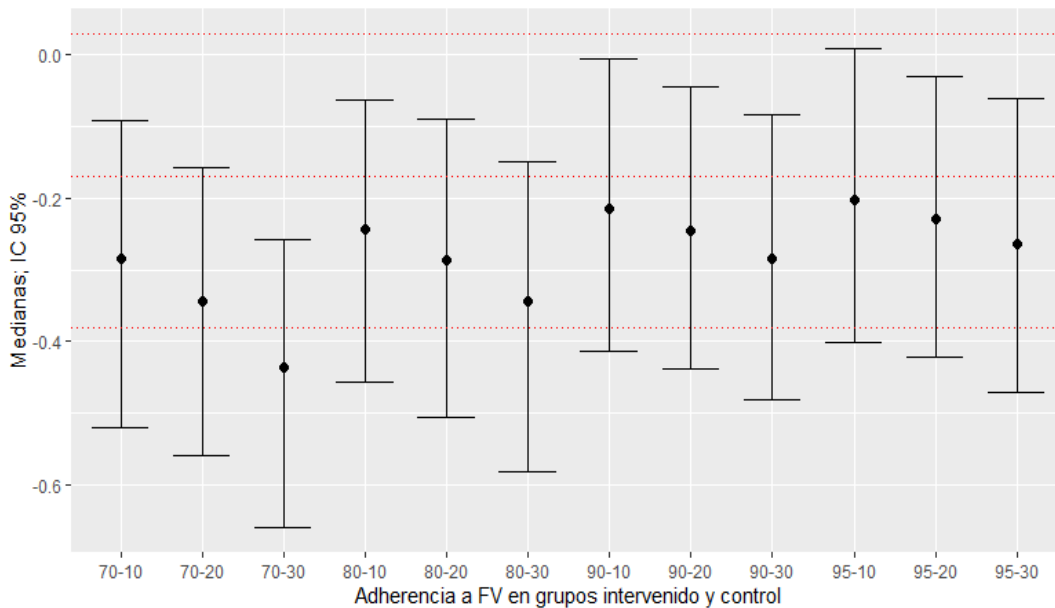
Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 ^
p <sub>i</sub>	p <sub>c</sub>						
0,70	0,10	100	151	-0,28	0,0099	0 [0; 0]	100
		[89; 111]	[140; 162]	[-0,52; -0,09]	[0,0026; 0,0209]		
	0,20	113	138	-0,34	0,00138	0 [0; 8,54]	99,9
	[101; 125]	[126; 150]	[-0,56; -0,16]	[<0,001; 0,0075]			
	0,30	125	126	-0,44	0,00004	0	99,9
	[112; 137]	[114; 139]	[-0,66; -0,26]	[<0,001; 0,0156]	[0; 67,90]†		
0,80	0,10	113	138	-0,24	0,0223	0 [0; 0]	100
		[102; 123]	[128; 149]	[-0,46; -0,06]	[0,0097; 0,367]		
	0,20	125	126	-0,29	0,00602	0 [0; 0]	100
	[114; 137]	[114; 137]	[-0,51; -0,09]	[0,0012; 0,0152]			
	0,30	138	113	-0,34	0,00073	0 [0; 0]	100
	[125; 149]	[102; 126]	[-0,58; -0,15]	[<0,001; 0,0055]			
0,90	0,10	125	126	-0,21	0,0408	0 [0; 0]	85,1
		[117; 134]	[117; 134]	[-0,41; -0,01]	[0,0248; 0,0575]		
	0,20	137	114	-0,24	0,0177	0 [0; 0]	100
	[127; 147]	[104; 124]	[-0,44; -0,04]	[0,0067; 0,0322]			
	0,30	150	101	-0,29	0,0049	0 [0; 0]	100
	[139; 161]	[90; 112]	[-0,48; -0,08]	[0,0006; 0,0141]			
0,95	0,10	131	120	-0,20	0,0526	0 [0; 0]	36,9
		[124; 139]	[112; 127]	[-0,40; -0,01]	[0,0349; 0,0683]		
	0,20	144	107	-0,23	0,0266	0 [0; 0]	99,4
	[135; 153]	[98; 116]	[-0,42; -0,03]	[0,0132; 0,0422]			
	0,30	156	95	-0,26	0,0095	0 [0; 0]	100
	[147; 167]	[84; 104]	[-0,47; -0,06]	[0,0024; 0,0208]			
<b>MA IT</b>		<b>125</b>	<b>126</b>	<b>-0,17</b>	<b>0,1026</b>	<b>0</b>	<b>---</b>
				<b>[-0,38; 0,03]</b>			

Efecto fijo (FE) para la diferencia de media (mmol/l) basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia; pi: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, pc: porcentajes adherencia en control, n<sub>1</sub> y n<sub>0</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.5</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05. † Dado que al menos un caso presentó I<sup>2</sup>>25%, se simuló con efecto aleatorio REML.

Sin embargo, al repetir las 1000 simulaciones de MA CT se observaron disminuciones de LDL estadísticamente significativas en proporciones superiores a 80%, con la sola excepción de un escenario. De hecho, no seguir la recomendación asignada en el grupo intervenido y control, con proporciones de 0.30 [1-0.70] y 0.20, respectivamente, permitió los tamaños de efectos más favorables hacia la disminución de LDL, con una mediana de -0,44 mmol/l, aun

cuando todas las estimaciones del MA CT están dentro de la banda del intervalo de confianza del resultados con MA IT (Tabla 5.8 y Figura 5.5).

**Figura 5.5.** Tamaños de efecto de MA CT para LDL según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para LDL. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,17 (-0,38; 0,03).

### 5.1.5 MA simulados para HDL

En este nuevo caso, con el MA por IT y luego de generar 1000 MA CT para los 12 escenarios planteados en este trabajo no se logró demostrar estadísticamente un cambio significativo en el tamaño de efecto del HDL asociado a la recomendación de consumir FV (Tabla 5.9).

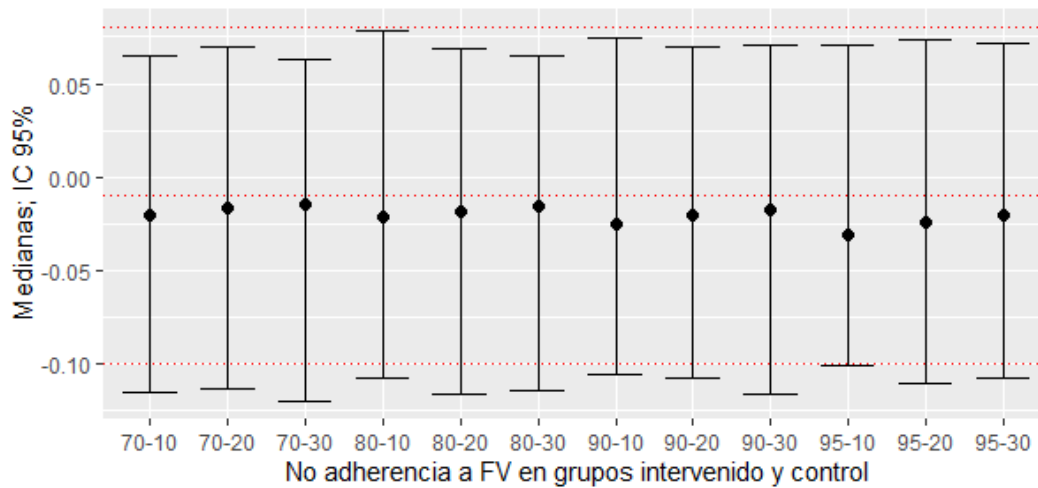
**Tabla 5.9.** MA con ECA CT de HDL deducidos con porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
<i>p<sub>i</sub></i>	<i>p<sub>c</sub></i>						
0,70	0,10	100 [89; 111]	151 [140; 162]	-0,02 [-0,11; -0,07]	0,6702 [0,6194; 0,7040]	0 [0; 0]	0
	0,20	113 [101; 125]	138 [126; 150]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,6016 [0,5146; 0,6548]	0 [0; 0]	0
	0,30	125 [112; 137]	126 [114; 139]	-0,01 [-0,12; 0,05]	0,5051 [0,3710; 0,5848]	0 [0; 0]	0
0,80	0,10	113 [102; 123]	138 [128; 149]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,7087 [0,6748; 0,7323]	0 [0; 0]	0
	0,20	125 [114; 137]	126 [114; 137]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,6562 [0,6089; 0,6942]	0 [0; 0]	0
	0,30	138 [125; 149]	113 [102; 126]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,5911 [0,5105; 0,6489]	0 [0; 0]	0
0,90	0,10	125 [117; 134]	126 [117; 134]	-0,03 [-0,11; 0,07]	0,7406 [0,7188; 0,7502]	0 [0; 0]	0
	0,20	137 [127; 147]	114 [104; 124]	-0,02 [-0,11; 0,08]	0,7030 [0,6689; 0,7299]	0 [0; 0]	0
	0,30	150 [139; 161]	101 [90; 112]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6550 [0,6019; 0,6933]	0 [0; 0]	0
0,95	0,10	131 [124; 139]	120 [112; 127]	-0,03 [-0,10; 0,08]	0,7544 [0,7377; 0,7671]	0 [0; 0]	0
	0,20	144 [135; 153]	107 [98; 116]	-0,02 [-0,10; 0,08]	0,7229 [0,6958; 0,7425]	0 [0; 0]	0
	0,30	156 [147; 167]	95 [84; 104]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6824 [0,6429; 0,7103]	0 [0; 0]	0
<b>MA IT</b>		<b>125</b>	<b>126</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,10; 0,08]</b>	<b>0,7907</b>	<b>0</b>	<b>---</b>

Efecto fijo (FE) para la diferencia de media (mmol/l) basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.5}$ ]. \*\*\*  $I^2$ : porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores  $P < 0.05$ .

La Figura 5.6 muestra que en todos los escenarios de adherencia puntuaciones CT en torno al intervalo de confianza de la estimación por IT.

**Figura 5.6.** Tamaños de efecto de MA CT para HDL según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para HDL. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,01 (-0,10; 0,08).

### 5.1.6 MA simulados para TG

Para el caso de recomendar consumir FV sobre TG, hacemos el alcance que el MA por IT de base original incluye al estudio de Maskarinec et al., 1999 (74), dudoso por no tener clara su definición en relación al diseño, por lo que fue retirado y la Tabla 5.10 muestra el MA de base y simulaciones sin él.

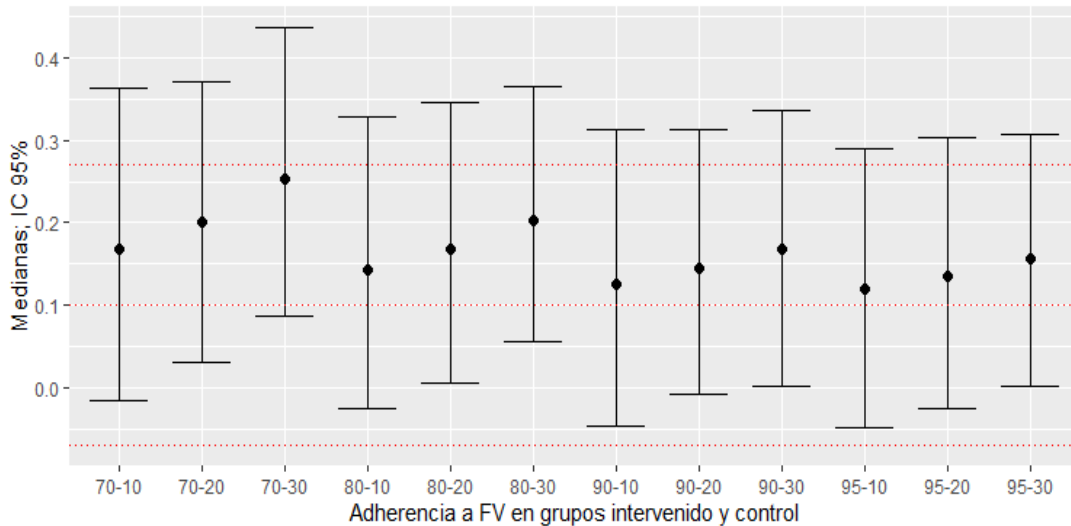
**Tabla 5.10.** MA con ECA CT de TG deducidos según porcentajes de adherencia, sin el estudio de Maskarinec et al., 1999

Adherencia		$n_1$	$n_0$	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
$p_i$	$p_c$						
0,70	0,10	100	151	0,17	0,0789	0 [0; 0]	3,9
		[89; 111]	[140; 162]	[-0,02; 0,36]	[0,0472; 0,1108]		
	0,20	113	138	0,20	0,0265	0 [0; 0]	93,9
	0,30	125	126	0,25	0,0032	0 [0;16,93]	99,7
		[112; 137]	[114; 139]	[0,08; 0,44]	[0,0002; 0,0203]		
0,80	0,10	113	138	0,14	0,1103	0 [0; 0]	0,0
		[102; 123]	[128; 149]	[-0,03; 0,33]	[0,0757; 0,1418]		
	0,20	125	126	0,17	0,0513	0 [0; 0]	46,5
	0,30	138	113	0,20	0,0130	0 [0; 0]	99,1
		[125; 149]	[102; 126]	[0,05; 0,36]	[0,0019; 0,0390]		
0,90	0,10	125	126	0,13	0,1458	0 [0; 0]	0,0
		[117;134]	[117;134]	[-0,05; 0,31]	[0,1131; 0,1750]		
	0,20	137	114	0,14	0,0849	0 [0; 0]	3,3
	0,30	150	101	0,17	0,0347	0 [0; 0]	83,4
		[139; 161]	[90; 112]	[0,001; 0,34]	[0,0090; 0,0661]		
0,95	0,10	131	120	0,12	0,1649	0 [0; 0]	0,0
		[124; 139]	[112; 127]	[-0,05; 0,29]	[0,1332; 0,1905]		
	0,20	144	107	0,13	0,1042	0 [0; 0]	0,6
	0,30	156	95	0,16	0,0494	0 [0; 0]	51,3
		[147; 167]	[84; 104]	[0,002; 0,31]	[0,0192; 0,0825]		
<b>MA IT</b>		<b>125</b>	<b>126</b>	<b>0,10</b>	<b>0,2448</b>	<b>0</b>	<b>---</b>
				<b>[-0,07; 0,27]</b>			

Efecto fijo (FE) para la diferencia de media (mmol/l) basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.75}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

En un primer momento la diferencia de media en el estudio por IT no fue estadísticamente significativa (según sus intervalos de confianza podemos establecer que su p-valor está al límite de la significación estadística). Luego, con las 1000 repeticiones de MA CT sí se logró observar nuevas estimaciones con  $p < 0,05$  y con direccionalidad hacia un incremento del TG; siendo las más frecuentes quienes representaban  $p_i = 0,70$  versus  $p_c = 0,20$  y  $0,30$ ;  $p_i = 0,80$  y  $p_c = 0,30$ ;  $p_i = 0,90$  versus  $p_c = 0,30$ ; y  $p_i = 0,95$  versus  $p_c = 0,30$  (Tabla 5.10 y Figura 5.7). Los resultados con el estudio cuestionado fueron similares (ver anexo 6, Tabla A2).

**Figura 5.7.** Tamaños de efecto de MA CT para TG según escenarios de no adherencia al consumo de FV, sin el estudio de Maskarinec et al., 1999



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para TG. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: 0,10 (-0,07; 0,27).

## 5.2 ESTUDIO B. RECOMENDACIÓN DE POMELO SOBRE PESO, CIRCUNFERENCIA DE CINTURA Y PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA CON DATOS DE ONAKPOYA ET AL., 2015, REVISIÓN WOS

Este trabajo (75) incluyó como estudios primarios a tres ECA's que fueron meta-analizados con el método de efectos fijos o aleatorios de DerSimonian y Laird (DL).

### 5.2.1 MA simulados para peso corporal

Con el método de efecto aleatorio no se observaron disminuciones estadísticamente significativas del peso corporal con la inclusión de pomelo según el MA IT (-0,38; IC 95%: -1,35; +0,59; p=0,4442); ni con las nuevas estimaciones de

MA CT. Puesto que se muestra la misma tendencia para el caso de la Tabla 5.3, el detalle de esta simulación está disponible en Anexo 6 (Tabla B1).

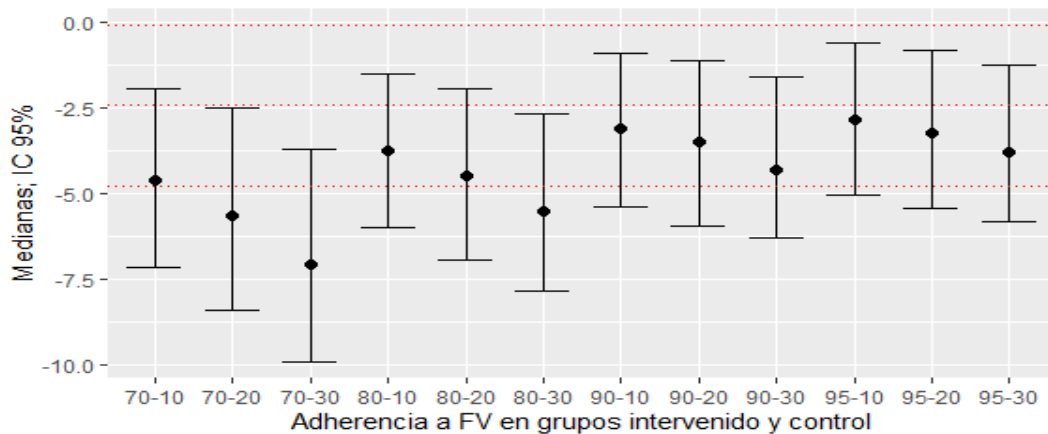
### 5.2.2 MA simulados para circunferencia de cintura

Con relación al consumo de pomelo y circunferencia de cintura, las diferencias de medias con ambos métodos no fueron estadísticamente significativas (-0,75; IC 95%: -1,69; +0,18;  $p=0,1129$  para MA IT y con valores  $p$  mayores en MA CT). El detalle está disponible en Anexo 6, Tabla B2.

### 5.2.3 MA simulados para PAS

Ahora, el estudio por IT para el PAS presentó una disminución estadísticamente significativa. El mismo resultado, e incluso más favorables, se observó con las 1000 simulaciones de MA CT para todos los escenarios evaluados (Tabla 5.11 y Figura 5.8).

**Figura 5.8.** Tamaños de efecto de MA CT para PAS con pomelo según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para PAS. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -2,43 (-4,77; -0,09).

**Tabla 5.11.** MA con ECA CT entre pomelo y PAS deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		$n_1$	$n_0$	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
$p_i$	$p_c$						
0,70	0,10	116 [108; 125]	117 [108; 125]	-4,60 [-7,14; -1,96]	0,0014 [0,0001; 0,0067]	36,59 [0,00; 63,56]	100
	0,20	124 [115; 133]	109 [100; 118]	-5,63 [-8,42; -2,48]	0,0010 [0,0000; 0,0092]	54,98 [15,39; 79,91]	100
	0,30	132 [123; 141]	101 [92; 110]	-7,09 [-9,91; -3,70]	0,0007 [0,0000; 0,0211]	71,32 [15,15; 90,71]	99,3
0,80	0,10	132 [124; 140]	101 [93; 109]	-3,74 [-5,98; -1,51]	0,0031 [0,0008; 0,0083]	16,06 [0,00; 46,49]	100
	0,20	140 [132; 147]	93 [86; 101]	-4,49 [-6,95; -1,92]	0,0022 [0,0002; 0,0083]	35,53 [0,00; 63,40]	100
	0,30	147 [139; 155]	86 [78; 94]	-5,50 [-7,85; -2,68]	0,0015 [0,0000; 0,0107]	52,47 [7,54; 79,65]	100
0,90	0,10	148 [141; 153]	85 [80; 92]	-3,09 [-5,40; -0,99]	0,0081 [0,0042; 0,0132]	0,00 [0,00; 18,81]	100
	0,20	154 [147; 160]	79 [73; 86]	-3,48 [-5,96; -1,14]	0,0051 [0,0018; 0,0110]	6,81 [0,00; 36,37]	100
	0,30	163 [156; 169]	70 [64; 77]	-4,30 [-6,32; -1,59]	0,0034 [0,0004; 0,0107]	28,41 [0,00; 59,20]	100
0,95	0,10	155 [150; 160]	78 [73; 83]	-2,86 [-5,03; -0,58]	0,0153 [0,0088; 0,0217]	0,00 [0,00; 0,00]	100
	0,20	163 [158; 168]	70 [65; 75]	-3,22 [-5,43; -0,82]	0,0080 [0,0039; 0,0136]	0,00 [0,00; 20,93]	100
	0,30	171 [165; 176]	62 [57; 68]	-3,78 [-5,84; -1,24]	0,0050 [0,0012; 0,0130]	13,08 [0,00; 43,24]	100
<b>MA IT</b>		<b>155</b>	<b>78</b>	<b>-2,43</b> [-4,77; -0,09]	<b>0,0419</b>	<b>0</b>	<b>---</b>

Efecto aleatorio (REML) para la diferencia de media (mmHg) basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.75}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. El estudio de base se aplicó con efecto fijo, por presentar I<sup>2</sup>=0%. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

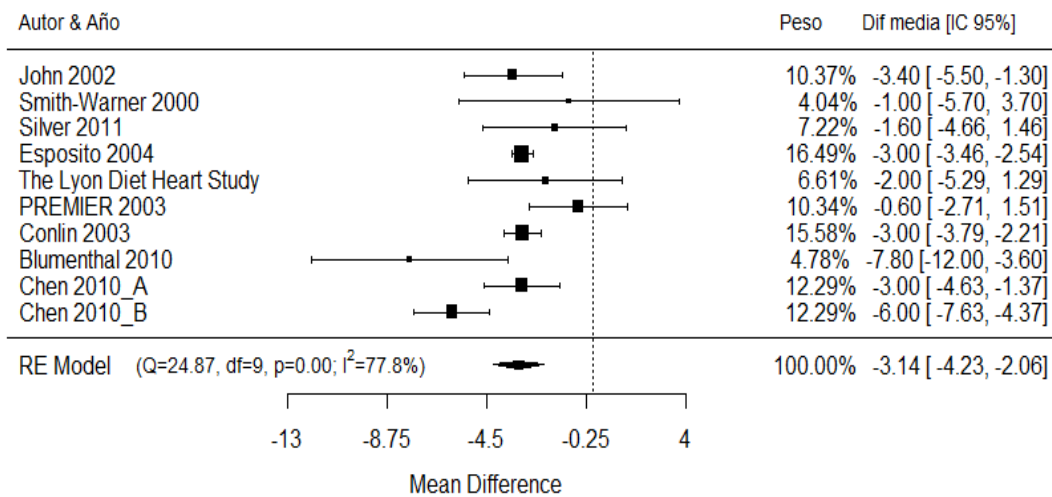
## 5.3 ESTUDIO C. RECOMBINACIÓN DE ESTUDIOS

Si bien aquí esperamos observar una mayor heterogeneidad, debido a que las intervenciones son algo diferentes, este escenario es útil para estudiar cómo funcionan nuestras ecuaciones cuando hay porcentajes de heterogeneidad importantes en MA, situación que también se observa en la realidad.

## 5.3.1 MA simulados de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS

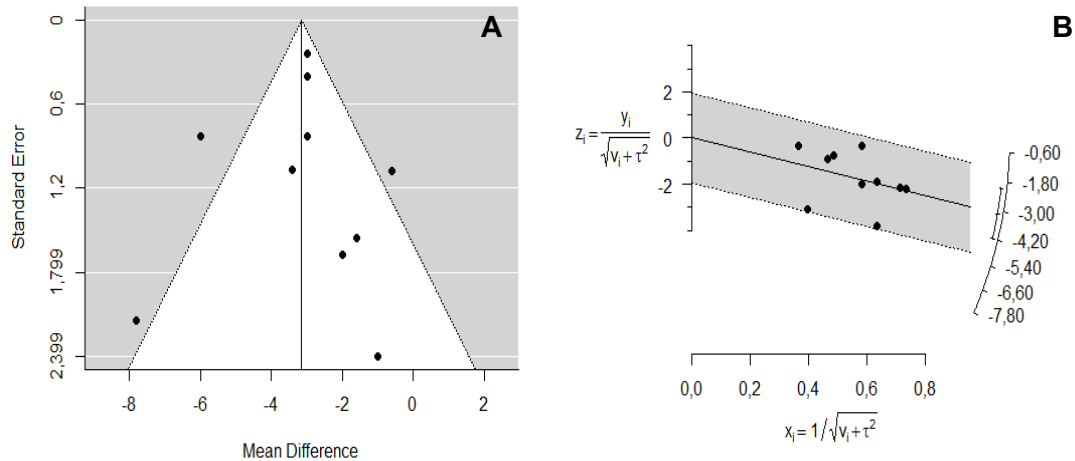
La Figura 5.9 señala que con los  $k=10$  estudios que plantearon intervenciones dietéticas cardioprotectoras que incluyeron aumento de FV con diferentes intervenciones disminuye significativamente la media de PAS (-3,14 en mmHg; IC 95%: -4,23; -2,06 mmHg) y con alta heterogeneidad ( $Q=24,87$ ;  $p=0,0031$ ;  $\tau^2=1,79$  [IC 95%: 0,33; 13,45], e  $I^2=77,85\%$  [IC 95%: 38,89; 96,34%]).

**Figura 5.9.** Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS



Diferencia de media (post-pre en grupos intervenido y control), con método de efectos aleatorio REML

**Figura 5.10.** Funnel plot y gráfico radial del metanálisis entre intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS



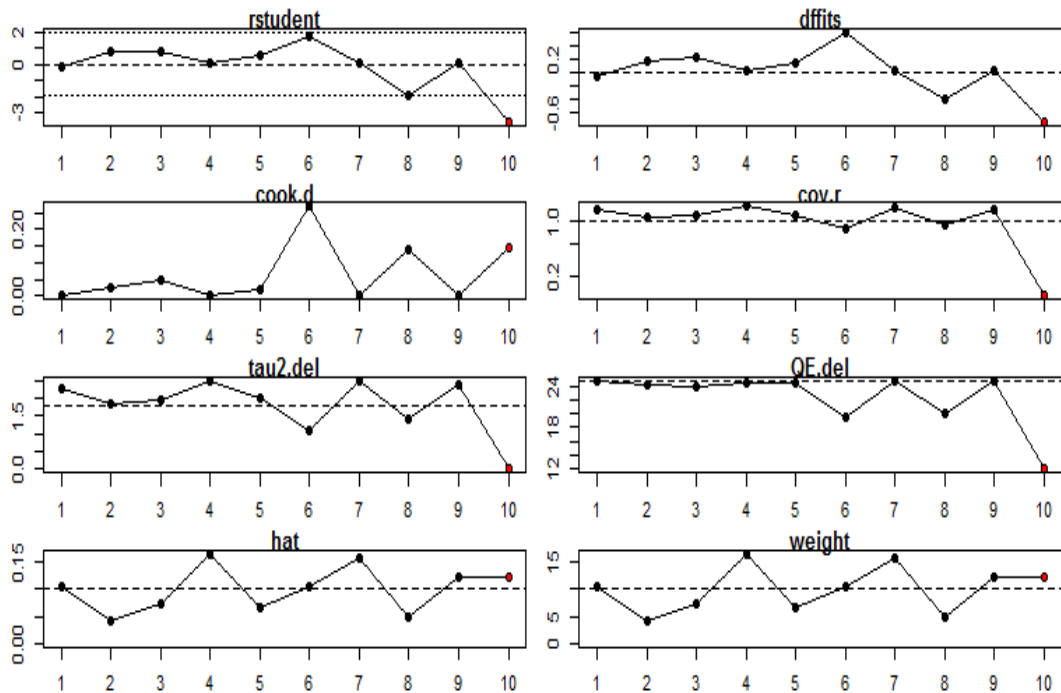
A: Funnel plot que evalúa riesgo de sesgo; B: gráfico radial de Galbraith que evalúa nivel de heterogeneidad de los 10 estudios que participaron en el MA.

En relación al sesgo de publicación (Figura 5.10A) se observa que hay tres estudios que están fuera de la zona de intervalo de confianza del 95%, sin embargo se observan puntos equilibrados a ambos lados del diagrama.

De hecho, el coeficiente de asimetría no fue estadísticamente significativo (Kendall = 0,0899,  $p = 0,7194$ ) y según el test de Rosenthal Approach estima que con 612 estudios de efecto nulo se necesitarían para que el MA arroje un tamaño de efecto global no estadísticamente significativo, por lo cual sería improbable que existiese esa cantidad de estudios que no hayan sido recogidos.

Por otro lado, la alta heterogeneidad de los estudios incluidos en este MA es representada en Figura 5.10B donde muestra a dos estudios primarios cuyas precisiones para su efecto estandarizado se alejan de la línea de regresión ajustada y que rozan el intervalo de confianza inferior.

**Figura 5.11.** Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS



**rstudent:** residuos estandarizados; **dffits:** diferencia de ajustes al excluir un estudio con el modelo completo, **cook.d:** distancias de Cook, **cov.r:** ratio de las covarianzas, **tau2.del:** tau<sup>2</sup> al excluir un estudio, **QE.del:** Prueba Q de heterogeneidad al excluir un estudio, **hat:** elementos diagonales de la matriz, **weight:** pesos de los estudios

En relación al grado de influencia que ejerció cada uno de los 10 estudios sobre la diferencia de media del MA, con las pruebas presentadas en la Figura 5.11 se logra observar que el décimo estudio marcado con el punto de color rojo (Chen 2010\_B: intervención con dieta DASH), es quien causa mayores cambios, bajando el estadístico Q de heterogeneidad (QE.del) y coeficiente  $\tau^2$  (tau2.del) si se le eliminaría del MA. Ahora, no fue eliminado este estudio para que intente representar los distintos resultados que pueden llegar estudios de intervención nutricional.

Dado que en esta oportunidad se incluyó a 10 estudios primarios con intervenciones dietéticas cardioprotectoras que incluyeron el incremento de FV (recomendación o haber administrado los alimentos) bajo el contexto de otra intervención, se aplicaron MA con modelo de efectos mixtos con el propósito de

estudiar la potencial modificación de: a) semanas de duración de la intervención y b) tipo de intervención aplicada, sobre la diferencia de media; ambas por separado, ya que la cantidad de estudios limita la potencia del análisis.

**Tabla 5.12.** Modelo crudo y meta-regresiones entre intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS

Modelo	Estimador	Estimador	z	p-valor	IC 95%	I <sup>2</sup> (%)
Modelo 1*	Intercepto	-3,14	-5,69	<0,0001	-4,23; -2,06	77,85
Modelo 2†	Intercepto	-3,55	-4,37	<0,0001	-5,15; -1,96	68,52
	Semanas	0,01	0,68	0,4993	-0,02; 0,05	
Modelo 3‡	Intercepto	-2,53	-2,33	0,0198	-4,66; -0,40	69,67
	DM   FV	-0,13	-0,08	0,9388	-3,57; 3,30	
	DASH   FV	-1,36	-0,93	0,3541	-4,34; 1,52	

\* Modelo crudo

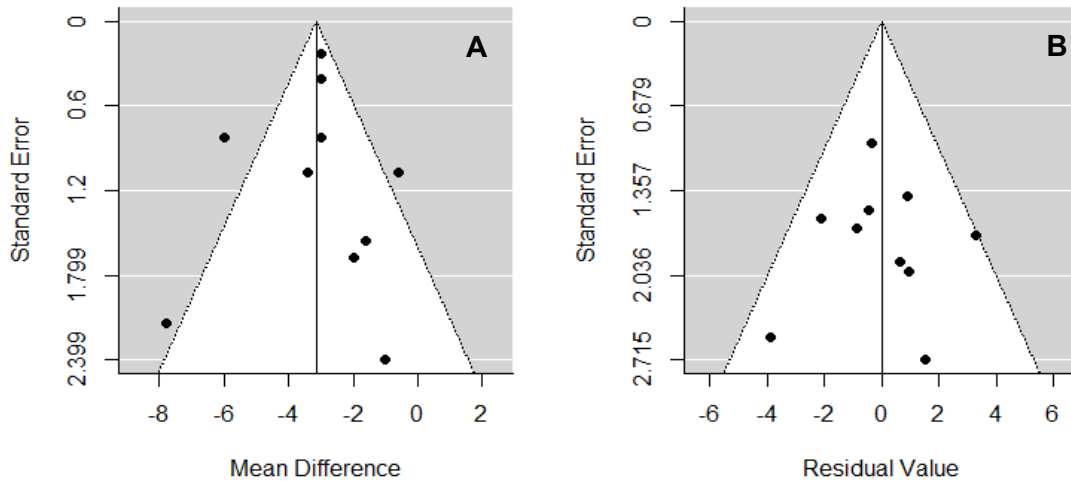
† Se incluye la duración, en semanas, de las intervenciones de los estudios primarios

‡ Se incluye el tipo de intervención que utilizaron los estudios primarios, dejando como grupo de referencia estudios que implementaron sólo intervenir con FV. DM: dieta mediterránea, DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension. FV: estudios que incluyeron sólo a FV (referencia)

Ahora, con las dos variables señaladas anteriormente, las meta-regresiones presentadas en Tabla 5.12 no muestran injerencia estadísticamente significativa, por lo cual la heterogeneidad se debe a otros factores no estudiados aquí. Sin perjuicio de lo anterior, se decidió simular con datos de la meta-regresión del modelo tres que incluye a tipo de intervención aplicada, que si bien no fue un moderador estadísticamente significativo, el intervalo de confianza superior de la diferencia de media de PAS quedó cercano al valor nulo.

Además, al estudiar el potencial sesgo de publicación el Funnel plot con el MA de efecto aleatorio de la Figura 5.12A presenta a tres estudios fuera de la zona de intervalo de confianza del 95%, aun cuando existe una disposición equilibrada de los estudios en ambos lados del gráfico. Ahora, con la meta-regresión del modelo 3 el riesgo de sesgo de publicación (Figura 5.12B presenta a todos los estudios dentro de la zona de intervalo de confianza del 95%, con un coeficiente de asimetría tau=0.0899 (p=0.7194).

**Figura 5.12.** Funnel plot de los MA de efectos aleatorios y mixtos intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV y PAS



Funnel plot con el MA generado por REML; Kendall =0.0899,  $p= 0.7194$  (A) y por la meta-regresión aplicado del modelo 3; Kendall =0.0899,  $p=0.7194$  (B) con los 10 estudios que configuraron el MA entre combinación de intervenciones para aumentar ingesta de FV

Es así como la Tabla 5.13 se observan disminuciones significativas por cada escenario de adherencia evaluado, pero no en todas las 1000 simulaciones, con valores de  $I^2$  muy altas.

**Tabla 5.13.** Impacto de diferentes escenarios de adherencia a intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAS con el modelo 3 de la meta-regresión

Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 ^
p <sub>i</sub>	p <sub>c</sub>						
0,70	0,10	1114	1652	-3,95	0,0360	91,92	75,4
		[1058; 1172]	[1594; 1708]	[-7,50; -0,13]	[0,0124; 0,0974]	[88,22; 95,19]	
	0,20	1249	1517	-4,70	0,0400	94,96	63,8
		[1179; 1315]	[1451; 1587]	[-9,23; -0,33]	[0,0105; 0,1204]	[91,81; 97,45]	
	0,30	1389	1377	-5,82	0,0473	96,91	52,2
		[1322; 1454]	[1312; 1444]	[-12,12; -0,20]	[0,0069; 0,1723]	[94,00; 98,39]	
0,80	0,10	1254	1512	-3,43	0,0313	89,46	89,2
		[1197; 1308]	[1458; 1569]	[-6,59; -0,26]	[0,0131; 0,0657]	[86,12; 92,49]	
	0,20	1390	1376	-3,96	0,0357	92,97	76,5
		[1334; 1450]	[1316; 1432]	[-7,75; -0,34]	[0,0120; 0,0944]	[89,47; 95,75]	
	0,30	1529	1237	-4,70	0,0402	94,82	63,4
		[1465; 1595]	[1171; 1301]	[-9,08; -0,15]	[0,0112; 0,1223]	[92,12; 97,21]	
0,90	0,10	1395	1371	-3,04	0,0264	85,33	97,6
		[1351; 1436]	[1330; 1415]	[-5,63; -0,37]	[0,0135; 0,0498]	[82,25; 88,68]	
	0,20	1530	1236	-3,43	0,0311	90,08	87,2
		[1475; 1583]	[1183; 1291]	[-6,48; -0,19]	[0,0123; 0,0675]	[86,61; 93,25]	
	0,30	1668	1098	-3,96	0,0348	92,59	75,8
		[1609; 1724]	[1042; 1157]	[-7,82; -0,19]	[0,0121; 0,1040]	[89,01; 95,49]	
0,95	0,10	1463	1303	-2,90	0,0241	82,44	99,6
		[1425; 1502]	[1264; 1341]	[-5,52; -0,33]	[0,0136; 0,0435]	[79,25; 85,86]	
	0,20	1600	1166	-3,24	0,0277	87,93	94,8
		[1552; 1650]	[1116; 1214]	[-5,97; -0,39]	[0,0130; 0,0586]	[84,09; 91,49]	
	0,30	1740	1026	-3,68	0,0337	90,98	82,6
		[1687; 1790]	[976; 1079]	[-6,74; -0,27]	[0,0131; 0,0777]	[87,50; 93,99]	
<b>MA IT</b>		<b>1406</b>	<b>1380</b>	<b>-2,53 [-4,66; -0,40]</b>	<b>0,0198</b>	<b>69,67</b>	<b>---</b>

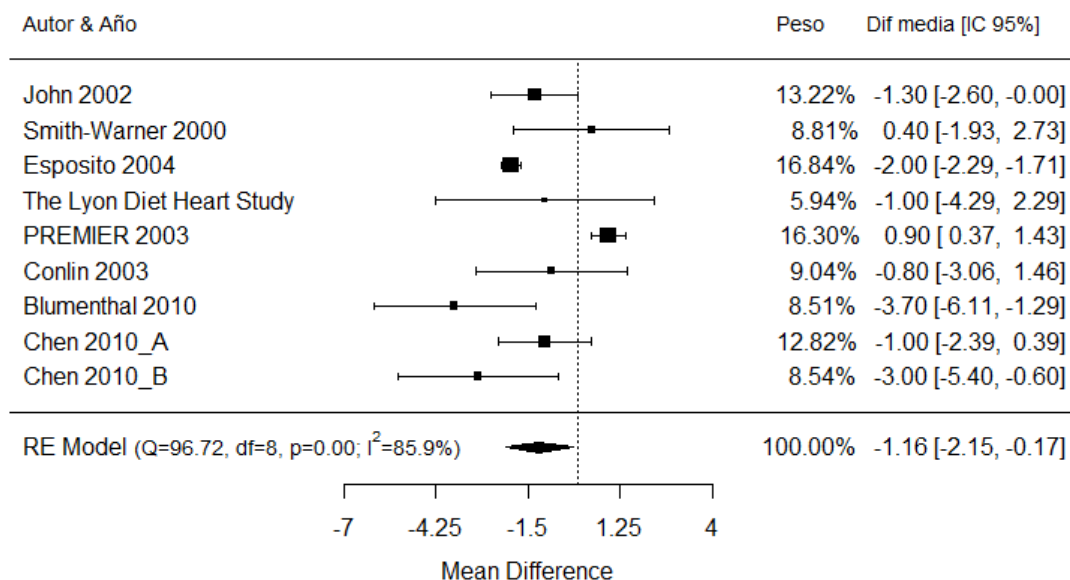
Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmHg), basado en m<sub>1</sub> – m<sub>0</sub> deducidos con distintos porcentajes de adherencia; p<sub>i</sub>: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, p<sub>c</sub>: porcentajes adherencia en control, n<sub>1</sub> y n<sub>0</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.75</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

La figura que representan los valores CT e IT y la significación estadística de sus diferencias para cada escenario de adherencia está disponible en anexo 6, Figura C1.

### 5.3.2 MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAD

El MA de los  $k=9$  estudios que evaluaron intervenciones dietéticas cardioprotectoras que incluyeron aumentar el consumo de FV (Figura 5.13), disminuyó significativamente la media de PAD (-1,16 mmHg; IC 95% = [-2,15; -0,17],  $p$ -valor=0,0222).

**Figura 5.13.** Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAD



Diferencia de media (post-pre en grupos intervenido y control), con método de efectos aleatorio REML

No se observa sesgo de publicación (en anexo 6, Figura C2A) cuyo coeficiente de asimetría fue Kendall= -0,11 y con  $p=0,7614$ . El grado de heterogeneidad entre los estudios involucrados fue alto, con valores de  $Q=96,71$  ( $p<0,0001$ ),  $\tau^2=1,50$  (IC 95%: 0,38; 6,94) y con una  $I^2=85,92\%$  (IC95%: 61,00; 96,58%), donde se observa en anexo 6 (Figura C2B) que los estudios se alejan de la línea de ajuste del MA. Ahora, se encontró que el estudio de Chen 2010\_B (intervención

con dieta DASH) influye de manera importante sobre los residuos, en el ajuste del modelo y heterogeneidad (detalle disponible en anexo 6, Figura C3).

**Tabla 5.14.** MA de ECA CT con intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre PAD deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
<i>P<sub>i</sub></i>	<i>P<sub>c</sub></i>						
0,70	0,10	1075	1606	-1,92	0,0413	91,42	90,4
		[1017; 1130]	[1551; 1664]	[-3,53; -0,14]	[0,0040 0,0548]	[81,23; 93,69]	
	0,20	1208	1474	-2,56	0,0118	97,50	100
		[1144; 1268]	[1413; 1537]	[-4,17; -0,64]	[0,0066 0,0223]	[96,14; 98,65]	
	0,30	1340	1341	-3,26	0,0113	98,13	99,8
		[1270; 1410]	[1271; 1411]	[-5,40; -0,72]	[0,0048 0,0289]	[96,86; 99,14]	
0,80	0,10	1208	1473	-1,76	0,0138	95,14	100
		[1153; 1260]	[1421; 1528]	[-3,12; -0,24]	[0,0101 0,0197]	[93,89; 96,33]	
	0,20	1341	1340	-2,09	0,0125	96,65	100
		[1283; 1400]	[1281; 1398]	[-3,78; -0,45]	[0,0078 0,0196]	[95,18; 98,00]	
	0,30	1474	1208	-2,54	0,0117	97,45	100
		[1406; 1536]	[1145; 1275]	[-4,44; -0,55]	[0,0065 0,0218]	[96,04; 98,71]	
0,90	0,10	1341	1340	-1,51	0,0156	92,89	100
		[1296; 1385]	[1296; 1385]	[-2,76; -0,33]	[0,0124 0,0201]	[91,53; 94,22]	
	0,20	1474	1207	-1,76	0,0139	95,12	100
		[1422; 1524]	[1157; 1259]	[-3,26; -0,39]	[0,0102 0,0199]	[93,82; 96,37]	
	0,30	1606	1075	-2,08	0,0129	96,12	100
		[1548; 1663]	[1018; 1133]	[-3,62; -0,44]	[0,0083 0,0199]	[94,66; 97,60]	
0,95	0,10	1405	1276	-1,41	0,0169	91,29	100
		[1370; 1443]	[1238; 1311]	[-2,54; -0,21]	[0,0140 0,0207]	[90,11; 92,65]	
	0,20	1540	1141	-1,62	0,0148	93,78	100
		[1495; 1588]	[1093; 1186]	[-2,96; -0,32]	[0,0114 0,0200]	[92,60; 95,01]	
	0,30	1674	1007	-1,90	0,0134	95,04	100
		[1623; 1723]	[958; 1058]	[-3,47; -0,38]	[0,0095 0,0199]	[93,43; 96,77]	
<b>MA</b>	<b>IT</b>	<b>1340</b>	<b>1341</b>	<b>-1,16</b>	<b>0,0222</b>	<b>85,92</b>	<b>---</b>
				<b>[-2,15; -0,17]</b>			

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmHg), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.75}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

Al obtener los MA CT con los 9 ECA por IT en diferentes escenarios de adherencia a la intervención asignada, (Tabla 5.14), la disminución de PAD se hizo aún más evidente y estadísticamente significativa, excepto en el primer escenario ( $p_i=0,70$  y  $p_c=0,10$ ). En anexo 6 (Figura C4) se muestra las

comparaciones CT versus IT con todos los escenarios de adherencia, con diferencias estadísticamente significativas.

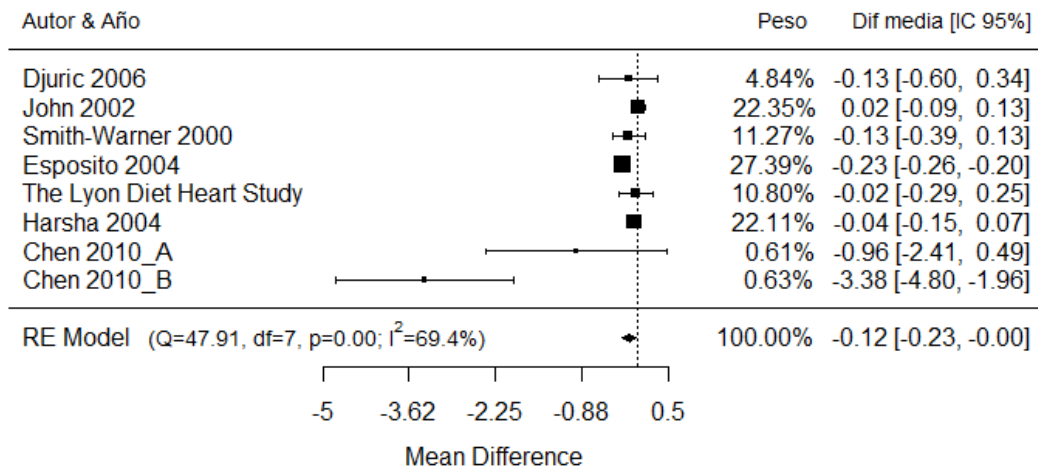
### 5.3.3 MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre COL-T

Con relación al MA de Col-T (Figura 5.13), la inclusión de intervenciones dietéticas cardioprotectoras que incluían aumentar la ingesta de FV disminuye su concentración a  $-0,12$  mmol/l (IC 95% =  $[-0,23; -0,004]$ , p-valor=0.0424) basado en  $k=8$  estudios con IT, cuyo grado de heterogeneidad fue alto, con prueba  $Q= 47,90$  ( $p<0,0001$ ),  $\tau^2=0,012$  (IC 95%: 0,16; 5,17) y con  $I^2=69,41\%$ , con lo cual se justifica el método de efecto aleatorio REML.

El sesgo de publicación no fue estadísticamente significativo (Kendall= $-0,3571$ ;  $p=0,2751$ ), pero con el reducido número de estudios primarios involucrados en este análisis la potencia de este coeficiente baja y por tanto es posible que no detecte el sesgo de publicación, se observa un desequilibrio en los estudios a ambos costados del Funnel plot (anexo 6, Figura C5A). El gráfico radial señala que siete de los ocho estudios están a lo largo de la línea de ajuste del modelo y dentro de la banda del intervalo de confianza de la estimación del modelo (anexo 6, Figura C5B), por cuanto explica la heterogeneidad de los estudios incluidos en este MA.

En el análisis que muestra la Figura C6 del anexo 6, se encontró a cinco estudios que ejercieron algún grado importante de influencia sobre el resultado global de este MA. Es así que los estudios de Djuric 2006 (sólo FV), John 2002 (sólo FV), Smith-Warner 2000 (sólo FV), The Lyon Diet Heart Study (dieta mediterránea) y Harsha 2004 (dieta DASH), una vez excluidos provocan cambios significativos en el ajuste del modelo. En el caso de excluir el estudio Esposito 2004 (dieta mediterránea) causa cambio sobre los residuos y heterogeneidad residual.

**Figura 5.14.** Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre Col-T



Diferencia de media (post-pre en grupos intervenido y control), con método de efectos aleatorio REML

Al simular los 1000 MA CT en cada escenario de adherencia a la intervención asignada, se observaron diferencias de medias no estadísticamente significativa en ninguna de los escenarios, así como un aumento de los valores de I<sup>2</sup> (Tabla 5.15).

**Tabla 5.15.** MA de ECA CT con intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre Col-T deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>i</sub>	n <sub>o</sub>	Diferencia *	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
p <sub>i</sub>	p <sub>c</sub>						
0,70	0,10	975 [917; 1027]	1455 [1403; 1513]	-0,94 [-2,12; 0,33]	0,1428 [0,1194; 0,1678]	99,81 [99,72; 99,89]	0
	0,20	1095 [1034; 1156]	1335 [1274; 1396]	-1,16 [-2,51; 0,28]	0,1413 [0,1118; 0,1753]	99,87 [99,78; 99,94]	0
	0,30	1218 [1153; 1285]	1212 [1145; 1277]	-1,49 [-3,03; 1,33]	0,1388 [0,1007; 0,1884]	99,91 [99,82; 99,96]	0
0,80	0,10	1097 [1051; 1145]	1333 [1285; 1379]	-0,76 [-1,73; 0,20]	0,1431 [0,1271; 0,1645]	99,73 [99,62; 99,83]	0
	0,20	1219 [1162; 1268]	1211 [1162; 1268]	-0,92 [-2,00; 0,18]	0,1416 [0,1210; 0,1692]	99,82 [99,72; 99,90]	0
	0,30	1339 [1282; 1396]	1091 [1034; 467]	-1,15 [-2,56; 0,41]	0,1409 [0,1115; 0,1758]	99,87 [99,79; 99,93]	0
0,90	0,10	1218 [1178; 1261]	1212 [1169; 1252]	-0,62 [-1,51; 0,22]	0,1444 [0,1311; 0,1592]	99,60 [99,44; 99,73]	0
	0,20	1339 [1291; 1384]	1091 [1046; 1139]	-0,75 [-1,63; 0,27]	0,1436 [0,1269; 0,1651]	99,73 [99,60; 99,83]	0
	0,30	1461 [1407; 1512]	969 [918; 1023]	-0,92 [-1,94; 0,35]	0,1425 [0,1214; 0,1666]	99,81 [99,70; 99,88]	0
0,95	0,10	1279 [1242; 1317]	1151 [1113; 1188]	-0,55 [-1,22; -0,22]	0,1448 [0,1339; 0,1577]	99,49 [99,31; 99,65]	0
	0,20	1400 [1356; 1443]	1030 [987; 1074]	-0,67 [-1,52; 0,24]	0,1438 [0,1312; 0,1610]	99,66 [99,53; 99,77]	0
	0,30	1520 [1472; 1568]	910 [862; 391]	-0,82 [-1,77; -0,24]	0,1429 [0,1251; 0,1649]	99,75 [99,62; 99,85]	0
<b>MA IT</b>		<b>1219</b>	<b>1211</b>	<b>-0,12 [-0,23; -0,004]</b>	<b>0,0424</b>	<b>69,41</b>	<b>---</b>

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia; p<sub>i</sub>: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, p<sub>c</sub>: porcentajes adherencia en control, n<sub>i</sub> y n<sub>o</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.5</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05

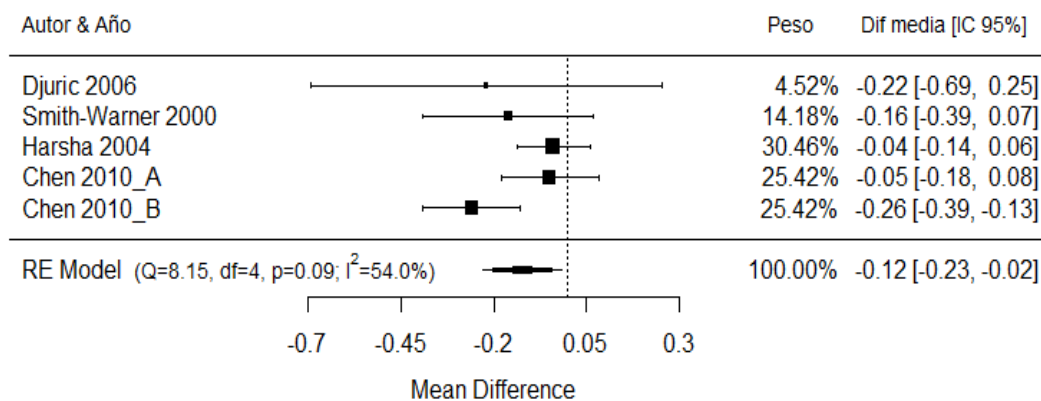
La Figura C7 (anexo 6) muestra la comparación de ambas estimaciones y sus diferencias estadísticamente entre la estimación IT con todas las observadas CT.

### 5.3.4 MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre LDL

En el MA de estudios que evaluaron LDL (Figura 5.15), se encontró una disminución de su concentración a -0,12 mmol/l (IC 95% = [-0,23; -0,02], p-

valor=0,0235). La homogeneidad de los estudios fue valorado con la prueba  $Q=8,15$  ( $p=0,0862$ ),  $\tau^2=0,007$  IC 95%: 0,000; 0,071) e  $I^2=54,03$  (IC 95%: 0,00; 92,13). Dado que los escasos estudios incorporados en este nuevo MA generan amplios intervalos de confianza y con un estadístico Q de baja potencia se prefirió aplicar el método de efectos aleatorios (REML). En el anexo 6, Figuras C8 y C9 se presenta el análisis de sesgos del MA.

**Figura 5.15.** Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre LDL



Diferencia de media (post-pre en grupos intervenido y control), con método de efectos aleatorio REML

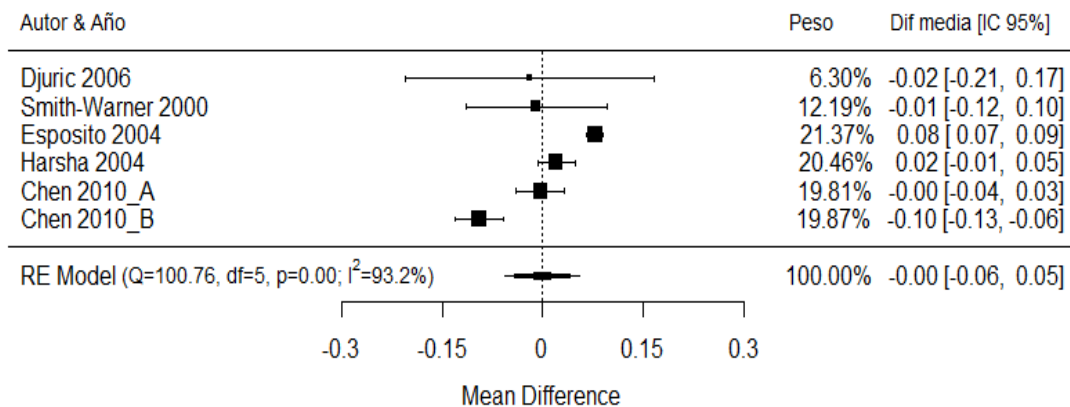
Las 1000 simulaciones de MA CT en los diferentes escenarios de adherencia a la intervención asignada, muestran diferencias de medias aún más favorables hacia disminución de su concentración y con valores p estadísticamente significativos para la totalidad de simulaciones y en todos los escenarios de adherencia, aun cuando los valores de  $I^2$  hayan aumentado comparado con el MA de base.

Este resultado presenta la misma tendencia del Estudio B, expresado en Tabla 5.9 (pomelo y PAS), el detalle de los resultados está disponible en anexo 6, Tabla C1. Las figuras donde muestran las comparaciones entre la estimación por IT y CT están en anexo 6, Figura C10.

### 5.3.5 MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre HDL

Con 6 estudios se estimó un MA por IT para evaluar las intervenciones dietéticas cardioprotectoras sobre HDL, no encontrándose una diferencia de medias estadísticamente significativa (0,00; IC = [95%: -0,06; 0,05], p-valor=0,9635) mmol/l. Los estudios ingresados a este MA presentaron una fuerte heterogeneidad (Figura 5.16). La evaluación de sesgo de publicación, nivel de heterogeneidad y grado de influencia de los estudios involucrados están disponibles en anexo 6 (Figura C11 y Figura C12).

**Figura 5.16.** Forest plot de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre HDL



Diferencia de media (post-pre en grupos intervenido y control), con método de efectos aleatorio REML

Los resultados de las 1000 simulaciones de MA con CT están en la Tabla 5.16. En ella se observa que no hubo diferencia de medias estadísticamente significativa en ningún escenario, con valores de heterogeneidad igualmente altos que el MA por IT. En la figura C13 del anexo 6 se comparan las estimaciones CT con IT.

**Tabla 5.16.** MA de ECA CT con intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre HDL deducidos según porcentajes de adherencia

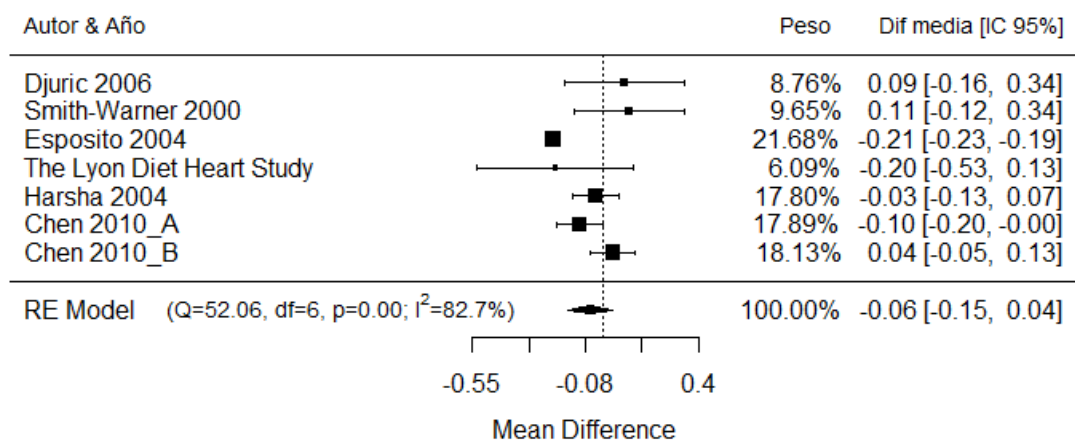
Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
<i>p<sub>i</sub></i>	<i>p<sub>c</sub></i>						
0,70	0,10	561 [529 593]	840 [808; 872]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,9075 [0,7817; 0,9953]	97,35 [96,86; 98,01]	0
	0,20	632 [592 668]	769 [733; 809]	-0,01 [-0,12; 0,09]	0,8829 [0,7116; 0,9946]	97,96 [97,44; 98,71]	0
	0,30	703 [662 743]	698 [658; 739]	-0,01 [-0,14; 0,10]	0,8562 [0,6420; 0,9911]	98,55 [97,94; 99,05]	0
0,80	0,10	632 [601 662]	770 [739; 800]	0,004 [-0,08; 0,07]	0,9240 [0,8241; 0,9957]	96,70 [96,04; 97,33]	0
	0,20	703 [667 734]	698 [667; 734]	-0,01 [-0,09 0,08]	0,9000 [0,7605; 0,9938]	97,40 [96,78; 98,05]	0
	0,30	772 [735 808]	629 [593; 666]	-0,01 [-0,11 0,09]	0,8804 [0,7158; 0,9930]	97,99 [97,32; 98,52]	0
0,90	0,10	703 [677 730]	698 [671; 724]	0,003 [-0,07 0,06]	0,9358 [0,8612; 0,9953]	95,65 [95,09; 96,26]	0
	0,20	774 [742 806]	627 [595; 659]	0,004 [-0,08 0,08]	0,9134 [0,8112; 0,9945]	96,42 [95,85; 97,11]	0
	0,30	844 [811 876]	557 [525; 590]	-0,01 [-0,09 0,00]	0,8936 [0,7650; 0,9940]	97,09 [96,39; 97,90]	0
0,95	0,10	738 [715 760]	662 [641; 686]	0,002 [-0,07 0,06]	0,9406 [0,8745; 0,9948]	95,14 [94,67; 95,70]	0
	0,20	809 [779 837]	592 [564; 622]	0,003 [-0,07 0,07]	0,9248 [0,8364; 0,9940]	95,91 [95,36; 96,60]	0
	0,30	879 [846 910]	522 [491; 555]	0,005 [-0,09 0,07]	0,9059 [0,7930; 0,9942]	96,56 [95,89; 97,37]	0
<b>MA IT</b>		<b>704</b>	<b>697</b>	<b>-0,0013</b> [-0,057; 0,054]	<b>0,9635</b>	<b>93,17</b>	<b>---</b>

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes de adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.5}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

### 5.3.6 MA simulados de combinación de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre TG

Por último, la Figura 5.17 muestra en el MA por IT de siete estudios que no se logró una disminución estadísticamente significativa en la concentración de TG, cuyo valor global fue de  $-0,06$  mmol/l (IC 95% =  $[-0,15; 0,04]$ ,  $p$ -valor= $0,2595$ ); con bastante heterogeneidad entre estudios, por lo cual se aplicó el método de efecto aleatorio REML. El estudio del sesgo de publicación y heterogeneidad, más el grado de influencia están disponibles en anexo 4 (Figura C14 y Figura C15).

**Figura 5.17.** Forest plot de intervenciones cardioprotectoras que incluyen FV sobre TG



Diferencia de media (post-pre en grupos intervenido y control), con método de efectos aleatorio REML

Las 1000 diferencias de media de los MA CT simulados en cada escenario de adherencia no lograron ser estadísticamente significativas para ninguno de los escenarios, cuyos valores  $p$  fueron aún más grandes que el obtenido con el MA por IT. Dado que estos resultados son similares al ejercicio de evaluar intervenciones que incluyen aumentar el consumo de FV sobre HDL (Tabla 5.16), los resultados de esta simulación está en el anexo 4, Tabla C2. La comparación gráfica de las estimaciones CT con sus doce escenarios y la versión por IT está disponible en el anexo 6, Figura C16.



## **VI - DISCUSIÓN**



## VI - DISCUSIÓN

Los MA han sido primordiales para la toma de decisiones en salud, sobre todo cuando se basan en ECA. La falta de adherencia a los grupos asignados es un tema que repercute tanto en la interpretación individual de los ECA como en la conclusión final del MA. Este estudio de perfil metodológico presenta un nuevo método estadístico para compensar potenciales sesgos por falta de adherencia en MA de ECA cuando sus datos son reportados solamente por IT. Se propone repetir el análisis bajo diferentes escenarios hipotéticos de no adherencia para obtener estimaciones del MA por CT en cada uno. Se obtuvieron resultados con una serie de ejemplos ilustrativos obtenidos del ámbito nutricional, donde es común encontrarse con sujetos que pueden no seguir la intervención asignada y cruzan al grupo control y viceversa.

El punto de partida de este estudio es asumir que la falta de adherencia al tratamiento asignado es un problema común (78), que existe en estudios pragmáticos (por tanto, este estudio no evalúa factores asociados). Independiente de las causas que la explican, en nuestro estudio abarcamos un abanico de escenarios lo más realista posible (adherencia en grupo intervenido: 95%, 90%, 80% y 70%, versus adherencia en grupo control: 90%, 80% y 70%), considerando que la intervención estudiada es considerada como beneficiosa por la abundante evidencia de todo tipo que la vincula.

Es así como el punto central de esta tesis fue analizar si los efectos estimados en MA con este nuevo método estadístico que incorpora porcentajes de falta de adherencia se diferencian de los efectos estimados con los MA que no asumen faltas de adherencia (como los populares por IT). Así podremos evaluar si la falta de adherencia puede ser un problema importante (independiente de los factores que la causen).

## 6.1 PRINCIPALES RESULTADOS

Con 1000 simulaciones deducidas CT, se lograron visualizar los siguientes fenómenos.

**6.1.1 Simulaciones cuando los tamaños de efecto por IT son significativamente distintos del nulo:** Con el nuevo MA por CT observamos una reducción de PAS mayor que en los MA publicados por IT en todos los escenarios de simulación, tanto para las intervenciones de incremento de FV (Tabla 5.5), como para la intervención con pomelo (Tabla 5.11). Y se observa algo similar en los estudios recombinados sobre LDL (anexo 6, Tabla C1). Se observó en general que a medida los porcentajes de adherencia al sus respectivos tratamientos en el grupo intervenido disminuían, los rangos de los intervalos de confianza eran mayores.

**6.1.2 Simulaciones con tamaños de efecto por IT cercanos al nulo:** en PAD no cambiaron los estimadores CT con ningún escenario de adherencia y se mantuvieron en torno al valor del MA original, mientras que los valores de  $I^2$  aumentaron de 36,02% (análisis IT) a alrededor del 75% con los datos simulados (Tabla 5.6). Similares resultados fueron obtenidos para el ejercicio de intervención con pomelo sobre el peso corporal (anexo 6, Tabla B1). En este caso, el intervalo de confianza de datos por IT está un tanto orientado hacia la izquierda del valor de nulidad, pero esta tendencia no fue suficiente para que los resultados CT sean estadísticamente significativos. Este fenómeno también es observado con la variable circunferencia de cintura (anexo 6, Tabla B2).

En Col-T también se observaron tamaños de efecto prácticamente cero y con intervalos de confianza compensados a ambos lados del valor nulo, tanto con datos CT como por IT. En el único escenario que resultaron simulaciones significativas con una frecuencia superior al 50% fue cuando  $p_i=0,70$  y  $p_c=0,30$  (Tabla 5.7).

En la variable HDL se encontró un escenario similar al reportado para PAD, con la novedad que aquí que no se observaron incrementos de

$I^2$  con valores CT. Los intervalos de confianza de la estimación estaban en torno al valor nulo pero de rango estrecho (Tabla 5.9).

**6.1.3 Cuando el estudio de base presentaba  $I^2$  alto:** En el análisis de simulación CT con una metarregresión basado en estudios recombinados que consideraron diferentes intervenciones dietéticas cardioprotectoras, tanto para recomendar o proveer FV; con IT se observó una diferencia de media en PAS estadísticamente significativa e  $I^2=69,67\%$ , manteniendo esta misma tendencia con CT en la mayoría de las simulaciones y con  $I^2$  aún más altos (Tabla 5.13). Para PAD nos encontramos con un 100% de simulaciones estadísticamente significativas, basado en un intervalo de confianza más estrecho y un  $I^2$  más alto (85,92%) con datos por IT (Tabla 5.14).

Para Col-T, aun cuando la estimación por IT arrojó una disminución significativa, las simulaciones CT no fueron estadísticamente significativas con ninguno de los escenarios de adherencia y los valores de heterogeneidad  $I^2$  fueron cercanos a 100% (Tabla 5.15). Para el HDL los resultados por IT no mostraron un tamaño de efecto estadísticamente significativo; con  $I^2$  muy alto (93,17%) y los resultados por CT tampoco son significativos e incrementa aún más los valores de  $I^2$  (Tabla 5.16).

**6.1.4 Simulaciones que pasan de efecto no significativo por IT a significativo con CT:** El LDL no había alcanzado efectos significativos por IT pero con las simulaciones CT sí se lograron reducciones de la concentración estadísticamente significativas. Cuando  $p_i=0,90; 0,80$  y  $p_c=0,30; 0,20$ , todas las simulaciones presentaron diferencias de medias con  $p<0,05$  (Tabla 5.8).

En TG la diferencia de media por IT presentó un ligero incremento no estadísticamente significativo, pero en 9 escenarios de adherencia con simulaciones CT se observaron incrementos estadísticamente significativos especialmente cuando  $p_c=0,30$  (Tabla 5.10).

## 6.2 ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA IT Y CT

En relación al primer hallazgo relevante, los análisis CT producen estimaciones puntuales más separadas del valor nulo que los análisis por IT. En este sentido, se ha reportado a nivel de ECA's que los análisis por IT dan valor nulo mientras con CT se alejan de él (40,86), mismo resultado cuando se simulan no adherencias aleatorias (34,35,39); o se observan cambios significativos en un periodo de tiempo menor con CT versus IT (80). Un estudio que evaluó 50 MA epidemiológicos de tratamientos terapéuticos o intervenciones preventivas informó que los efectos estimados por análisis que no asumían IT eran mayores si se les comparaba con la aplicación de IT (81). Otro estudio que evaluó la supervivencia de terapia neoadyuvante (tratamiento previo al principal) sobre cáncer de páncreas, e incluyó con MA de estudios con IT y CT por separado (82), mostró que la estimación del hazard ratio (HR) fue alrededor del valor nulo con IT (HR 0,96, IC del 95%: 0,82–1,12), a diferencia de MA CT que sí se observó una supervivencia estadísticamente significativa (HR 0,72, IC del 95%: 0,68–0,76).

Esto se explica porque el análisis CT elimina individuos no adherentes de su grupo de asignación recolocándolos en el grupo al que verdaderamente se adhieren y el efecto será el vinculado directamente con los principios activos que caracterizan a la intervención. Por el contrario si conservamos a los adherentes y no adherentes en el mismo grupo de asignación (análisis IT), cada grupo tendrá una mezcla de sujetos que diluye el efecto hacia al nulo. Lo interesante de las simulaciones para obtener MA CT es que sus estimadores son todos más extremos que la estimación por IT, y se ve a esta última como un valor "base" desde la cual se alejan las estimaciones CT. También hay autores (33,44) que plantean partir de un resultado conservador con el análisis IT, donde una vez consideradas las adherencias el efecto verdadero serán aún mayores.

En relación al poder, el estudio de Merrill y McClure del 2015 (40) plantea que es menor con IT en todos los escenarios de simulación, comparado con CT. Esto se condice con la idea planteada por Fergusson et al (83) quienes plantean que el IT también es más susceptible al error tipo II (aceptar la hipótesis de nulidad cuando en realidad es falsa), si los sujetos asignados al grupo intervenido no estiman que haya algún beneficio de ella y por lo tanto no sigan las recomendaciones.

En las simulaciones CT se observaron incrementos de la varianza inter-estudios, y por lo tanto, al aplicar métodos aleatorios nos encontramos con intervalos de confianza más anchos que los estimados por IT. Pero aun así encontramos diferencias de medias estadísticamente significativas cuando el efecto con análisis IT estaba alejado del nulo.

El segundo hallazgo observado es el aumento de  $I^2$  con análisis CT. Esto refleja la verdadera variabilidad de efectos entre estudios, provocada por la reasignación de sujetos a los grupos de comparación. Como el análisis IT provoca que el efecto de cada estudio se diluya hacia el valor nulo, hace que todos los estudios meta-analizados sean más parecidos unos con otros y tiendan a generar menor heterogeneidad comparado con el análisis CT. Pero, en los análisis CT el efecto de cada estudio se aleja del nulo hacia su efecto real, en consecuencia logra manifestar la verdadera heterogeneidad entre estudios, con un mayor intervalo de confianza en el meta-análisis.

Estos dos fenómenos que surgen cuando se simula análisis CT: a) que muestren efectos más extremos del valor nulo, y b) que el intervalo de confianza sea más ancho; afectarán el efecto según cada estudio que se haya tomado de base, tal como lo observado con los cuatro resultados resumidos en el punto anterior. Por ejemplo, encontramos el caso de PAS que con análisis IT se observaban valores alejados del nulo y que con análisis por CT se alejaban aún más y se mantenían estadísticamente significativos, aun cuando el intervalo de confianza presentaba un rango mayor.

También se encontró que si con análisis IT la estimación puntual estaba cercana al valor nulo y el intervalo de confianza estaba lo suficientemente centrado (no hay tendencia hacia la derecha o izquierda del valor nulo) y con un rango pequeño, los resultados por CT podían presentar los cambios en la estimación puntual como se esperaba, pero no ser estadísticamente significativos. Esto se explica por la escasa cantidad de muestra acumulada en estos MA simulados para detectar el pequeño efecto que se observa.

Ahora bien, si los datos con IT generan un efecto a uno u otro lado del valor nulo, el análisis CT respeta la direccionalidad del efecto obtenido con análisis IT. Por ejemplo, en el caso de LDL, con análisis IT el efecto se posicionó al lado izquierdo del valor nulo, y con CT se fueron los efectos más hacia ese lado del

nulo. Esto es relevante porque los resultados de las simulaciones muestran una plausibilidad biológica a la evidencia con una interpretación coherente a la hipótesis de los investigadores.

Ahora, el análisis por CT de los TG produjo, como esperábamos, estimaciones de efecto puntuales más extremas que el análisis por IT, y la direccionalidad fue hacia la derecha del nulo y estadísticamente significativo. Esto se explica, porque los datos con IT estaban sutilmente al lado derecho del valor nulo. Hernán y Scharfstein (44) plantean que el resultado con análisis IT depende de los participantes que reciben realmente la intervención, por lo que esta interpretación desde un punto de vista biológico es difícil de entender (tomar FV se vincula con incremento de TG), y por tanto se plantea la importancia de analizar los potenciales factores de confusión (33) de los ECA'S que formaron parte del MA por IT, pero esto se escapa al objetivo de nuestro estudio.

En relación a los intervalos de confianza, nuestros resultados mostraron rangos menores con IT. Hay autores que llegaron a resultados similares luego de haber aplicado análisis IT y por protocolo (PP), que sólo considera la submuestra adherentes; encontrando intervalos de confianza con análisis PP más anchos que los reportados por IT (84,85). Un estudio de simulación plantea que los estudios CT aumentan su error estándar (componente del intervalo de confianza) y observaron que este fenómeno es mayor a medida que aumentan porcentajes de incumplimiento (35), este último punto también observado con nuestros resultados.

También es interesante observar que si los estudios incluidos con IT son homogéneos con  $I^2=0\%$ , si aplicamos CT el  $I^2$  se mantendrá en  $0\%$ , como lo visto en el ejercicio de simulaciones para TG. Esto se explica porque la reasignación (análisis CT) de estudios homogéneos no afectará el valor de heterogeneidad. La alta estandarización de los procesos de toma y procesamiento de muestras sanguíneas, contribuye a estudios altamente homogéneos. Por otro lado, cuando el análisis IT muestra MA con  $I^2$  diferentes de  $0\%$ , los análisis CT donde se reasignan aleatoriamente estudios con algún grado de heterogeneidad original, aumentará la posibilidad de combinarse con estudios diferentes y exacerbará el valor de  $I^2$ .

### 6.3 COMENTARIOS FINALES

El primero tiene que ver con las limitaciones del análisis por IT, que aunque es generalmente asumido como el análisis principal por la protección que brinda la aleatorización, sus conclusiones pueden estar muy afectadas por desviaciones graves del protocolo generando un sesgo hacia la hipótesis nula (33). Este análisis debe ser complementado con análisis PP y CT para dar conclusiones más objetivas sobre la eficacia de la intervención (86). Esto es especialmente importante en ensayos pragmáticos donde es imposible enmascarar a los sujetos que tienen la oportunidad de tomar la intervención del grupo opuesto. En efecto, Mansournia et al. (87), plantea la pregunta si los investigadores están realmente interesados en el efecto de IT, o están más interesados en el efecto del principio activo o del protocolo aplicado antes de testear la hipótesis en la vida real.

El análisis por CT conlleva el riesgo de un posible sesgo si los sujetos que rompen el protocolo y se cambian de grupo arrastran perfiles distintos que los que no rompen el protocolo, y más aún si esos perfiles son distintos según el grupo donde fueron asignados. Sin embargo, el planteamiento de nuestro estudio se basa en el supuesto que un porcentaje de participantes al azar rompen el protocolo y no conllevan un determinado perfil, para lo cual están los mecanismos señalados en el párrafo anterior. Así, la selección aleatoria de sujetos no adherentes en ambos implica que presentarán características similares a los sujetos que eran su “grupo original”, como también serán similares al “grupo que llegan”, debido a la equivalencia de ambos grupos al inicio del estudio dada la aplicación de la asignación aleatoria. Por tanto, los grupos de comparación seguirán siendo similares y así se podrá medir el verdadero efecto de la intervención.

Es sabido que hay organismos como la FDA y EMA que sugieren realizar análisis por IT y CT cuando hay falta de adherencia, debido a que estas agencias están concentradas en regular la evidencia de ECA para medicamentos. Bajo este contexto, sí se puede fácilmente aplicar CT, debido a que la no adherencia se puede obtener fácilmente (por ejemplo: la contabilización de medicamentos entre el inicio y fin de la intervención indica qué personas adhirió al tratamiento y quién no lo hizo). Sin embargo, en el ámbito de otras intervenciones, como las vinculadas a Nutrición (ingesta de FV), no es tan económica, directa ni fiable la

medición de la adherencia (por ejemplo: para evaluar adherencias se recurre a visitas frecuentes a los domicilios, toma de muestra para obtener biomarcadores o en los casos más económicos, la aplicación de encuestas donde puede haber sesgo de memoria o sesgo de deseabilidad social). Esto impide tener información precisa para determinar quién adhiere versus los no adherentes, para formar los subgrupos del análisis PP.

Pero, si estamos dispuestos a asumir que el sujeto no adherente es similar al adherente entonces es sensato simular este re-análisis de datos como proponemos en esta tesis para observar cómo varían los tamaños de efecto con CT.

El posible sesgo que genera un análisis CT, si la falta de adherencia está vinculado a factores diferenciales en grupos intervenido y control, no pueden ser corregido siempre con un análisis que ajuste por variables medidas antes de la aleatorización y habría que usar métodos para ajustar por moderadores a posteriori de la aleatorización, o variables instrumentales (45,88–91). Sin embargo para ello es necesario tener los datos individuales de las características y la adherencia de los individuos, lo que normalmente no está disponible en estudios que reportan sus datos por IT. Por lo tanto, no queda más remedio que mantener las asunciones simples que hemos hecho nuestro método.

Ahora, cuando los estudios que forman un MA no aclaran si fueron analizados por IT o CT, el análisis del efecto puede resultar problemático. Aplicar las fórmulas para obtener CT cuando sólo estaban disponibles análisis por IT permitirá contar con datos para generar dos MA e interpretar según el contexto que aportan los datos.

Con todo lo anteriormente expuesto, resulta indispensable remarcar el punto que realizar MA previo conocimiento el principio metodológico aplicado a los ECA (IT o CT), sobre todo a los de tipo pragmáticos debiese ser un paso metodológico rutinario e indispensable dentro del procedimiento de ejecución de una RS, pero que no ha sido resaltado debidamente, aun cuando es mencionado por la Colaboración Cochrane (64) y guía CONSORT (28).

Es importante estimular a la comunidad científica en explicitar el método de análisis ocupado en los ECA pragmáticos para que se tomen las precauciones debidas y que las conclusiones obtenidas por MA puedan sustentar lo más representativa y fielmente a la hipótesis de estudio. Es así que con este nuevo

---

método estadístico se ayudará a estimar el efecto verdadero en los sujetos que siguieron el tratamiento asignado (eficacia) de una intervención nutricional (o cualquier otro problema sanitario), cuando sólo se conocen resultados de efectividad por el popular análisis IT donde se sospeche que existe falta de adherencia en cualquiera de los grupos de intervención. Ello supone un avance en comprender el efecto del problema de la no adherencia, muy común en estudios sanitarios, y que permita concluir con el mayor rigor objetivo posible.



## **VII - CONCLUSIONES**



## VII CONCLUSIONES

1. Hemos logrado deducir las ecuaciones que permiten incluir escenarios de adherencia (y por tanto, falta de adherencia) que permita recalcular las medias, varianzas y tamaños muestrales de ECA's por IT que participan en MA para obtener estimaciones de tamaños de efecto con análisis CT.
2. Con lo anterior, encontramos que la incorporación de porcentajes simulados de adherencia genera nuevos tamaños de efecto mayores que los estimados por IT.
3. Las simulaciones por CT también genera una variabilidad inter-estudios mayor que la variabilidad con el análisis por IT, dando intervalos de confianza en la MA más anchos que los generados por IT.
4. Debido al aumento en el rango de los intervalos de confianza con los análisis CT, en algunos casos sus efectos estimados no eran estadísticamente más significativos que los resultados por IT a pesar de que su estimación puntual del efecto fuera mayor.
5. Cuando el efecto estimado por IT está muy próximo al valor nulo y el intervalo de confianza presenta límites compensados a ambos lados del valor nulo, las adherencias en grupo intervenido y control no influye en las estimaciones de los efectos estimados por CT.
6. Las fórmulas propuestas se aplicaron a MA analizados por efectos fijos, aleatorios y metarregresiones, lo que da cuenta la aplicabilidad práctica de las ecuaciones deducidas en este estudio.
7. Los MA que evalúan el efecto de intervenciones nutricionales deben considerar este nuevo método estadístico para medir sensibilidad de los tamaños de efecto cuando la falta de adherencia es un hecho importante que se puede presentar en los estudios originales que alimentan los MA. Con ello se espera estimar la potencial diferencia entre la eficacia y la efectividad de las intervenciones y así contextualizar las conclusiones del problema en cuestión.



# **VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este estudio de simulación no está exento de limitaciones. La primera que se destaca fue la escasez de estudios primarios que conformaron los MA usados en este trabajo. No obstante, este hecho es más común de lo que se pensaba. Un estudio que analizó 22453 RS de Cochrane Library encontró una mediana de 3 estudios por RS, con rango intercuartil de 2 a 6, siendo que el 36% de las RS contaban sólo con dos estudios (92). Otro estudio que analizó ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas o de prevención, de los 2349 artículos que formaron 222 RS, sólo el 25,4% fueron analizados por IT (93).

En segundo lugar, este estudio no consideró pérdidas de pacientes durante el ECA, que no reportan un resultado al término de este. El método propuesto aquí para simular análisis por CT no puede contemplar estos pacientes si no han sido previamente incluidos en el análisis IT de donde toma los datos. Y esto no ocurre normalmente aunque cada vez es más habitual los ensayos que reportan análisis con algún método de imputación de casos perdidos. Potencialmente, el método propuesto aquí podría ser extendido para suponer una distinta adherencia en los individuos que no completan el estudio, pero eso está fuera de los límites de esta tesis.

Tampoco se consideró en el método propuesto las posibles recidivas de adherencia. Esto es, una vez desviados, al cabo de un determinado tiempo los individuos puede volver a adherirse al grupo asignado. Esto implica pensar el tiempo que estuvo en el grupo opuesto y el tiempo en el grupo de intervención, con lo cual se abren a otros interesantes escenarios de simulación que escapan a los límites de esta tesis.

Estas simulaciones fueron pensadas para evaluar la diferencia de medias como tamaño de efecto, dejando fuera otros indicadores, como OR, RR, HR. La diferencia de medias es uno de los tamaños de efecto más usado en análisis de resultados en salud. Un trabajo futuro sería adaptar las fórmulas para adecuarlas a este otro tipo de indicadores (o quizás más fácilmente a sus logaritmos) y analizar su comportamiento con ellos.

En las simulaciones presentadas aquí, en cada una de las 1000 repeticiones de un escenario se aplicaban los mismos porcentajes de adherencia a todos los ECA del MA. Pero uno podría imaginar simulaciones donde cada ECA presentara distintas adherencias a los otros ECA en la misma repetición. Se aplicó el primer criterio debido a que se buscó un equilibrio entre la simplicidad y complejidad del modelo aplicado en los ejemplos ilustrativos. En posteriores refinamientos del modelo se explorará incorporar tal variabilidad de adherencias inter-estudios, con diferentes distribuciones previas para obtener resultados un tanto más realistas.

Otra limitación es que la adherencia solo se asumió de manera dicotómica en los individuos (cada individuo tiene presencia o ausencia total de adherencia), aun cuando podrían existir diferentes grados de adherencia. Incorporar escenarios de adherencia flexibilizados obliga pensar en una formulación más compleja de las fórmulas deducidas en este estudio y puede desencadenar el siguiente desafío.

En relación a la validación del método estadístico, este estudio no incorporó un apartado para ello; sin embargo, se puede señalar que sus fórmulas son el producto de deducciones lógicas a partir de supuestos; por tanto, si se deseara validar el método, deberíamos comprobar la veracidad del supuesto. El supuesto central es que la eficacia de la intervención sólo depende de la adherencia real y es independiente al grupo asignado al principio. Demostrar este supuesto implica contar con datos de estudios en los que hubieran estimado la proporción real de adherencia y eficacia en cada grupo para compararlos con los datos simulados. Pero incluso si apareciera un estudio con estos datos que sirviera como ejemplo ilustrativo, la eficacia y porcentajes de adherencia dependerían de una multiplicidad de factores propios de ese estudio, por lo cual su utilidad para validar nuestros supuestos se debe circunscribir a su propio contexto.

## **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(1):167–71.
2. Ferreira I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Española Cardiol*. 2011;64(8):688–96.
3. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 2013;91(3):149–55.
4. Abraha I, Cozzolino F, Orso M, Marchesi M, Germani A, Lombardo G, et al. A systematic review found that deviations from intention-to-treat are common in randomized trials and systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2017;84:37–46.
5. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil infectología*. 2014;31(6):705–18.
6. Petrisor B, Bhandari M. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. *Indian J Orthop* [Internet]. 2007;41(1):11. Available from: <http://www.ijonline.com/text.asp?2007/41/1/11/30519>
7. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2011;128(1):305–10.
8. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* [Internet]. 2016;21(4):125–7.
9. Parlamento Europeo. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo [Internet]. 2001. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=EN>

10. European Medicines Agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. *Inpharma Wkly* [Internet]. 2006;(1532):3. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00128413-200615320-00004>
11. National Institutes of Health. Notice of Revised NIH Definition of “Clinical Trial” [Internet]. 2014. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-015.html>
12. National Institutes of Health. NIH’s Definition of a Clinical Trial [Internet]. 2017. Available from: <https://grants.nih.gov/policy/clinical-trials/definition.htm>
13. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res* [Internet]. 1976;5(10):3. Available from: <http://links.jstor.org/sici?sici=0013-189X%28197611%295%3A10%3C3%3APSAMOR%3E2.0.CO%3B2-M&origin=crossref>
14. López-López JA, Marín-Martínez F, Sánchez-Meca J, Van den Noortgate W, Viechtbauer W. Estimation of the predictive power of the model in mixed-effects meta-regression: A simulation study. *Br J Math Stat Psychol*. 2014;67(1):30–48.
15. Higgins J [Ed], Green S [Ed]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. Cochrane Collab [Internet]. 2011:1–639. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
16. Delgado M, Sillero M, Gálvez R. Metaanálisis en Epidemiología (Primera parte): Características Generales. *Gac Sanit*. 1991;5(27):265–72.
17. Hedges LV, Vevea JL. Fixed- and Random-Effects Models in Meta-Analysis. *Psychol Methods*. 1998;3(4):486–504.
18. Del Re AC. A Practical Tutorial on Conducting Meta-Analysis in R. *Quant Methods Psychol*. 2015;11(1):37–50.
19. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw* [Internet]. 2010;36(3). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>
20. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva; 2003.

21. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):383–4.
22. Hill B. *Principle of Medical Statistics*. Lancet. London; 1961. 259 p.
23. Lewis J, Machin D. Intention to treat – who should use ITT? *Br J Cancer*. 1993;68(4):647–50.
24. Fisher L, Dixon D, Herson J, Frankowski R, Hearn M, Peace K. Intention to treat in clinical trials. In: Dekker M, editor. *Statistical issues in drug research and development*. New York; 1990. p. 331–50.
25. Real Academia de la Lengua. *Diccionario de la lengua española*, 23ª ed, [versión 23.4 en línea]. 2020. Available from: <https://dle.rae.es>
26. Marley J. Efficacy, effectiveness, efficiency. *Aust Prescr*. 2000;23(6):114–5.
27. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967;20(8):637–48.
28. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2001;1(1):2. Available from: <http://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-1-2>
29. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2020. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
30. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* [Internet]. 2018;16(1):49. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1038-2>
31. Capurro N D, Gabrielli N L, Letelier S LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chil* [Internet]. 2004;132(12). Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872004001200016&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001200016&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

32. Ranganathan P, Pramesh C, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. *Perspect Clin Res*. 2016;7(3):144.
33. Hernán MA, Hernández-Díaz S. Beyond the intention to treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials*. 2012;9(1):48–55.
34. Bang H, Davis CE. On estimating treatment effects under non-compliance in randomized clinical trials: are intent-to-treat or instrumental variables analyses perfect solutions? *Stat Med*. 2007;26(5):954–64.
35. Moerbeek M, Schie S van. What are the statistical implications of treatment non-compliance in cluster randomized trials: A simulation study. *Stat Med*. 2019;38(26):5071–84.
36. Gupta S. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2011;2(3):109. Available from: <http://www.picronline.org/text.asp?2011/2/3/109/83221>
37. Mansournia MA, Higgins JPT, Sterne JAC, Hernán MA. Biases in randomized trials. *A Conversation Between Trialists and Epidemiologists*. *Epidemiology*. 2017;28(1):54–9.
38. Murray EJ, Hernán MA. Adherence adjustment in the Coronary Drug Project: A call for better per-protocol effect estimates in randomized trials. *Clin Trials*. 2016;13(4):372–8.
39. Ye C, Beyene J, Browne G, Thabane L. Estimating treatment effects in randomised controlled trials with non-compliance: A simulation study. *BMJ Open*. 2014;4(6):1–8.
40. Merrill PD, McClure LA. Dichotomizing partial compliance and increased participant burden in factorial designs: The performance of four noncompliance methods. *Trials*. 2015;16(1):1–13.
41. Kelley GA, Kelley KS. Systematic reviews and meta-analysis in nutrition research. *Br J Nutr*. 2019;122(11):1279–94.
42. Scales C, McNamara E. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based clinical practice. *Indian J Urol* [Internet]. 2011;27(4):520. Available from: <http://www.indianjurol.com/text.asp?2011/27/4/520/91445>

43. Charrois TL. Systematic Reviews: What Do You Need to Know to Get Started? *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2015;68(2). Available from: <http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1440>
44. Hernán MA, Scharfstein D. Cautions as regulators move to end exclusive reliance on intention to treat. *Ann Intern Med*. 2018;168(7):515–6.
45. Hernán MA, Robins J. Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. *N Engl Med*. 2017;377(14):1391–8.
46. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Guidance for Industry E9 Statistical Principles for Clinical. 1998;(September).
47. European Medicines Agency. ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998;22. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>
48. Jakobek Lidija MP. Non-covalent dietary fiber - Polyphenol interactions and their influence on polyphenol bioaccessibility. *Trends Food Sci Technol*. 2019;83:235–47.
49. García P, Velasco C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp*. 2007;22(Suppl 2):20–5.
50. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México*. 2013;78(4):240–8.
51. El-salhy M, Ystad SO, Mazzawi T, Gundersen D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome ( Review ). 2017;607–13.
52. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–45.
53. Borgi L, Muraki I, Satija A, Willett WC, Rimm E, Forman J. Fruit and Vegetable Consumption and the Incidence of Hypertension in Three Prospective Cohort Studies. *Hypertension*. 2017;67(2):288–93.
54. Mahyar E, Bahi T, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(3):340–5.
55. Baldrick FR, Woodside J V., Elborn JS, Young IS, McKinley MC.

- Biomarkers of Fruit and Vegetable Intake in Human Intervention Studies: A Systematic Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(9):795–815.
56. Burrows T, Rollo M, Williams R, Wood L, Garg M, Jensen M, et al. A Systematic Review of Technology-Based Dietary Intake Assessment Validation Studies That Include Carotenoid Biomarkers. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(2):140. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/2/140>
  57. Padayachee A, Day L, Howell K, Gidley MJ. Complexity and health functionality of plant cell wall fibers from fruits and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):59–81.
  58. Burrows TL, Williams R, Rollo M, Wood L, Garg ML, Jensen M, et al. Plasma carotenoid levels as biomarkers of dietary carotenoid consumption: A systematic review of the validation studies. *J Nutr Intermed Metab*. 2015;2(1–2):15–64.
  59. Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: Implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ*. 2005;83(2):100–8.
  60. He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2007;21(9):717–28.
  61. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality — a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. 2017:1029–56.
  62. Rowles JL, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(3):319–36.
  63. Guirao SJA. Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Ene* [Internet]. 2015;9(2): Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2015000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2015000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

64. Review Manager (RevMan). Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
65. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb*. 2015;24(1):28–34.
66. Stanley TD, Doucouliagos H. Neither fixed nor random: Weighted least squares meta-analysis. *Stat Med*. 2015;34(13):2116–27.
67. Caballero JG, Jiménez E, Cervantes C. Restricted Maximum Likelihood Estimation of Variance and Covariance Components of Multiple Traits Under Designs I and II of North Carolina. *Rev Fitotec Mex*. 2003;26(1):53–66.
68. Team R Core. R Foundation for Statistical Computing. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. 2020.
69. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA.
70. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009874.pub2>
71. John J, Ziebland S, Yudkin P, Roe L, Neil H. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9322):1969–74.
72. Smith-Warner SA, Elmer PJ, Tharp TM, Fosdick L, Randall B, Gross M, et al. Increasing vegetable and fruit intake: randomized intervention and monitoring in an at-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(3):307–17.
73. Djuric Z, Ren J, Mekhovich, O Venkatramoorthy R, Heilbrun L. Effects of high fruit-vegetable and/or low-fat intervention on plasma micronutrient levels. *Journal Am Coll Nutr*. 2006;25(3):178–87.
74. Maskarinec G, Chan CL, Meng L, Franke AA, Cooney R V. Exploring the feasibility and effects of a high-fruit and -vegetable diet in healthy women.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999;8(10):919–24.
75. Onakpoya I, O’Sullivan J, Heneghan C, Thompson M. The effect of grapefruits ( *Citrus paradisi* ) on body weight and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(3):602–12.
  76. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. “Mediterranean” dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009825.pub2>
  77. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* [Internet]. 2015;113(1):1–15. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114514003341/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114514003341/type/journal_article)
  78. McCann DJ, Petry NM, Bresell A, Isacson E, Wilson E, Alexander RC. Medication Nonadherence, “Professional Subjects,” and Apparent Placebo Responders. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):566–73.
  79. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(7):663–9.
  80. Glassman SD, Carreon LY, Shaffrey CI, Kelly MP, Crawford CH, Yanik EL, et al. Cost-effectiveness of adult lumbar scoliosis surgery: an as-treated analysis from the adult symptomatic scoliosis surgery trial with 5-year follow-up. *Spine Deform*. 2020;8(6):1333–9.
  81. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, De Florio R, Luchetta ML, Rimland JM, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: Meta-epidemiological study. *BMJ*. 2015;350.
  82. Lee YS, Lee JC, Yang SY, Kim J, Hwang JH. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer according to intention-to-treat and per-protocol analysis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-52167-9>
  83. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. Post-randomisation

- exclusions: The intention to treat principle and excluding patients from analysis. *Br Med J*. 2002;325(7365):652–4.
84. Lilleberg HS, Cichosz SL, Svensson M, Christensen JH, Fleischer J, Eide I, et al. The Effect of Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Heart Rate Variability in Renal Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(12):2847. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/12/2847>
85. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, Wang D, Li J V, Országhová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(3):373–9.
86. Murray EJ. Better Per-Protocol Effect Estimates in Randomized Trials. 2017;13(4):372–8.
87. Mansournia MA, Higgins JPT, Sterne JAC, Hernán MA. Biases in randomized trials. *Epidemiology*. 2017;28(1):54–9.
88. Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Robins JM, Hernán MA. Estimating absolute risks in the presence of nonadherence: An application to a follow-up study with baseline randomization. *Epidemiology*. 2010;21(4):528–39.
89. Lodi S, Sharma S, Lundgren JD, Phillips AN, Cole SR, Logan R, et al. The per-protocol effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy initiation. *Aids*. 2016;30(17):2659–63.
90. Toh S, Hernán MA. Causal inference from longitudinal studies with baseline randomization. *Int J Biostat*. 2008;4(1).
91. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(6):606–15.
92. Davey J, Turner RM, Clarke MJ, Higgins JP. Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: A cross-sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11.
93. Abraha I, Cozzolino F, Orso M, Marchesi M, Germani A, Lombardo G, et

al. A systematic review found that deviations from intention-to-treat are common in randomized trials and systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2017;84:37–46.

**X - ANEXOS**



**ANEXO 1:** Palabras claves controladas para la búsqueda de RS con MA.

<b>Palabras claves</b>	<b>Identificación de MesH</b>
<b>Pacientes</b>	
Child	[MeSH] ID= D002648
Adolescent	[MeSH] ID= D000293
Population, School Age	[MeSH] ID= D011153
Adult	[MeSH] ID= D000328
Aged	[MeSH] ID= D000368
<b>Intervención</b>	
"Intention to Treat Analysis"	[MeSH] ID= D057194
"Fruit"	[MeSH] ID= D005638
"Citrus"	[MeSH] ID= D002957
"Vegetables"	[MeSH] ID= D014675
"Vegetable Products"	[MeSH] ID= D000067075
<b>Variables de respuesta:</b>	
<b>- Enfermedad cardiovascular</b>	
"Cardiovascular Diseases"	[MeSH] ID= D002318
"Stroke"	[MeSH] ID= D020521
"Heart"	[MeSH] ID= D006321
<b>-Hiperlipidemia</b>	
"Cholesterol"	[MeSH] ID= D002784
"Cholesterol, LDL"	[MeSH] ID= D008078
"Cholesterol, HDL"	[MeSH] ID= D008076
"Arteriosclerosis"	[MeSH] ID= D001161
<b>-Hipertensión arterial</b>	
"Hypertension"	[MeSH] ID= D006973
"Blood Pressure"	[MeSH] ID= D001794
"Arterial Pressure"	[MeSH] ID= D062186
<b>-Diabetes mellitus tipo 2</b>	
"Glucose"	[MeSH] ID= D005947
"Diabetes Mellitus, Type 2"	[MeSH] ID= D003924
<b>-Control de apetito y obesidad</b>	

---

"Appetite Depressants"	[MeSH] ID= D001067
"Anti-Obesity Agents"	[MeSH] ID= D019440
"Obesity"	[MeSH] ID= D009765
"Obesity, Abdominal"	[MeSH] ID= D056128
"Body Mass Index"	[MeSH] ID= D015992
<b>-Cancer</b>	
"Colonic Neoplasms"	[MeSH] ID= D003110
"Prostatic Neoplasms"	[MeSH] ID= D011471

---

## ANEXO 2: Estrategias de búsqueda en Library Cochrane.

Elementos pregunta	Estrategias de búsqueda	Estudios
<i>Pacientes e Intervención</i>	#1 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Child] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Population] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Aged] explode all trees #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 in Cochrane Reviews #7 MeSH descriptor: [Fruit] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Citrus] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Vegetables] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Vegetable Products] explode all trees #11 MeSH descriptor: [Intention to Treat Analysis] explode all trees #12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 in Cochrane Reviews #13 #6 AND #12	21
<i>Variables de respuesta</i>		
Enfermedad cardiovascular	#14 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees #15 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees #16 MeSH descriptor: [Heart] explode all trees #17 #14 OR #15 OR #16 in Cochrane Reviews #18 #13 AND #17	4
Hiperlipidemia	#19 MeSH descriptor: [Cholesterol] explode all trees #20 MeSH descriptor: [Cholesterol, LDL] explode all trees #21 MeSH descriptor: [Cholesterol, HDL] explode all trees #22 MeSH descriptor: [Arteriosclerosis] explode all trees #23 #19 OR #20 OR #21 OR #22 in Cochrane Reviews	

---

	<b>#24 #13 AND #23</b>	<b>1</b>
Hipertensión arterial	#25 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	
	#26 MeSH descriptor: [Blood Pressure] explode all trees	
	#27 MeSH descriptor: [Arterial Pressure] explode all trees	
	<b>#28 #25 OR #26 OR #27 in Cochrane Reviews</b>	
	<b>#29 #13 AND #28</b>	<b>0</b>
Diabetes mellitus tipo 2	#30 MeSH descriptor: [Glucose] explode all trees	
	#31 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	
	<b>#32 #30 OR #31 in Cochrane Reviews</b>	
	<b>#33 #13 AND #32</b>	<b>1</b>
<hr/>		
Control de apetito y obesidad	#34 MeSH descriptor: [Appetite Depressants] explode all trees	
	#35 MeSH descriptor: [Anti-Obesity Agents] explode all trees	
	#36 MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	
	#37 MeSH descriptor: [Obesity, Abdominal] explode all trees	
	#38 MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	
	<b>#39 #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 in Cochrane Reviews</b>	
	<b>#40 #13 AND #39</b>	<b>0</b>
Cancer	#41 MeSH descriptor: [Colonic Neoplasms] explode all trees	
	#42 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	
	#43 MeSH descriptor: [CA-19-9 Antigen] explode all trees	
	<b>#44 #41 OR #42 OR #43 in Cochrane Reviews</b>	
	<b>#45 #13 AND #44</b>	<b>0</b>

---

## ANEXO 3: Estrategias de búsqueda en WoS.

Elementos de la pregunta de investigación	Estrategias de búsqueda	Estudios disponibles
<i>Pacientes e Intervención</i>	#1 TS=(Adolescent* OR Child* OR "School Age" OR Adult* OR Aged) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años #2 TS=(Fruit* OR Citrus OR Vegetable* OR "Vegetable Products") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años #3 TS=("meta analysis" OR meta-analysis) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años	
<i>Variables de respuesta</i>		
Enfermedad cardiovascular	#4 TS=("Cardiovascular Diseases" OR Stroke OR Heart) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años #5 <b>#1 AND #2 AND #3 AND #4</b> Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años	57
Hiperlipidemia	#6 TS=(Cholesterol OR "Cholesterol, LDL" OR "Cholesterol, HDL" OR Arteriosclerosis) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años #7 <b>#1 AND #2 AND #3 AND #6</b> Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Período de tiempo=Todos los años	24
Hipertensión	#8 TS=(Hypertension OR "Blood Pressure" OR	

---

	"Arterial Pressure")	
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
	<b>#9 #1 AND #2 AND #3 AND #8</b>	<b>39</b>
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
Diabetes mellitus	#10 TS=(Glucose OR "Diabetes Mellitus, Type 2")	
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
	<b>#11 #1 AND #2 AND #3 AND #10</b>	<b>18</b>
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
Control de apetito y obesidad	#12 TS=("Appetite Depressants" OR "Anti-Obesity Agents" OR Obesity OR Obesity, Abdominal OR "Body Mass Index")	
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
	<b>#13 #1 AND #2 AND #3 AND #12</b>	<b>90</b>
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
Cáncer	#14 TS=("Colonic Neoplasms" OR "Prostatic Neoplasms")	
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI	
	Período de tiempo=Todos los años	
	<b>#15 #1 AND #2 AND #3 AND #14</b>	<b>0</b>

---

**ANEXO 4: Líneas de comando para deducir las simulaciones de MA CT.**

```

## SE TOMA COMO EJERCICIO ILUSTRATIVO MA IT HARTLEY 2013 QUE EVALÚA
EFECTIVIDAD DE FV SOBRE PAS:

# Data frame con los ECA por IT publicados por Hartley et al., 2013:

ds <- data.frame(
  id=c(1,2), ## número de estudio
  m.i=c(-2, -1.6), ## media de PAS en el grupo INTERVECIÓN
  m.c=c(1.4, -.6), ## media de PAS en ej grupo CONTROL
  s.i=c(13.5, 16.4), ## desviación estándar grupo INTERVENCIÓN
  s.c=c(14.6, 17.6), ## desviación estándar grupo CONTROL
  n.i=c(344, 100), ## tamaño de muestra grupo INTERVENCIÓN
  n.c=c(346, 101) ## tamaño de muestra grupo CONTROL
)

ds
library(metafor)

met1<-escalc(measure = "MD", mli=m.i, sdli=s.i, nli=n.i, m2i=m.c,
sd2i=s.c, n2i=n.c, data=ds)
met1
meta.rma1<-rma(yi,vi, method = "REML", data=met1)
meta.rma1

forest(meta.rma1)
forest(meta.rma1, cex=0.90, main="", order="obs", addcred=F)
plot(meta.rma1, qqplot=T) # resume los principales gráficos de un MA

# Estudio de sesgo de publicación:
funnel(meta.rma1) # Se observa la distribución de los estudios
ranktest(meta.rma1) # Calcula el nivel de correlación de los estudios
regtest(meta.rma1, model="lm") # evalúa potencial sesgo de publicación
tfmeta.rma1 <- trimfill(meta.rma1) # estima el número de estudios que
faltan por la presencia de sesgo de publicación. Ajusta un nuevo modelo
con inclusión de estudios que estima
summary(tfmeta.rma1) # muestra resultados del ajuste por sesgo de
publicación

coef1<-coef.rma(meta.rma1) # muestra el tamaño de efecto global combinado
coef1
c_infl<-summary(meta.rma1)$ci.lb # muestra intervalo de confianza
inferior de la estimación
c_infl
c_sup1<-summary(meta.rma1)$ci.ub # muestra intervalo de confianza
superior de la estimación
c_sup1
p_value1<-summary(meta.rma1)$pval # muestra p-valor del metanálisis
p_value1
i2.1<-summary(meta.rma1)$I2 # muestra el indicador I2 de heterogeneidad
i2.1

```

```

sel<-summary(meta.rma1)$se # muestra el error estándar del tamaño de
efecto global combinado
sel
# Ver las distribuciones de adherencia
ds$p.i <- rbeta(nrow(ds), 60, 40) # En el grupo de intervencion
ds$p.c <- rbeta(nrow(ds), 20, 80) # En el grupo control
plot(x<-seq(0, 1, 0.001), dbeta(x, 90, 10), type="l", xlab="% de
adherentes") # en intervencion
plot(x<-seq(0,1,0.001), dbeta(x, 20, 80), type="l", xlab="% de
adherentes") # en control

set.seed(12345)
s<-1000

dm<-data.frame(sim=c(1:s))

for(x in 1:s){

  ds$p.i <- rbeta(nrow(ds), 70, 30) # En el grupo de intervencion
  ds$p.c <- rbeta(nrow(ds), 10, 90) # En el grupo control

  ## Estimacion de las MEDIAS y VARIANZAS de efecto en los que
VERDADERAMENTE toman fruta y los que no

  ## En cada estudio por separado
  for(r in 1:nrow(ds)){
    # datos OBSERVADOS en grupos de asignacion: intervencion (i) y
control (c)
    MO <- c(ds$m.i[r], ds$m.c[r]) # Medias
    VO <- c(ds$s.i[r]^2, ds$s.c[r]^2) # Varianzas
    NO <- c(ds$n.i[r], ds$n.c[r]) # muestra
    # Matriz de probabilidades de adherencia
    PM <- matrix(c(ds$p.i[r], ds$p.c[r], 1-ds$p.i[r], 1-ds$p.c[r]),
nrow=2)

    # Datos ESTIMADOS en los grupos reales de fruta: En los que toman (1)
y no toman (0)
    MT <- solve(PM, MO) # Medias

    ST <- (solve(PM, VO + MO^2)) # Varianzas (PASO INTERMEDIO)
    VT=ST-MT^2 # Varianzas

    NT <- t(PM) %*% NO # muestra

    # Poner los resultados en la base de datos
    ds$m.1[r] <- MT[1] # media en los que verdaderamente toman fruta
    ds$m.0[r] <- MT[2] # media en los que verdaderamente no toman fruta
    ds$s.1[r] <- sqrt(VT[1]) # DT en los que verdaderamente toman fruta
    ds$s.0[r] <- sqrt(VT[2]) # DT en los que verdaderamente no toman
fruta
    ds$n.1[r] <- round(NT[1]) # número de los que verdaderamente toman
fruta
    ds$n.0[r] <- round(NT[2]) # número de los que verdaderamente no
toman fruta
  }
}
ds

```



### ANEXO 5: Líneas de comando para obtener intervalos de confianza de los MA CT simulados.

```
## Se obtiene percentil 2.5 y 97.5 de las 1000 simulaciones
PAS_ci_95_30=NULL
PAS_ci_95_20=NULL
PAS_ci_95_10=NULL
PAS_ci_90_30=NULL
PAS_ci_90_20=NULL
PAS_ci_90_10=NULL
PAS_ci_80_30=NULL
PAS_ci_80_20=NULL
PAS_ci_80_10=NULL
PAS_ci_70_30=NULL
PAS_ci_70_20=NULL
PAS_ci_70_10=NULL

for (i in 1:length(PAS_REML$sim)) {
  PAS_ci_95_30[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_95_30, ((PAS_REML$sup_95_30-
PAS_REML$inf_95_30)/(2*1.96))
  PAS_ci_95_20[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_95_20, ((PAS_REML$sup_95_20-
PAS_REML$inf_95_20)/(2*1.96))
  PAS_ci_95_10[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_95_10, ((PAS_REML$sup_95_10-
PAS_REML$inf_95_10)/(2*1.96))

  PAS_ci_90_30[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_90_30, ((PAS_REML$sup_90_30-
PAS_REML$inf_90_30)/(2*1.96))
  PAS_ci_90_20[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_90_20, ((PAS_REML$sup_90_20-
PAS_REML$inf_90_20)/(2*1.96))
  PAS_ci_90_10[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_90_10, ((PAS_REML$sup_90_10-
PAS_REML$inf_90_10)/(2*1.96))

  PAS_ci_80_30[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_80_30, ((PAS_REML$sup_80_30-
PAS_REML$inf_80_30)/(2*1.96))
  PAS_ci_80_20[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_80_20, ((PAS_REML$sup_80_20-
PAS_REML$inf_80_20)/(2*1.96))
  PAS_ci_80_10[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_80_10, ((PAS_REML$sup_80_10-
PAS_REML$inf_80_10)/(2*1.96))

  PAS_ci_70_30[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_70_30, ((PAS_REML$sup_70_30-
PAS_REML$inf_70_30)/(2*1.96))
  PAS_ci_70_20[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_70_20, ((PAS_REML$sup_70_20-
PAS_REML$inf_70_20)/(2*1.96))
  PAS_ci_70_10[i] <- rnorm(1, PAS_REML$media_70_10, ((PAS_REML$sup_70_10-
PAS_REML$inf_70_10)/(2*1.96))

}

quantile(PAS_ci_95_30, .025)
quantile(PAS_ci_95_30, .975)
quantile(PAS_ci_95_20, .025)
quantile(PAS_ci_95_20, .975)
```

```
quantile(PAS_ci_95_10, .025)
quantile(PAS_ci_95_10, .975)

quantile(PAS_ci_90_30, .025)
quantile(PAS_ci_90_30, .975)
quantile(PAS_ci_90_20, .025)
quantile(PAS_ci_90_20, .975)
quantile(PAS_ci_90_10, .025)
quantile(PAS_ci_90_10, .975)

quantile(PAS_ci_80_30, .025)
quantile(PAS_ci_80_30, .975)
quantile(PAS_ci_80_20, .025)
quantile(PAS_ci_80_20, .975)
quantile(PAS_ci_80_10, .025)
quantile(PAS_ci_80_10, .975)

t=c(quantile(PAS_ci_95_30, .025),
    quantile(PAS_ci_95_30, .975),
    quantile(PAS_ci_95_20, .025),
    quantile(PAS_ci_95_20, .975),
    quantile(PAS_ci_95_10, .025),
    quantile(PAS_ci_95_10, .975),

    quantile(PAS_ci_90_30, .025),
    quantile(PAS_ci_90_30, .975),
    quantile(PAS_ci_90_20, .025),
    quantile(PAS_ci_90_20, .975),
    quantile(PAS_ci_90_10, .025),
    quantile(PAS_ci_90_10, .975),

    quantile(PAS_ci_80_30, .025),
    quantile(PAS_ci_80_30, .975),
    quantile(PAS_ci_80_20, .025),
    quantile(PAS_ci_80_20, .975),
    quantile(PAS_ci_80_10, .025),
    quantile(PAS_ci_80_10, .975),

    quantile(PAS_ci_70_30, .025),
    quantile(PAS_ci_70_30, .975),
    quantile(PAS_ci_70_20, .025),
    quantile(PAS_ci_70_20, .975),
    quantile(PAS_ci_70_10, .025),
    quantile(PAS_ci_70_10, .975)
)

t

PAS_ci=c("95_30_2.5", "95_30_97.5",
        "95_20_2.5", "95_20_97.5",
        "95_10_2.5", "95_10_97.5",
        "90_30_2.5", "90_30_97.5",
        "90_20_2.5", "90_20_97.5",
        "90_10_2.5", "90_10_97.5",
        "80_30_2.5", "80_30_97.5",
```

```

      "80_20_2.5", "80_20_97.5",
      "80_10_2.5", "80_10_97.5",
      "70_30_2.5", "70_30_97.5",
      "70_20_2.5", "70_20_97.5",
      "70_10_2.5", "70_10_97.5"
    )

tt=data.frame(t, PAS_ci)
tt

## Graficación de intervalos de confianza:

library("ggplot2")

prom_ing<-c(median(PAS_REML$media_70_10), median(PAS_REML$media_70_20),
median(PAS_REML$media_70_30), median(PAS_REML$media_80_10),
median(PAS_REML$media_80_20), median(PAS_REML$media_80_30),
          median(PAS_REML$media_90_10), median(PAS_REML$media_90_20),
median(PAS_REML$media_90_30), median(PAS_REML$media_95_10),
median(PAS_REML$media_95_20), median(PAS_REML$media_95_30))

int_inf<-c(quantile(PAS_ci_70_10, .025), quantile(PAS_ci_70_20, .025),
quantile(PAS_ci_70_30, .025), quantile(PAS_ci_80_10, .025),
quantile(PAS_ci_80_20, .025), quantile(PAS_ci_80_30, .025),
          quantile(PAS_ci_90_10, .025), quantile(PAS_ci_90_20, .025),
quantile(PAS_ci_90_30, .025), quantile(PAS_ci_95_10, .025),
quantile(PAS_ci_95_20, .025), quantile(PAS_ci_95_30, .025))
int_inf

int_sup<-c(quantile(PAS_ci_70_10, .975), quantile(PAS_ci_70_20, .975),
quantile(PAS_ci_70_30, .975), quantile(PAS_ci_80_10, .975),
quantile(PAS_ci_80_20, .975), quantile(PAS_ci_80_30, .975),
          quantile(PAS_ci_90_10, .975), quantile(PAS_ci_90_20, .975),
quantile(PAS_ci_90_30, .975), quantile(PAS_ci_95_10, .975),
quantile(PAS_ci_95_20, .975), quantile(PAS_ci_95_30, .975))
int_sup

grupo=c("70-10", "70-20", "70-30", "80-10", "80-20", "80-30",
        "90-10", "90-20", "90-30", "95-10", "95-20", "95-30")

bd=data.frame(prom_ing, int_inf, int_sup, grupo)
bd

g=ggplot(bd, aes(x=grupo, y=prom_ing)) +
  geom_errorbar(aes(ymin=int_inf, ymax=int_sup), width=.7,size=.011) +
  geom_line(size=1) +
  geom_point(size=2,colour="black")+
  geom_hline(yintercept = c(-1.09, -3, -4.92), lty=3, colour="red")
g

g+labs(x="Adherencia a FV en grupo intervenido y control", y="Mediana; IC
95%")

```

## ANEXO 6: Resultados de los tres escenarios.

## Anexo estudio A: recomendación de FV sobre marcadores de enfermedad cardiovascular con datos de Hartley et al., 2013, revisión Cochrane

## - Colesterol total

Tabla A1. MA con ECA CT de Col-T deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>i</sub>	n <sub>o</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
<i>p<sub>i</sub></i>	<i>p<sub>c</sub></i>						
0,70	0,10	387	583	-0,08	0,4454	42,18;	0
		[350; 427]	[543; 620]	[-0,25; 0,13] +	[0,3598; 0,5183]	[33,39; 52,71]	
	0,20	434	536	-0,11	0,3430	58,01	2,40
	0,30	484	486	-0,29	0,0133	0,00	57,90
		[438; 532]	[438; 532]	[-0,51; -0,08] +	[0,0002; 0,3130]	[0,00; 79,70]	
0,80	0,10	434	536	-0,05	0,5107	29,80	0
		[398; 472]	[498; 572]	[-0,20; 0,11] +	[0,4245; 0,5881]	[17,91; 41,67]	
	0,20	483	487	-0,08	0,4200	46,21	0,10
	0,30	531	439	-0,12	0,3091	59,04	21,7
		[492; 575]	[395; 478]	[-0,46; -0,15] +	[0,0080; 0,4151]	[0,00; 72,14]	
0,90	0,10	482	488	-0,04	0,5883	15,00	0
		[452; 512]	[458; 518]	[-0,16; 0,09]	[0,5083; 0,6555]	[10,25; 21,96]	
	0,20	530	440	-0,06	0,4854	26,58	0
	0,30	579	391	-0,08	0,3890	38,74	1,80
		[495; 618]	[403; 475]	[-0,19; 0,10] +	[0,3959; 0,5682]	[19,91; 36,83]	
0,95	0,10	506	464	-0,03	0,6435	11,28	0
		[482; 534]	[436; 488]	[-0,15; 0,10]	[0,5652; 0,7138]	[7,23; 16,92]	
	0,20	555	415	-0,05	0,5367	22,22	0
	0,30	603	367	-0,07	0,4432	33,51	0
		[525; 589]	[381; 445]	[0,18; 0,11] +	[0,4500; 0,6163]	[16,30; 29,46]	
		[571; 641]	[329; 399]	[0,21; 0,10] +	[0,0957; 0,5298]	[0,00; 42,90]	
<b>MA IT</b>		<b>482</b>	<b>488</b>	<b>-0,01</b>	<b>0,8105</b>	<b>0</b>	<b>---</b>
				<b>[-0,11; 0,09]</b>			

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en  $n_1 - n_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.75}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. El estudio de base obtenido con efecto fijo (FE) por presentar I<sup>2</sup>=0%. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

Según el MA que incluyó a Maskarinec et al., 1999, el efecto de la intervención sobre Col-T con datos por IT no presentó una disminución estadísticamente significativa en la mayoría de los escenarios de adherencia. Al comparar con el escenario que se eliminó del MA por IT a Maskarinec et al., 1999 (Tabla 5.4 del capítulo Resultados), no se observan cambios importantes.

### -Triglicéridos

**Tabla A2.** MA con ECA CT de TG deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
p <sub>i</sub>	p <sub>c</sub>						
0,70	0,10	111	169	0,18	0,0579	0 [0; 0]	25,0
		[100; 122]	[158; 180]	[-0,003; 0,35]	[0,0337; 0,0851]		
	0,20	125	155	0,21	0,0241	0 [0; 0]	96,1
		[112; 137]	[143; 168]	[0,05; 0,38]	[0,0052; 0,0551]		
	0,30	139	141	0,22	0,0041	0 [0; 0]	93,8
		[126; 152]	[128; 154]	[0,11; 0,43]	[0,0003; 0,0933]		
0,80	0,10	125	155	0,15	0,0826	0 [0; 0]	0,6
		[114; 135]	[145; 166]	[-0,01; 0,31]	[0,0570; 0,1095]		
	0,20	139	141	0,17	0,0427	0 [0; 0]	65,9
		[127; 150]	[130; 153]	[0,01; 0,34]	[0,0160; 0,0815]		
	0,30	153	127	0,21	0,0127	0 [0; 0]	99,5
		[141; 165]	[115; 139]	[0,04; 0,37]	[0,0019; 0,0359]		
0,90	0,10	139	141	0,13	0,1114	0 [0; 0]	0,0
		[130; 147]	[133; 150]	[-0,02; 0,30]	[0,0840; 0,1354]		
	0,20	153	127	0,15	0,0636	0 [0; 0]	19,4
		[142; 163]	[117; 138]	[0,006; 0,31]	[0,0330; 0,1116]		
	0,30	167	113	0,18	0,0326	0 [0; 0]	85,3
		[155; 178]	[102; 125]	[0,04; 0,33]	[0,0101; 0,0660]		
0,95	0,10	146	134	0,13	0,1264	0 [0; 0]	0,0
		[137; 154]	[126; 143]	[0,03; 0,29]	[0,0998; 0,1490]		
	0,20	160	120	0,14	0,0749	0 [0; 0]	4,8
		[150; 170]	[110; 130]	[-0,003; 0,30]	[0,0461; 0,1223]		
	0,30	174	106	0,16	0,0476	0 [0; 0]	55,5
		[163; 185]	[95 117]	[0,01; 0,32]	[0,0182; 0,0832]		
<b>MA IT</b>		<b>138</b>	<b>142</b>	<b>0,11 [-0,06; 0,27]</b>	<b>0,2035</b>	<b>0</b>	<b>---</b>

Efecto fijo (FE) para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en m<sub>1</sub> – m<sub>0</sub> deducidos con distintos porcentajes de adherencia; pi: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, pc: porcentajes adherencia en control, n<sub>1</sub> y n<sub>0</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.5</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

---

Con respecto a la recomendación de consumir FV sobre TG, el MA con IT incluido el estudio de Maskarinec et al., 1999 no logró demostrar una reducción estadísticamente significativa (0,11; IC 95%: -0,06; +0,27;  $p=0,2035$ ). Luego, con las 1000 repeticiones de MA CT sí se logró observar nuevas estimaciones con  $p<0,05$ , aunque tales diferencias de media fueron a favor del aumento de TG.

**Anexo estudio B: recomendación de pomelo sobre peso, circunferencia de cintura y presión arterial sistólica con datos de Onakpoya et al., 2015, WOS**

**- Peso corporal**

**Tabla B1.** MA con ECA CT de peso corporal deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>1</sub>	n <sub>0</sub>	Diferencia *	P-valor**	I***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
<i>P<sub>i</sub></i>	<i>P<sub>c</sub></i>						
0,70	0,10	116 [108; 125]	117 [108; 125]	-0,54 [-2,26; 1,27]	0,5378 [0,4447; 0,6615]	2,28 [0; 45,16]	0
	0,20	124 [115; 133]	109 [100; 118]	-0,61 [-2,60; 1,39]	0,5518 [0,4312; 0,8150]	35,28 [0; 70,61]	0
	0,30	132 [123; 141]	101 [92; 110]	-0,68 [-3,08; 1,89]	0,6111 [0,4041; 0,9271]	0,00 [0; 84,44]	0
0,80	0,10	65 [124; 140]	101 [93; 109]	-0,48 [-1,95; 0,90]	0,5086 [0,4335; 0,6094]	0,00 [0; 21,69]	0
	0,20	140 [132; 147]	93 [86; 101]	-0,55 [-2,05; 1,02]	0,5173 [0,4184; 0,6575]	9,22 [0; 52,80]	0
	0,30	147 [139; 155]	86 [78; 94]	-0,56 [-2,57; 1,53]	0,5797 [0,4272; 0,9064]	33,12 [0; 72,60]	0
0,90	0,10	148 [141; 153]	85 [80; 92]	-0,44 [-1,83; 0,82]	0,4750 [0,4106; 0,5554]	0,00 [0; 0,00]	0
	0,20	155 [148; 161]	78 [72; 85]	-0,50 [-1,75; 0,98]	0,4782 [0,3919; 0,6022]	0,00 [0; 24,21]	0
	0,30	163 [156; 169]	70 [64; 77]	-0,53 [-1,96; 1,12]	0,5161 [0,4105; 0,8830]	11,38 [0; 50,94]	0
0,95	0,10	155 [150; 160]	78 [73; 83]	-0,43 [-1,51; 0,81]	0,4607 [0,4060; 0,5350]	0,00 [0; 0,00]	0
	0,20	163 [158; 168]	70 [65; 75]	-0,48 [-1,62; 0,88]	0,4595 [0,3838; 0,5812]	0,00 [0; 6,52]	0
	0,30	171 [165; 176]	62 [57; 68]	-0,53 [-1,78; 0,94]	0,4787 [0,3898; 0,8785]	0,00 [0; 36,61]	0
<b>MA IT</b>		<b>155</b>	<b>78</b>	<b>-0,38</b> <b>[-1,35; 0,59]</b>	<b>0,4442</b>	<b>53,43</b>	<b>---</b>

Efecto aleatorio (DerSimonian y Laird) para obtener diferencia de media (kg), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_1$  y  $n_0$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.75}$ ]. \*\*\* I: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. El estudio de base obtenido con efecto fijo (FE) por presentar  $I^2=0\%$ . ^ Porcentaje de valores  $P < 0.05$ .

- **Circunferencia de cintura****Tabla B2.** MA con ECA CT entre pomelo y circunferencia de cintura deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>i</sub>	n <sub>o</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
<i>p<sub>i</sub></i>	<i>p<sub>c</sub></i>						
0,70	0,10	116	117	-0,01	0,9603	54,04	0
		[108; 125]	[108; 125]	[-1,62; 1,80]	[0,8668; 0,9975]	[41,16; 65,31]	
	0,20	124	109	0,05	0,9409	67,83	0
		[115; 133]	[100; 118]	[-1,92; 2,02]	[0,8087; 0,9969]	[56,13; 78,99]	
	0,30	132	101	0,14	0,9068	79,57	0
		[123; 141]	[92; 110]	[-2,22; 2,95]	[0,7254; 0,9949]	[68,76; 88,84]	
0,80	0,10	132	101	-0,07	0,9185	35,63	0
		[124; 140]	[93; 109]	[-1,42; 1,47]	[0,2366; 0,9951]	[19,87; 74,06]	
	0,20	140	93	-0,02	0,9531	51,48	0
		[132; 147]	[86; 101]	[-1,76; 1,78]	[0,8404; 0,9978]	[37,14; 67,81]	
	0,30	147	86	0,05	0,9417	65,88	0
		[139; 155]	[78; 94]	[-1,87; 2,21]	[0,8013; 0,9970]	[52,52; 77,11]	
0,90	0,10	148	85	-0,75	0,2272	68,02	0
		[141; 153]	[80; 92]	[-1,94; 0,48]	[0,1675; 0,8659]	[4,61; 74,04]	
	0,20	155	78	-0,79	0,8346	38,58	0
		[148; 161]	[72; 85]	[-2,23; 0,70]	[0,1987; 0,9892]	[13,75; 76,66]	
	0,30	163	70	-0,03	0,9535	44,29	0
		[156; 169]	[64; 77]	[-1,61; 1,69]	[0,8431; 0,9975]	[28,74; 61,04]	
0,95	0,10	155	78	-0,76	0,1948	62,18	0
		[150; 160]	[73; 83]	[-1,87; 0,37]	[0,1486; 0,2468]	[56,19; 68,62]	
	0,20	163	70	-0,76	0,2550	65,26	0
		[158; 168]	[65; 75]	[-2,04; 0,45]	[0,1787; 0,9485]	[0,00; 72,48]	
	0,30	171	62	-0,07	0,9298	28,17	0
		[165; 176]	[57; 68]	[-1,53; 1,51]	[0,8118; 0,9961]	[12,87; 48,63]	
<b>MA IT</b>		<b>155</b>	<b>78</b>	<b>-0,75</b>	<b>0,1129</b>	<b>46,53</b>	<b>---</b>
				<b>[-1,69; +0,18]</b>			

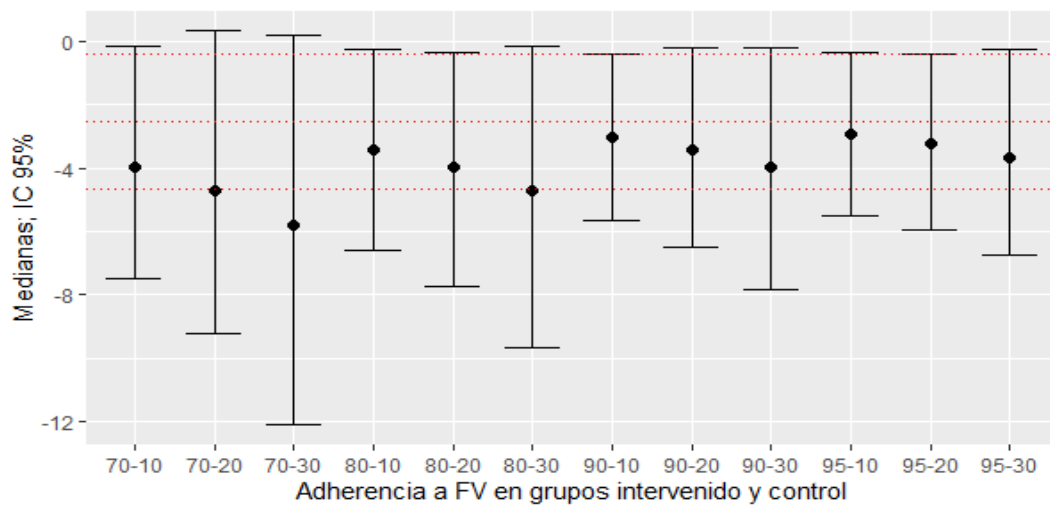
Efecto aleatorio (DerSimonian y Laird) para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia;  $p_i$ : porcentajes de adherencia en grupo de intervención,  $p_c$ : porcentajes adherencia en control,  $n_i$  y  $n_o$ : tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [ $P_{2.5}$ ;  $P_{97.5}$ ]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores  $P < 0.05$ .

Se observa en el MA CT que en ninguno se observaron diferencias de medias estadísticamente significativas, mismo resultado que el MA por IT.

### Anexo estudio C: recombinación de estudios

#### - Presión arterial sistólica

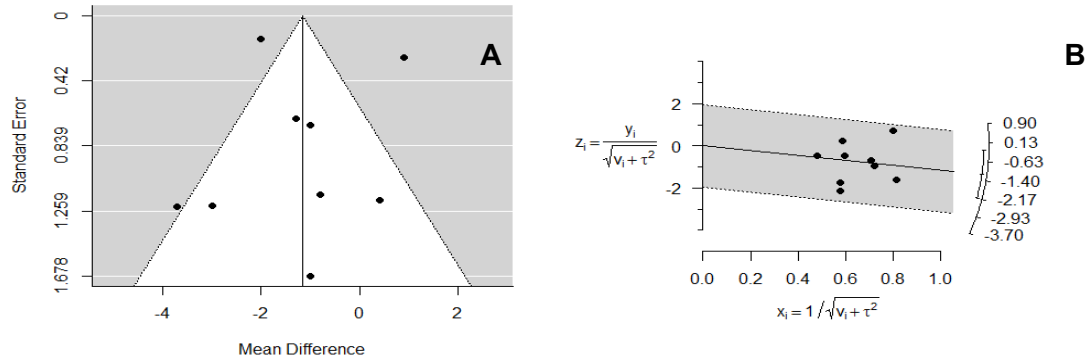
**Figura C1.** Tamaños de efecto de Metarregresión CT para PAS (modelo 3) según escenarios de no adherencia al consumo de FV



Metarregresión (MR) CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MR con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para PAS. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -2,53 (-4,65; -0,40).

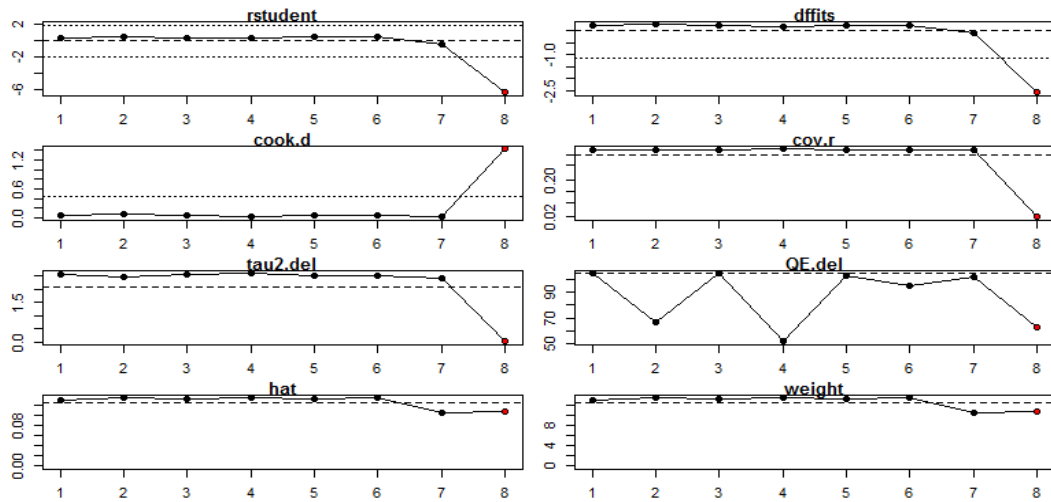
- Presión arterial diastólica

**Figura C2.** Funnel plot y gráfico radial del metanálisis entre intervenciones para aumentar ingesta de FV combinada con otras dieta sobre PAD



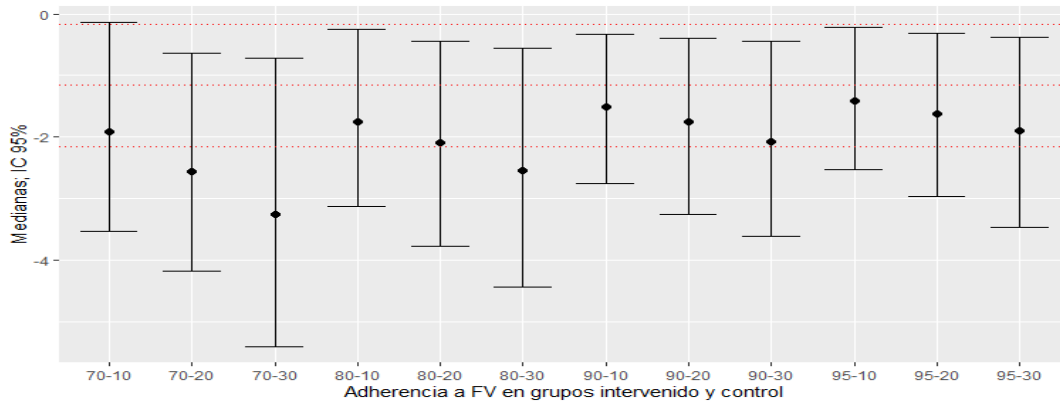
A: Funnel plot que evalúa riesgo de sesgo; B: gráfico radial de Galbraith que evalúa nivel de heterogeneidad de los 9 estudios que participaron en el MA.

**Figura C3.** Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones de FV sobre PAD



**rstudent:** residuos estandarizados; **dffits:** diferencia de ajustes al excluir un estudio con el modelo completo, **cook.d:** distancias de Cook, **cov.r:** ratio de las covarianzas, **tau2.del:** tau2 al excluir un estudio, **QE.del:** Prueba Q de heterogeneidad al excluir un estudio, **hat:** elementos diagonales de la matriz, **weight:** pesos de los estudios

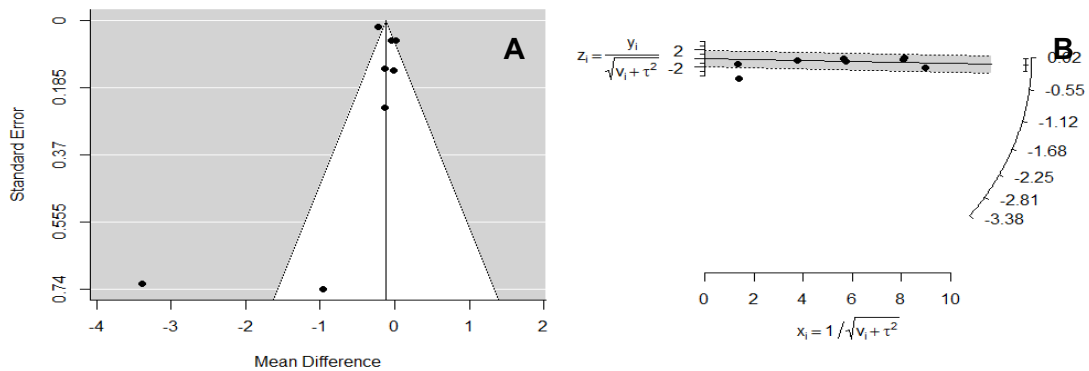
**Figura C4.** Tamaños de efecto de MA CT para PAD según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para PAD. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -1,16 (-2,15; -0,17).

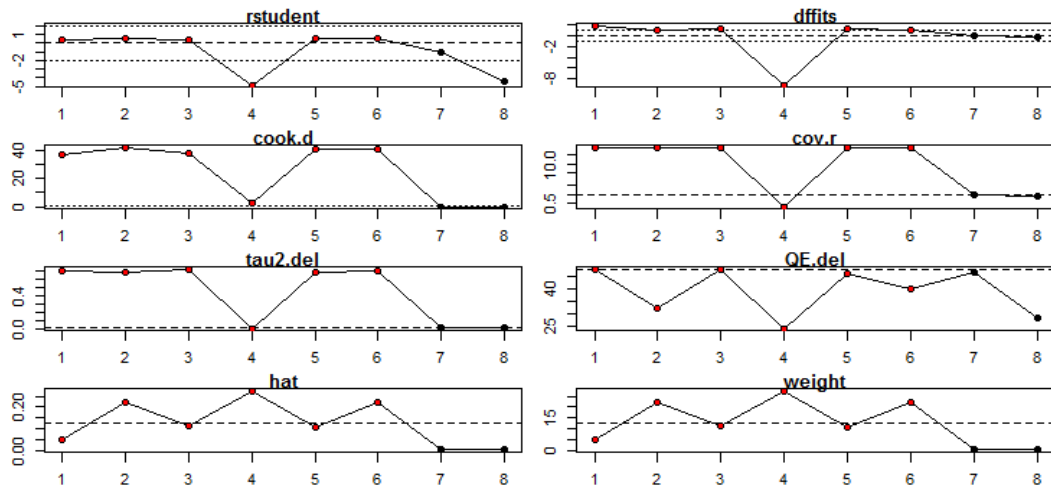
- **Colesterol total**

**Figura C5.** Funnel plot y gráfico radial del metanálisis entre intervenciones para aumentar ingesta de FV combinada con otras dieta sobre Col-T



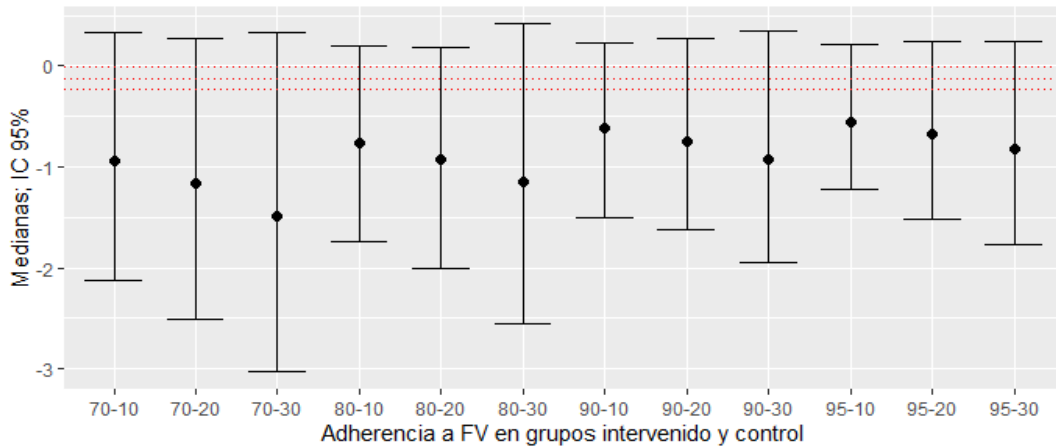
A: Funnel plot que evalúa riesgo de sesgo; B: gráfico radial de Galbraith que evalúa nivel de heterogeneidad de los 8 estudios que participaron en el MA.

**Figura C6.** Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones de FV sobre Col-T



**rstudent:** residuos estandarizados; **dffits:** diferencia de ajustes al excluir un estudio con el modelo completo, **cook.d:** distancias de Cook, **cov.r:** ratio de las covarianzas, **tau2.del:** tau2 al excluir un estudio, **QE.del:** Prueba Q de heterogeneidad al excluir un estudio, **hat:** elementos diagonales de la matriz, **weight:** pesos de los estudios

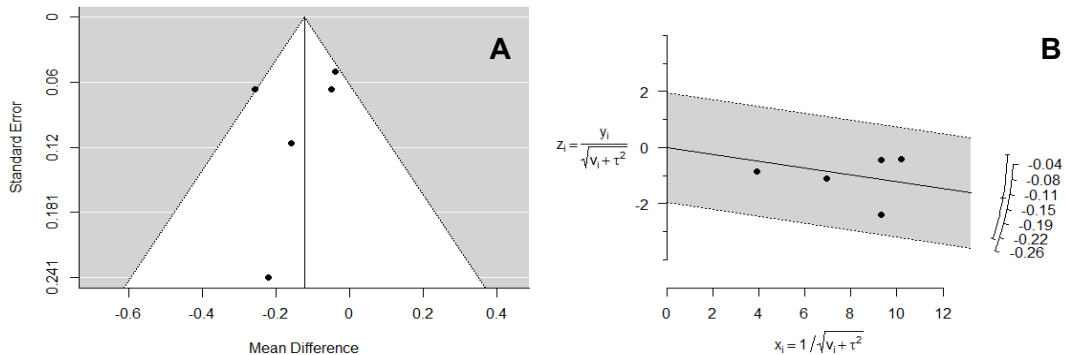
**Figura C7.** Tamaños de efecto de MA CT para Col-T según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para Col-T. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,12 (-0,23; -0,004).

- **Colesterol LDL**

**Figura C8.** Funnel plot y gráfico radial del metanálisis entre intervenciones para aumentar ingesta de FV combinada con otras dieta sobre LDL

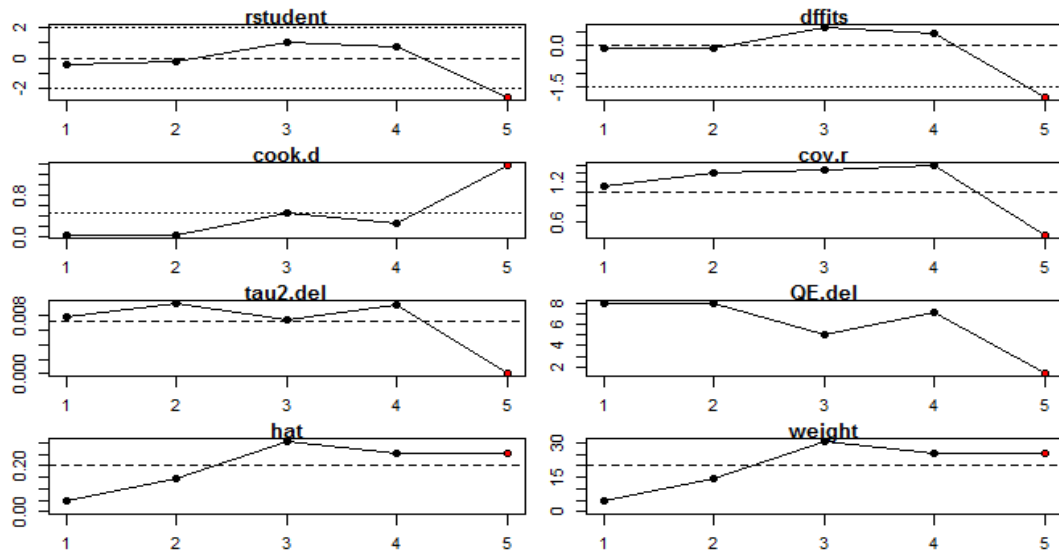


A: Funnel plot que evalúa riesgo de sesgo; B: gráfico radial de Galbraith que evalúa nivel de heterogeneidad de los 5 estudios que participaron en el MA.

Aun cuando  $k=5$ , de igual modo se obtuvieron gráficas para evaluar potencial sesgo de publicación y heterogeneidad. En el caso del primero (Figura C8A), se observa una tendencia a la simetría de los estudios (Kendall=-0,5270;  $p=0,2065$ ), más si con la prueba de Rosenthal se estima que faltarían recolectar 17 estudios con  $p>0,05$  para obtener una diferencia de media con efecto nulo, lo cual es improbable que suceda. Ahora, la precisión graficada en Figura C8B resalta un estudio que se escapa de la línea de ajuste del modelo, aunque no se escapa de la banda del intervalo de confianza.

En relación a la influencia que ejercen los estudios en el resultado global del MA (Figura C9), se encontró que la publicación de Chen 2010\_B (dieta DASH) genera cambio importante en los residuos, ajuste del modelo y heterogeneidad. Ahora, como son pocos los estudios, se decidió mantenerlo, ya que es una situación que puede replicarse cuando se estudia el efecto de intervenciones sanitarias.

**Figura C9.** Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones de FV sobre LDL



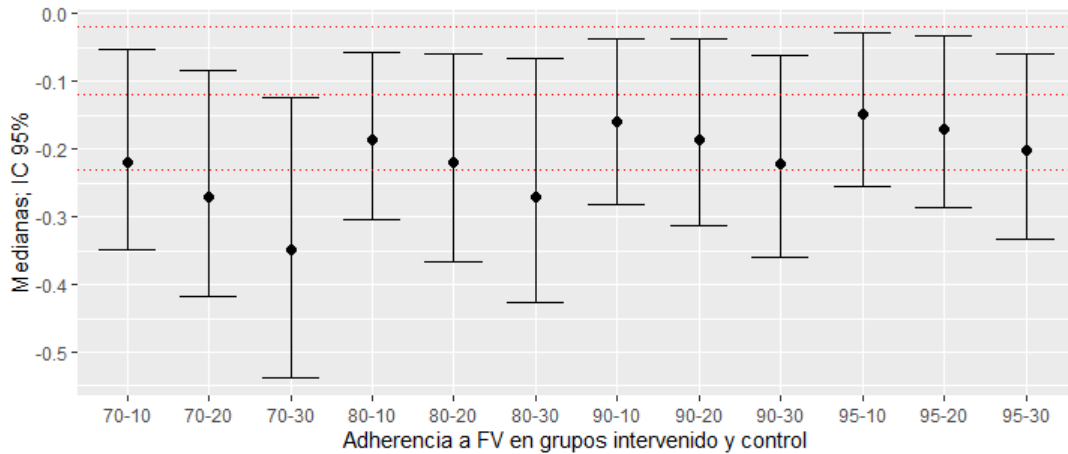
**rstudent:** residuos estandarizados; **dffits:** diferencia de ajustes al excluir un estudio con el modelo completo, **cook.d:** distancias de Cook, **cov.r:** ratio de las covarianzas, **tau2.del:** tau2 al excluir un estudio, **QE.del:** Prueba Q de heterogeneidad al excluir un estudio, **hat:** elementos diagonales de la matriz, **weight:** pesos de los estudios

**Tabla C1.** MA de ECA CT con intervenciones que incluyen aumentar el consumo de FV sobre LDL deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>i</sub>	n <sub>o</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
P <sub>i</sub>	P <sub>c</sub>						
0,70	0,10	490	731	-0,22	0,0095	81,33	100
		[455; 521]	[700; 766]	[-0,34 -0,05]	[0,0052; 0,0164]	[74,77 88,39]	
	0,20	551	670	-0,27	0,0059	86,89	100
		[515; 589]	[632; 706]	[-0,42 -0,08]	[0,0023; 0,0144]	[80,09 92,72]	
	0,30	612	609	-0,35	0,0036	91,65	100
		[573; 650]	[571; 648]	[-0,53 -0,12]	[0,0009; 0,0127]	[85,38 96,56]	
0,80	0,10	553	668	-0,19	0,0120	75,04	100
		[521; 579]	[642; 700]	[-0,30 -0,06]	[0,0079; 0,0177]	[68,54 81,79]	
	0,20	612	609	-0,22	0,0081	80,66	100
		[580; 647]	[574; 641]	[-0,36 -0,06]	[0,0042; 0,0150]	[74,04 87,53]	
	0,30	674	547	-0,27	0,0055	86,04	100
		[635; 710]	[511; 586]	[-0,42 -0,07]	[0,0019; 0,0124]	[79,07 92,37]	
0,90	0,10	614	607	-0,16	0,0150	67,66	100
		[589; 638]	[583; 632]	[-0,27 -0,04]	[0,0113; 0,0194]	[62,39 74,56]	
	0,20	674	547	-0,19	0,0110	73,89	100
		[645; 702]	[519; 576]	[-0,31 -0,04]	[0,0072; 0,0168]	[67,50 81,08]	
	0,30	735	486	-0,22	0,0077	79,32	100
		[701; 769]	[452; 520]	[-0,36 -0,06]	[0,0041; 0,0144]	[72,85 86,70]	
0,95	0,10	644	577	-0,15	0,0167	63,92	100
		[623; 665]	[556; 598]	[-0,26 -0,03]	[0,0134; 0,0204]	[59,26 69,65]	
	0,20	704	517	-0,17	0,0126	69,86	100
		[675; 732]	[489; 546]	[-0,28 -0,03]	[0,0091; 0,0176]	[64,16 76,87]	
	0,30	764	456	-0,20	0,0091	75,30	100
		[734; 796]	[425; 487]	[-0,34 -0,06]	[0,0055; 0,0150]	[68,78 82,58]	
<b>MA IT</b>		<b>704</b>	<b>697</b>	<b>-0,12 [-0,23; -0,02]</b>	<b>0,0235</b>	<b>54,03</b>	<b>---</b>

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en m<sub>i</sub> - m<sub>o</sub> deducidos con distintos porcentajes de adherencia; pi: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, pc: porcentajes adherencia en control, n<sub>i</sub> y n<sub>o</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.75</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

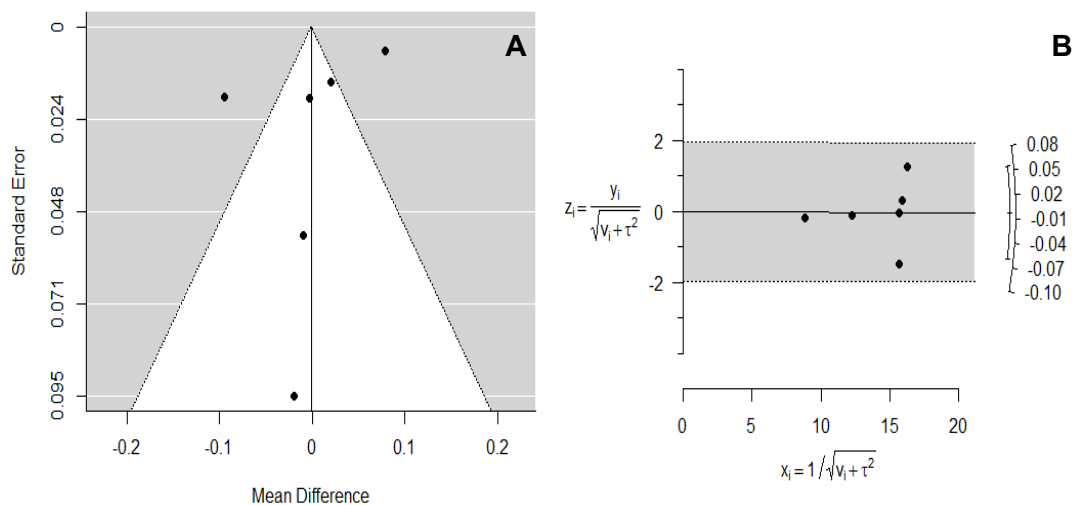
**Figura C10.** Tamaños de efecto de MA CT para LDL según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para LDL. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,12 (-0,23; -0,02).

- **Colesterol HDL**

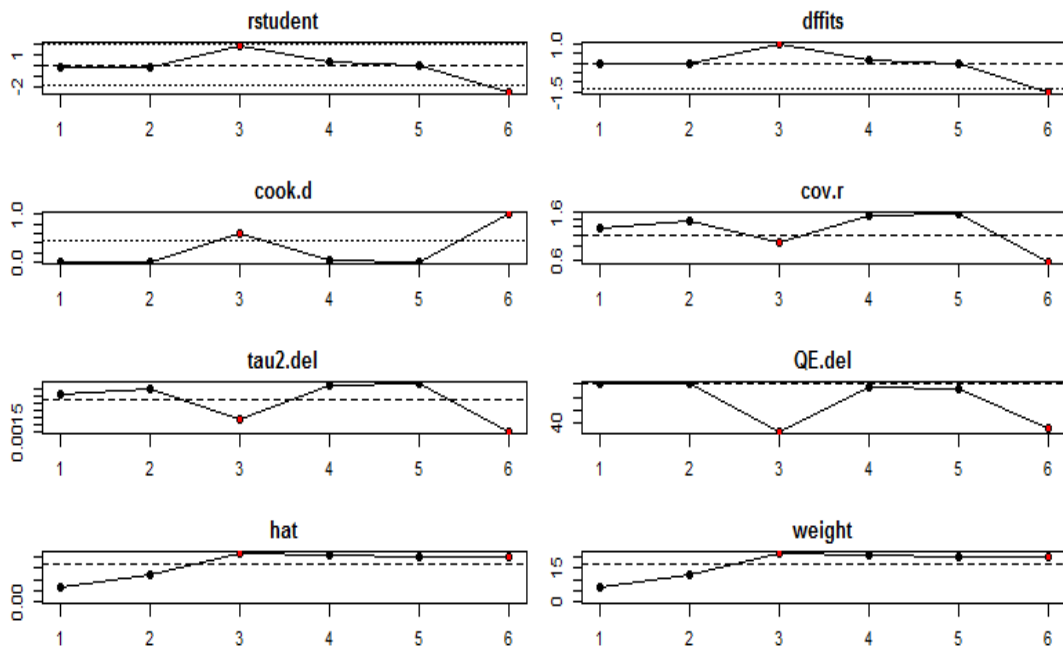
**Figura C11.** Funnel plot y gráfico radial del meta-análisis entre intervenciones para aumentar ingesta de FV combinada con otras dieta sobre HDL



A: Funnel plot que evalúa riesgo de sesgo; B: gráfico radial de Galbraith que evalúa nivel de heterogeneidad de los 6 estudios que participaron en el MA.

Según el coeficiente Kendall de asimetría se observó un valor de 0,0667 ( $p=1,0000$ ) y gráficamente lo representa con estudios que tienden a disponerse a ambos costados del gráfico (Figura C11A). De hecho, según la prueba de Rosenthal se necesitaría 20 estudios no estadísticamente significativos para que la diferencia de media del MA presente un intervalo de confianza en el valor nulo. Por otro lado, la heterogeneidad de los estudios se grafica en la Figura C11B de anexos y se observan a dos estudios que escapan de la línea de ajuste estandarizado del modelo, aunque no traspasa la banda del intervalo de confianza.

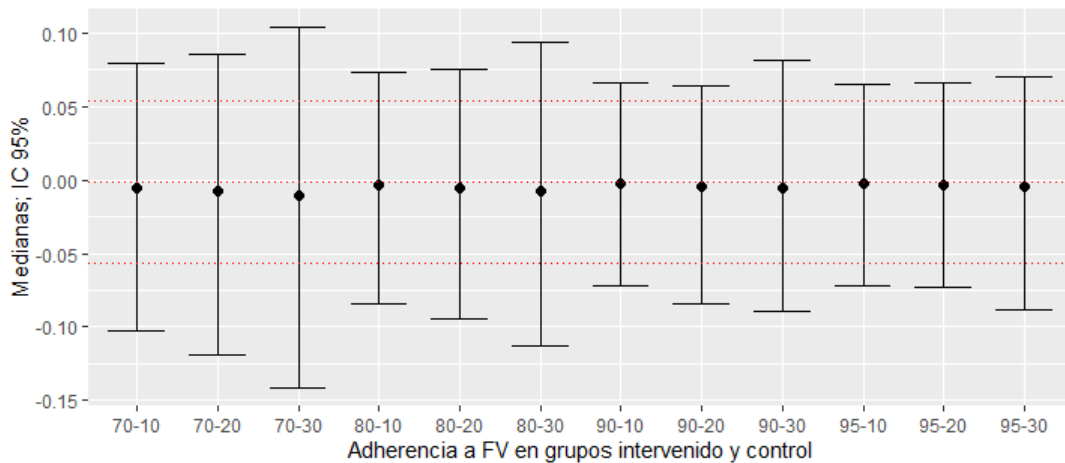
**Figura C12.** Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones de FV sobre HDL



**rstudent:** residuos estandarizados; **dffits:** diferencia de ajustes al excluir un estudio con el modelo completo, **cook.d:** distancias de Cook, **cov.r:** ratio de las covarianzas, **tau2.del:** tau2 al excluir un estudio, **QE.del:** Prueba Q de heterogeneidad al excluir un estudio, **hat:** elementos diagonales de la matriz, **weight:** pesos de los estudios

En relación al grado influencia que ejercieron los seis estudios a la diferencia de media global del MA, se observan a dos estudios (Esposito 2004 de dieta mediterránea) y Chen 2010 B (dieta DASH), los cuales generan cambios sobre los residuos (de manera opuesta ambos estudios), mientras que la heterogeneidad las disminuyen (Figura C12).

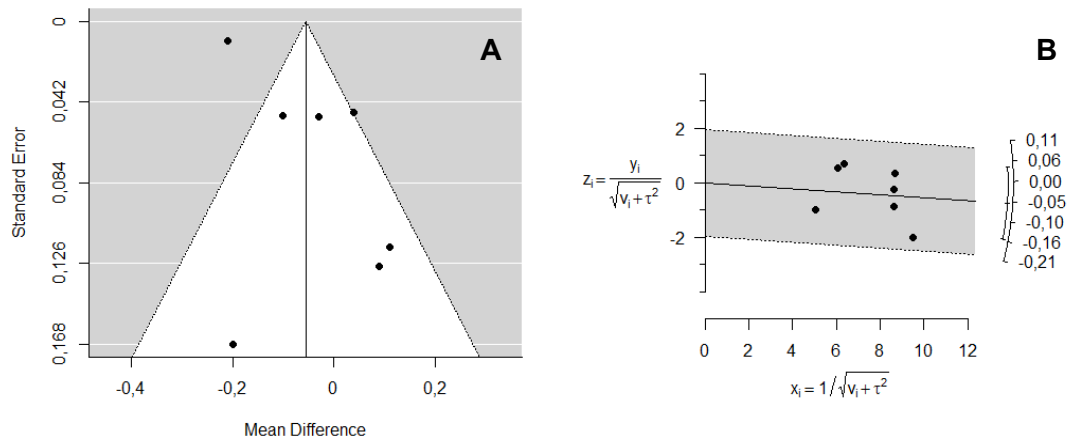
**Figura C13.** Tamaños de efecto de MA CT para HDL según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para HDL. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,0013 (-0,006; 0,054).

- Triglicéridos

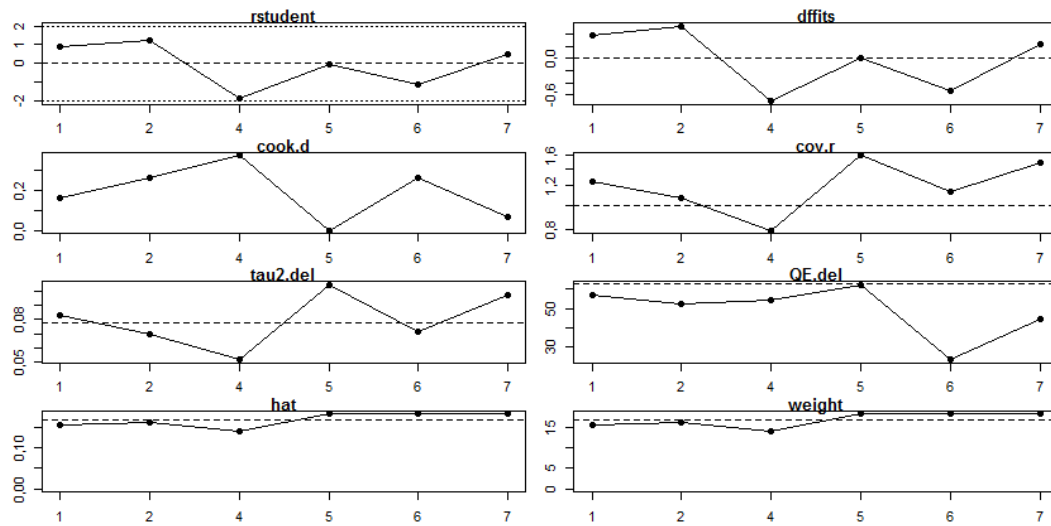
**Figura C14.** Funnel plot y gráfico radial del metanálisis entre intervenciones para aumentar ingesta de FV combinada con otras dieta sobre TG



A: Funnel plot que evalúa riesgo de sesgo; B: gráfico radial de Galbraith que evalúa nivel de heterogeneidad de los 7 estudios que participaron en el MA.

No se logra observar un sesgo de publicación vista en la Figura C14A, más si el coeficiente Kendall de asimetría arrojó una estimación de -0,1429; ( $p=0,7726$ ) y que se necesitarían 178 estudios con efecto nulo para que la diferencia de medias del MA fuera no estadísticamente significativo (test de Rosenthal), situación altamente improbable. El grado de heterogeneidad de este MA aparece en la Figura C14 B, donde los estudios tienden a dispersarse de la línea de ajuste del modelo, aunque no traspasan el intervalo de confianza.

**Figura C15.** Influencia de los estudios que participaron en el MA entre diferentes intervenciones de FV sobre TG



**rstudent:** residuos estandarizados; **dfits:** diferencia de ajustes al excluir un estudio con el modelo completo, **cook.d:** distancias de Cook, **cov.r:** ratio de las covarianzas, **tau2.del:** tau2 al excluir un estudio, **QE.del:** Prueba Q de heterogeneidad al excluir un estudio, **hat:** elementos diagonales de la matriz, **weight:** pesos de los estudios

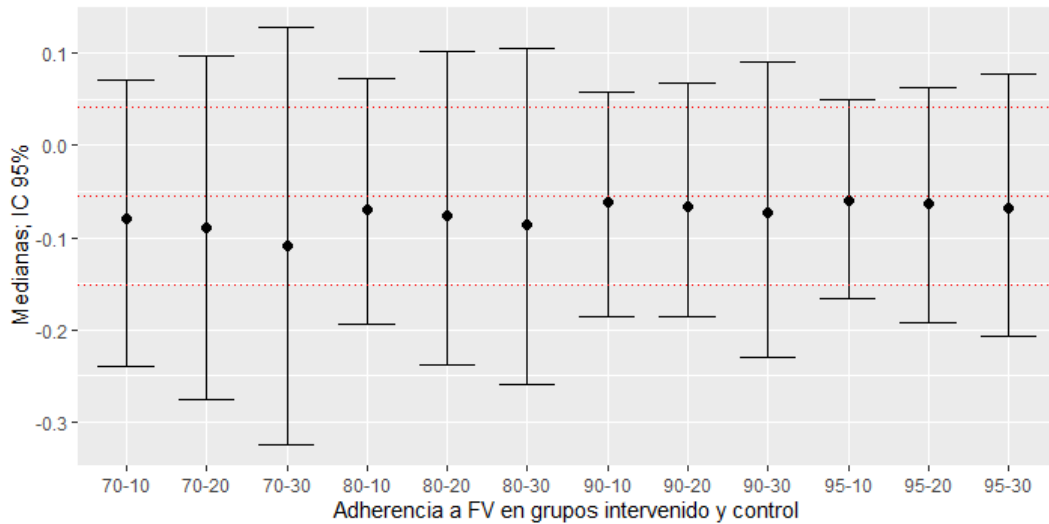
La Figura C15 indica que los estudios incorporados en este MA no influyeron significativamente a la diferencia de media global.

**Tabla C2.** MA de ECA CT con intervenciones que incluyen aumentar el consumo de FV sobre TG deducidos según porcentajes de adherencia

Adherencia		n <sub>i</sub>	n <sub>o</sub>	Diferencia*	P-valor**	I <sup>2</sup> ***	Prop <0,05 <sup>^</sup>
P <sub>i</sub>	P <sub>c</sub>						
0,70	0,10	699 [661; 734]	1041 [1006;1079]	-0,08 [-0,24; -0,07]	0,3204 [0,2691; 0,3825]	92,53 [91,68; 93,52]	0
	0,20	786 [742; 829]	954 [911; 998]	-0,09 [-0,28; -0,10]	0,3523 [0,2786; 0,4629]	94,86 [93,99; 95,85]	0
	0,30	874 [828; 918]	866 [822; 912]	-0,11 [-0,32; -0,13]	0,3780 [0,2624; 0,5589]	96,66 [95,81; 97,70]	0
0,80	0,10	788 [753; 824]	952 [916; 149]	-0,07 [-0,19; -0,07]	0,3100 [0,2722; 0,3574]	91,17 [90,18; 92,11]	0
	0,20	874 [833; 914]	126 [826; 907]	-0,08 [-0,24; -0,10]	0,3412 [0,2828; 0,4244]	93,38 [92,46; 94,31]	0
	0,30	960 [919;1004]	780 [736; 821]	-0,09 [-0,26; -0,11]	0,3696 [0,2802; 0,4943]	95,13 [94,19; 96,15]	0
0,90	0,10	874 [845; 904]	866 [836; 895]	-0,06 [-0,19; -0,06]	0,2999 [0,2683; 0,3356]	88,93 [87,52; 90,37]	0
	0,20	960 [924; 994]	780 [746; 816]	-0,07 [-0,19; -0,07]	0,3318 [0,2857; 0,3925]	91,25 [89,94; 92,42]	0
	0,30	1048 [1011; 1084]	692 [656; 729]	-0,07 [-0,23; -0,09]	0,3594 [0,2961; 0,4461]	93,01 [91,90;94,09]	0
0,95	0,10	918 [892; 942]	822 [798; 127]	-0,06 [-0,17; -0,05]	0,2924 [0,2658; 0,3257]	87,31 [86,17; 88,75]	0
	0,20	1005 [973;1035]	107 [705; 767]	-0,06 [-0,19; -0,06]	0,3244 [0,2854; 0,3764]	89,60 [88,55; 90,87]	0
	0,30	1090 [1056; 1124]	650 [616; 684]	-0,07 [-0,21; -0,08]	0,3590 [0,3031; 0,4345]	91,55 [90,45; 92,66]	0
<b>MA IT</b>		<b>875</b>	<b>865</b>	<b>-0,06</b> [-0,15; 0,04]	<b>0,2595</b>	<b>82,69%</b>	<b>---</b>

Efecto aleatorio REML para obtener diferencia de media (mmol/l), basado en  $m_1 - m_0$  deducidos con distintos porcentajes de adherencia; pi: porcentajes de adherencia en grupo de intervención, pc: porcentajes adherencia en control, n<sub>i</sub> y n<sub>o</sub>: tamaños muestrales estimados según CT. Los valores CT representan: \* Diferencia entre grupos, Mediana [Intervalo de confianza al 95%]. \*\*Mediana y percentiles 2.5 y 97.5 del valor P [P<sub>2.5</sub>; P<sub>97.75</sub>]. \*\*\* I<sup>2</sup>: porcentaje de heterogeneidad de MA CT. ^ Porcentaje de valores P < 0.05.

**Figura C16.** Tamaños de efecto de MA CT para TG según escenarios de no adherencia al consumo de FV



MA CT estimados según porcentajes de no adherencias aplicados a MA con IT. Los puntos oscuros representan las medianas de las 1000 simulaciones para TG. Los límites inferior y superior de las barras de error corresponden a los percentiles 2,5 y percentiles 97,5 de los intervalos de confianza con 95% obtenidos de las 1000 simulaciones. Las líneas punteadas de color rojo son la diferencia de media e intervalo de confianza del 95% obtenido del MA con IT: -0,06 (-0,15; 0,04).