

INFORME TÉCNICO

1. Mensaje sobre alimentación y nutrición

Los mensajes evaluados críticamente son de cuatro tipos: noticias de prensa, anuncios publicitarios, preguntas del público y mitos sobre alimentación y nutrición.

El consumo habitual de frutos secos reduce el riesgo cardiovascular

Tipo de mensaje: noticias.

2. Pregunta clínica estructurada (PICO)

La correcta formulación de una pregunta es fundamental para poder buscar respuestas en la bibliografía científica. Los mitos, las preguntas del público y los mensajes de noticias y anuncios se reformulan como preguntas clínicas estructuradas PICO, que tienen en cuenta, siempre que procede, estas cuatro características: el paciente o problema de interés (P), la intervención médica que se estudia (I), la comparación con otras intervenciones (C) y el efecto o desenlace que se estudia (*outcome*) (O).

En población adulta sana, ¿el consumo habitual de frutos secos se asocia a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares?

3. Identificación y selección de la evidencia científica

La respuesta a cada pregunta se busca en los estudios disponibles en las bases de datos bibliográficas, considerando en primer lugar las guías de práctica clínica o GPC (primero se busca en PubMed y, en caso de no encontrar ninguna GPC relevante, se busca después en Guidelines International Network y en otras fuentes: expertos, sociedades científicas, etc.); en segundo lugar, las revisiones sistemáticas (RS), y finalmente los estudios primarios (sólo en caso de no identificar GPC ni RS).

Fecha de búsqueda: 14/10/2018.

3.1. Guías de práctica clínica

No se identificaron guías de práctica clínica (GPC) relevantes.

3.2. Revisiones sistemáticas

3.2.1. PubMed

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (RS) relacionadas con la pregunta de investigación:

- Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten LJ, Riboli E, Norat T. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2016 Dec 5;14(1):207.¹

- Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, Anand SS, Mente A. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr.* 2016 Jan 28;115(2):212-25.²
- Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul;100(1):256-69.³
- Zhou D, Yu H, He F, Reilly KH, Zhang J, Li S, Zhang T, Wang B, Ding Y, Xi B. Nut consumption in relation to cardiovascular disease risk and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul;100(1):270-7.⁴

3.2.2. Cochrane Database of Systematic Reviews

Se identificó una RS Cochrane relacionada con la pregunta.

- Martin N, Germanò R, Hartley L, Adler AJ, Rees K. Nut consumption for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 28;(9):CD011583.⁵

3.2.3. Otras fuentes

No se identificaron otras RS relevantes.

3.3. Estudios primarios

Al encontrar revisiones sistemáticas relativamente recientes no se buscaron estudios primarios posteriores a la fecha de búsqueda de la misma.

4. Síntesis crítica de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica, también llamada confianza o certidumbre, indica el grado de certeza que tienen los resultados de los estudios científicos disponibles. Se clasifica en cuatro categorías: alta (implica que por más estudios que se hagan los resultados variarán muy poco, de modo que las conclusiones actuales se aproximan bastante a la realidad), moderada (es probable que nuevos estudios modifiquen los resultados actuales), baja (los resultados actuales pueden ser muy distintos de la realidad) y muy baja (es muy probable los resultados actuales sean muy diferentes cuando se hagan estudios adicionales). En este apartado, de cada tipo de documento seleccionado (GPC, RS o estudios primarios) se describen los aspectos clave de los estudios incluidos (objetivos, métodos, resultados principales). Así mismo, se evalúa la calidad de la evidencia científica disponible mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y la plataforma GDT (*Guideline Development Tool*). Finalmente, si se considera necesario, se incluye una tabla de resumen interactiva (*Summary of findings table*), que incluye los resultados por cada desenlace así como la calidad de la evidencia. Para su elaboración se utiliza la aplicación en línea isof.epistemonikos.org.

Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial: cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se estima que 17,9 millones de personas murieron a causa de alguna ECV en 2016, lo que representa el 31% de

todas las muertes mundiales. De estas muertes, el 85% fue debido a un infarto agudo de miocardio o un ictus¹. La mayoría de las enfermedades cardiovasculares se podrían prevenir actuando sobre los factores de riesgo, como el consumo de tabaco, la dieta, la obesidad y el sedentarismo, entre otros⁶.

En concreto, la dieta juega un papel importante tanto en el desarrollo de ECV como en su prevención. Se han publicado numerosos estudios que muestran que los frutos secos tienen un efecto beneficioso sobre los factores de riesgo de ECV⁵ desde que en la década de 1990 un estudio (*The Adventist Health Study*) relacionó el consumo frecuente de frutos secos con un menor riesgo de enfermedad coronaria⁷, seguido por un ensayo clínico⁸ que demostró que una dieta rica en frutos secos estaba asociada a una reducción en los niveles de colesterol en suero en comparación con una dieta saludable estándar.

Características nutricionales de los frutos secos

Los frutos secos de árbol incluyen las almendras, avellanas, anacardos, nueces de Brasil, nueces de macadamia, nueces piñones y pistachos. Los cacahuetes por definición son leguminosas, pero tienen un perfil nutricional similar a los frutos secos de árbol, por lo que en general se incluyen en el grupo de frutos secos^{9,10}. Este grupo se caracteriza por su alta densidad energética, con un alto porcentaje de lípidos totales (42-76g/100g). Así mismo, presentan un bajo contenido de ácidos grasos saturados (4-16%) y alto contenido de ácidos grasos insaturados, ácidos grasos monoinsaturados MUFA (ácido oleico) y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)^{9,10}. Los frutos secos no contienen colesterol, pero su fracción grasa contiene cantidades considerables de esteroides no colesterol (esteroides vegetales o fitoesteroides), que podrían contribuir a su efecto reductor del colesterol¹⁰.

Son además una fuente rica en antioxidantes (tocoferoles y compuestos fenólicos, entre otros) principalmente en la piel o cobertura comestible¹⁰. Son una excelente fuente de proteínas (aproximadamente el 25% de la energía) con un alto contenido de L-arginina, aminoácido precursor del óxido nítrico (vasodilatador endógeno). Finalmente, son una buena fuente de fibra dietética (4-11 g/ 100 g)^{9,10}.

El mecanismo por el cual los frutos secos contribuirían a disminuir el riesgo cardiovascular no está totalmente claro, sugiriéndose que la mejoría de los niveles de lípidos en la sangre¹¹ y de la función endotelial¹² podría explicar este potencial efecto protector.

Efectos del consumo de frutos secos en la salud

De las RS identificadas relacionadas con la pregunta de investigación, escogimos la RS de Aune 2016 por ser la de la estrategia de búsqueda más reciente y además porque evaluó los desenlaces de resultado de interés.

Esta RS que incluyó metaanálisis fue publicada en 2016¹ y evaluó la relación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de enfermedad cardiovascular, el cáncer y la mortalidad por todas las causas. Los autores realizaron una búsqueda en las bases de datos PubMed y EMBASE hasta el 19 de julio de 2016. Incluyeron no solo ensayos clínicos aleatorizados sino también otros estudios prospectivos (estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios anidados de casos y controles dentro de estudios de cohortes) que evaluaran la ingesta de frutos secos en la población adulta y la incidencia o mortalidad por enfermedad coronaria, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, cáncer total y todas las causas.

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (puntuación de 0 a 9 según la selección, comparabilidad y evaluación de resultados), considerándolo como bajo, medio y alto (0-3, 4-6 y 7-9 puntos respectivamente).

En total se incluyeron 20 estudios prospectivos en el análisis de la ingesta de frutos secos y enfermedad coronaria, ictus y enfermedad cardiovascular. Nueve estudios fueron de los Estados Unidos, seis de Europa, cuatro de Asia y uno de Australia. La media de puntuación en la escala de Newcastle-Ottawa fue de 7,4 (mediana 8,0) para la enfermedad coronaria; 7,7 (mediana 8,0) para el accidente cerebrovascular, y 7,6 (mediana 8,0) para la enfermedad cardiovascular, principalmente por falta de: representatividad de la cohorte; determinación de la exposición (falta de entrevista o falta de FFQ validada); demostración de que el resultado no estaba presente al comienzo del estudio (falta de exclusión de los casos prevalentes), y adecuación del seguimiento (pérdida de seguimiento de más del 10% o no declarada). Por tanto, estudios con bajo riesgo de sesgo en general.

Doce estudios de cohorte investigaron la asociación entre la ingesta de frutos secos y el riesgo de enfermedad coronaria. El RR global para la ingesta alta versus baja de frutos secos fue de 0,76 (IC95%: 0,69 a 0,84), pero se detectó un nivel de heterogeneidad estadística moderada entre los estudios. Hubo evidencia de una asociación no lineal entre la ingesta de frutos secos y la enfermedad coronaria, con solo ligeras reducciones adicionales en el riesgo por encima de 15-20 gramos por día.

Se incluyeron 11 estudios de cohortes en el análisis de la ingesta de frutos secos y el riesgo de accidente cerebrovascular. El RR global para la ingesta alta versus baja fue de 0,89 (IC95%: 0,82 a 0,97), con un bajo nivel de heterogeneidad entre los estudios. Doce estudios de cohorte investigaron el consumo de frutos secos y el riesgo de enfermedad cardiovascular. El RR global para la ingesta alta versus baja fue de 0,81 (IC95%: 0,74–0,89), con un nivel de heterogeneidad moderada entre los estudios. Hubo evidencia de una asociación no lineal entre la ingesta de frutos secos y el riesgo de enfermedad cardiovascular, con una reducción en el riesgo hasta una ingesta aproximada de 15 g/día, pero sin más reducciones con ingestas más altas.

En el análisis de subgrupos y metarregresión hubo poca evidencia de heterogeneidad entre los subgrupos cuando los análisis se estratificaron por las características del estudio, incluyendo la duración del seguimiento, el sexo, la ubicación geográfica, el número de casos o las muertes, las puntuaciones de calidad del estudio y el ajuste por posibles factores de confusión. Hubo indicios de una asociación más fuerte entre la ingesta de frutos secos y la enfermedad cardiovascular en los hombres que en las mujeres; sin embargo, no hubo evidencia de diferencias por sexo en los otros desenlaces. Con respecto a la relación entre el consumo de frutos secos y las enfermedades cardiovasculares, se identificaron asociaciones más fuertes entre los estudios que realizaron un ajuste con el tabaquismo o la hipertensión que entre los estudios sin tal ajuste. Los autores concluyen que el consumo de frutos secos podría reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Asimismo, concluyen que el consumo de frutos secos se asocia a una disminución del riesgo de cáncer.

A pesar de que la RS incluyó estudios observacionales, que representan inicialmente una baja calidad de evidencia, al evidenciar un efecto dosis respuesta, en ausencia de otras limitaciones importantes, la confianza en los resultados aumenta, por lo que la calidad de la evidencia se consideró como moderada (Anexo 1).

La RS de Mayhew 2016² muestra resultados similares concluyendo que el consumo de frutos secos está asociado de manera inversa con la mortalidad por todas las causas, la ECV total y la mortalidad por ECV.

¿Qué dicen otros estudios?

El estudio, PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea)¹³ fue un ensayo multicéntrico y aleatorizado realizado en España para evaluar la eficacia de dos dietas mediterráneas (una suplementada con aceite de oliva virgen extra y otra con frutos secos), en comparación con una dieta de control (consejos sobre una dieta baja en grasas) sobre la prevención primaria de ECV. Se publicó inicialmente en 2013, pero un análisis realizado en 2017 detectó irregularidades en el procedimiento de aleatorización, por lo que se retiró el estudio de la revista y se volvió a publicar en 2018, después de realizar nuevos análisis. Este estudio evaluó el efecto de los frutos secos (nueces, almendras y avellanas) asociados a dieta mediterránea comparado con la dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra y con la dieta baja en grasas.

En PREDIMED participaron un total de 7.447 participantes con un alto riesgo cardiovascular, pero sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio. El desenlace final primario fue presentar un evento cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares). Después de un seguimiento medio de 4,8 años, el ensayo se detuvo sobre la base de un análisis provisional preespecificado.

En el análisis por intención de tratar, ajustado mediante el índice de propensión (*propensity score*, en inglés) el *hazard ratio* de presentar un evento cardiovascular fue de 0,69 (IC95%: 0,53- 0,91) para una dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra y 0,72 (IC95%: 0,54- 0,95) para una dieta mediterránea con frutos secos, en comparación con la dieta de control. Los resultados fueron similares después de la exclusión de los 1.588 participantes en que se sospechaba una irregularidad en el proceso de aleatorización. Los autores concluyeron que en personas con alto riesgo cardiovascular, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue menor entre los asignados a una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos que entre los asignados a una dieta reducida en grasas. Este estudio, no obstante, no permite saber si el efecto beneficioso, para esta población y respecto a la dieta baja en grasa, es debido a las nueces o a la dieta mediterránea en sí misma.

Finalmente, una RS Cochrane publicada en 2015 evaluó el efecto del consumo de frutos secos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV)⁵. Los autores realizaron una búsqueda sistemática, incluyendo únicamente ensayos clínicos, sin restricción de idioma, en CENTRAL, Medline, EMBASE, CINAHL, Web of Science y The Cochrane Library (hasta el 30 de julio de 2015). La calidad de los estudios se evaluó utilizando los criterios descritos en el *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*. Los autores incluyeron solo

ensayos clínicos aleatorizados en adultos sanos o con riesgo moderado y alto de ECV, que compararan consejos dietéticos para aumentar el consumo de frutos secos o provisión de frutos secos para aumentar el consumo durante al menos tres meses vs ninguna intervención o intervención mínima, con un período mínimo de seguimiento de 12 semanas.

Los desenlaces primarios de interés fueron: mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa; eventos clínicos de ECV (infarto agudo de miocardio, procedimientos de revascularización o intervención coronaria percutánea, angina de pecho e ictus, entre otros). Como desenlaces secundarios: cambios en la presión arterial (sistólica y diastólica) y en los lípidos en sangre (colesterol total, LDL, HDL, colesterol y triglicéridos); diabetes tipo 2; calidad de vida relacionada con la salud (utilizando cualquier escala validada); costos, y efectos adversos (por ejemplo, aumento de peso, anafilaxia). Esta revisión incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 435 participantes. Los 5 ensayos informaron sobre factores de riesgo de ECV pero ninguno informó sobre los desenlaces primarios. Todos los ensayos incluyeron pocos participantes (entre 60 y 110) y el tiempo de seguimiento fue de 12 semanas a 6 meses. Los efectos observados tenían un alto nivel de heterogeneidad estadística.

En general, se consideró que los ensayos incluidos tenían un riesgo de sesgo incierto, principalmente en el cegamiento, reporte selectivo y notificación. La provisión de frutos secos es una intervención para la cual los participantes no pueden ser cegados. Se consideró que el cegamiento de los evaluadores de los resultados tuvo un bajo riesgo de sesgo en dos estudios y riesgo de sesgo incierto en los tres restantes. Debido al número relativamente pequeño de estudios incluidos, no se pudo evaluar el sesgo de publicación. No hubo un efecto estadísticamente significativo del consumo de frutos secos en la tensión arterial sistólica. La heterogeneidad fue significativa entre los ensayos. Sin embargo, un ensayo fue claramente diferente al resto, con una reducción importante de la presión arterial sistólica. Para el colesterol LDL, hubo una heterogeneidad de baja a moderada entre los ensayos, y para el colesterol HDL no hubo heterogeneidad. No se demostró un efecto estadísticamente significativo del consumo de frutos secos en la reducción del colesterol LDL o HDL. Los autores concluyeron que hay una falta de evidencia de los efectos del consumo de frutos secos en la prevención primaria de ECV en la población general y una evidencia muy limitada de los efectos de dicho consumo en los factores de riesgo cardiovasculares.

5. Conclusión

El mensaje “El consumo habitual de frutos secos reduce el riesgo cardiovascular” es:

Cierto

Probablemente cierto

Posiblemente cierto

Posiblemente falso

Probablemente falso

Falso

Incierto / dudoso

6. Justificación

Para justificar la conclusión sobre el mensaje analizado, se valora la calidad global de la evidencia, es decir, después de realizar la valoración de la calidad de la evidencia para cada desenlace individual, se realiza una valoración conjunta de la misma. Esta valoración global expresa la confianza general que tenemos en los efectos o desenlaces de interés y corresponde al menor nivel de confianza de los desenlaces clave. Por ejemplo, si para responder una pregunta tenemos tres desenlaces clave, dos de ellos con una calidad alta y otro de con calidad moderada, la calidad global de la evidencia será valorada como moderada. Además de valorar la confianza de los resultados, también se considera el balance entre beneficios y riesgos. En este contexto, se consideran las diferencias que hay entre los estimadores del efecto de los desenlaces estudiados, así como su importancia relativa. Así, si existe una gran diferencia entre los beneficios (p.ej., disminución de mortalidad) y los riesgos (p.ej., efectos adversos), es más probable responder como “falso” o “cierto”; si la diferencia es pequeña, es más probable responder como “probablemente falso” o “probablemente cierto”, y en el caso de no tener un balance ajustado entre beneficios y riesgos, y/o no hay estudios, es más probable responder como “incierto”.

En relación con el mensaje “El consumo habitual de frutos secos reduce el riesgo cardiovascular” podemos concluir que es probablemente cierto. Esto es debido a que la evidencia disponible muestra que el consumo de frutos secos se asocia a una disminución consistente del riesgo de enfermedad cardiovascular en general, incluido el riesgo de enfermedad coronaria. Así mismo, se dispone de pruebas similares de una potencial disminución de la mortalidad cardiovascular e incluso de la mortalidad en general. A pesar de que únicamente se dispone de estudios observacionales, hay suficientes estudios bien diseñados y ejecutados, con resultados consistentes. Así mismo se observa un gradiente dosis respuesta que aumenta nuestra confianza en los resultados, por lo que la calidad de la evidencia se podría considerar como moderada. Por tanto, el consumo habitual de frutos secos probablemente reduce el riesgo de muerte por todas las causas, de enfermedad coronaria y de enfermedades cardiovasculares en general.

Referencias

1. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten LJ, Riboli E, Norat T. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2016 Dec 5;14(1):207.

2. Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, Anand SS, Mente A. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr*. 2016 Jan 28;115(2):212-25.
3. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100(1):256-69.
4. Zhou D, Yu H, He F, Reilly KH, Zhang J, Li S, Zhang T, Wang B, Ding Y, Xi B. Nut consumption in relation to cardiovascular disease risk and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100(1):270-7.
5. Martin N, Germanò R, Hartley L, Adler AJ, Rees K. Nut consumption for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;(9):CD011583.
6. World Health Organization [Internet]. Cardiovascular diseases (CVDs). [Consultado el 14 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-%28cvds%29>
7. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch Intern Med*. 1992;152(7):1416-24.
8. Sabaté J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med*. 1993 Mar 4;328(9):603-7.
9. Souza RG, Gomes AC, Naves MM, Mota JF. Nuts and legume seeds for cardiovascular risk reduction: scientific evidence and mechanisms of action. *Nutr Rev*. 2015 Jun;73(6):335-47.
10. Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients*. 2010 Jul;2(7):652-82.
11. Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, Lewis K, Mozaffarian D. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1347-56.
12. Xiao Y, Huang W, Peng C, Zhang J, Wong C, Kim JH, Yeoh EK, Su X. Effect of nut consumption on vascular endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018 Jun;37(3):831-839.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34.

Autora

Carolina Requeijo Lorenzo (Centro Cochrane Iberoamericano).

Revisores

Pablo Alonso-Coello (Centro Cochrane Iberoamericano) y Gonzalo Casino (Universidad Pompeu Fabra).

Fecha: 14/11/2018. Revisión: 11/04/2019.

ANEXO 1. Tabla de resumen de los hallazgos (SoF)

Autor(es): Requeijo C **Fecha:** 20/10/2018

Pregunta: ¿Cuál es el efecto del consumo de frutos secos sobre la salud cardiovascular?

Bibliografía: Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMC Med. 2016 Dec 5;14(1):207.

Evaluación de la calidad							Riesgo basal	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas											
15	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	gradiente dosis-respuesta ^a	50-54 años: 0,27% ^b	RR 0.81 (0,74 a 0,89)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
							65-69 años: 0,94% ^b		2 menos por 1.000 (de 3 menos a 2 menos)		
							80-84 años: 4,7% ^b		10 menos por 1.000 (de 13 menos a 8 menos)		
Enfermedad cardiovascular											
12	estudios observacionales	no es serio	no es serio ^c	no es serio	no es serio	gradiente dosis-respuesta ^a	Bajo riesgo: 0,5% ^d	RR 0.81 (0.74 a 0.89)	1 menos por 1.000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
							Moderado riesgo: 2,5% ^d		5 menos por 1.000 (de 8 menos a 3 menos)		
							Alto riesgo: 7,5% ^d		16 menos por 1.000 (de 23 menos a 9 menos)		
Enfermedad isquémica coronaria											
12	estudios observacionales	no es serio	no es serio ^e	no es serio	no es serio	gradiente dosis-respuesta ^a		RR 0.76 (0.69 a 0.84)		⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Ictus											
11	estudios observacionales	no es serio	no es serio ^f	no es serio	no es serio	Ninguno ^g		RR 0.93 (0.83 a 1.05)		⊕⊕○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo

Explicaciones

- a. En el análisis dosis-respuesta hubo una reducción del RR de enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas de un aumento en una porción por día (28gr) en la ingesta de frutos secos y se evidenció una asociación no lineal entre su consumo y la enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular, y mortalidad por todas las causas, principalmente hasta una ingesta de aproximadamente 15 a 20 gramos por día (5-6 porciones por semana).
- b. Riesgo basal poblacional basado en "Servei de Gestió i Anàlisi de la Informació per a la Planificació Estratègica, Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2016. Barcelona. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, juny 2018".
- c. Heterogeneidad estadística moderada (I²=52,3%), pero clínicamente no relevante (todos los estudios incluidos muestran un efecto similar).
- d. Basado en las categorías del SCORE de riesgo de muerte a 10 años por causa cardiovascular para países de bajo riesgo: "Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Löchen ML, Lølligen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23".
- e. Heterogeneidad estadística moderada (I²=47,5%), pero clínicamente no relevante (todos los estudios incluidos muestran un efecto similar).
- f. Heterogeneidad baja (I²= 13,7%).
- g. En el análisis dosis-respuesta no se observó una relación lineal estadísticamente significativa y se evidenció una asociación no lineal, con una curva en forma de J leve con reducciones en el riesgo hasta 10 g/día, pero una asociación positiva leve a la ingesta de 30 g/día.