

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Alimentos ultraprocesados e incidencia de enfermedad cardiovascular en el *Framingham Offspring Study*



Filippa Juul, MS, PhD,^a Georgeta Vaidean, MD, MPH, PhD,^{b,c} Yong Lin, PhD,^{d,e} Andrea L. Deierlein, MS, MPH, PhD,^{f,g} Niyati Parekh, MS, PhD, RD^{f,g,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Los alimentos ultraprocesados aportan un 58% de la energía total en la dieta de los Estados Unidos, pero su asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV) continúa sin haber sido suficientemente estudiada.

OBJETIVOS Los autores investigaron la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la incidencia de ECV y la mortalidad en la cohorte prospectiva del *Framingham Offspring Study*.

MÉTODOS La muestra analizada la formaron 3003 adultos sin ECV en los que se dispuso de datos de alimentación válidos en la situación inicial. Se obtuvieron datos sobre la dieta medida con el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, así como parámetros antropométricos, sociodemográficos y de estilo de vida cada cuatro años entre 1991 y 2008. Se dispuso de datos relativos a la incidencia de ECV y la mortalidad hasta 2014 y 2017, respectivamente. Los alimentos ultraprocesados se definieron según lo establecido en el marco NOVA. Los autores utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar la asociación multivariable entre el consumo de alimentos ultraprocesados (raciones diarias ajustadas respecto al contenido de energía) y la incidencia de las variables de valoración duras de ECV y de enfermedad coronaria (EC), el total de ECV y la mortalidad por ECV. Los modelos multivariables se ajustaron según la edad, el sexo, el nivel de estudios, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la actividad física.

RESULTADOS Durante el seguimiento (1991 a 2014/2017), los autores identificaron 251, 163 y 648 casos incidentes de las variables de valoración de ECV dura, EC dura y ECV total, respectivamente. En promedio, los participantes consumían 7,5 raciones al día de alimentos ultraprocesados en la situación inicial. Cada ración diaria adicional de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del 7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,03 a 1,12), el 9% (IC del 95%: 1,04 a 1,15), el 5% (IC del 95%: 1,02 a 1,08) y el 9% (IC del 95%: 1,02 a 1,16) en el riesgo de la ECV dura, la EC dura, la ECV total y la mortalidad por ECV, respectivamente.

CONCLUSIONES Los resultados presentados respaldan la conclusión de que un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asocia a un aumento del riesgo de incidencia y mortalidad por ECV. Aunque será necesaria una investigación adicional en poblaciones étnicamente diversas, estos resultados sugieren un beneficio cardiovascular con la limitación del consumo de alimentos ultraprocesados. (J Am Coll Cardiol 2021;77:1520-31) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Public Health Policy and Management, School of Global Public Health, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^bSchool of Pharmacy and Health Sciences, Fairleigh Dickinson University, Florham Park, New Jersey, Estados Unidos; ^cDivision of Cardiology, Lenox Hill Hospital, Northwell Health, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^dDepartment of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos; ^eBiometrics Division, Rutgers Cancer Institute of New Jersey, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos; ^fPublic Health Nutrition Program, School of Global Public Health, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^gDepartment of Population Health, Grossman School of Medicine, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; y el ^hRory Meyers College of Nursing, New York University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo una de las primeras causas de discapacidad crónica y muerte en todo el mundo (1). Una mala dieta es un factor de riesgo de ECV importante y modificable, y constituye un objetivo crucial de las medidas de prevención cardiovascular (2). Los alimentos ultraprocesados (es decir, formulaciones industriales muy procesadas elaboradas con pocos o ningún alimento sin modificar) proporcionan un 58% de las calorías de la alimentación en la dieta media de los Estados Unidos y su consumo está aumentando en todo el mundo (3,4). La producción de alimentos ultraprocesados utiliza diversas nuevas técnicas de procesamiento (por ejemplo, extrusión), ingredientes (por ejemplo, almidones modificados, aislados de proteína) y aditivos (por ejemplo, emulsificantes, aromatizantes artificiales) de uso exclusivamente industrial (5). El procesamiento puede modificar el potencial saludable de un alimento al eliminar nutrientes beneficiosos y componentes bioactivos que están presentes de forma natural; introducir nutrientes no beneficiosos y aditivos alimentarios; y modificar la estructura física (6,7). El consumo de alimentos ultraprocesados se ha relacionado con el sobrepeso/obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 en estudios observacionales (8).

Son pocos los estudios que han investigado el papel que desempeñan los alimentos ultraprocesados en relación con el riesgo de ECV (9,10). En una cohorte grande de personas adultas de Francia, un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un mayor riesgo de ECV, enfermedad coronaria (EC) y eventos cerebrovasculares a lo largo de un período medio de seguimiento de 5,2 años (10). En cambio, el consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un riesgo superior de mortalidad por cualquier causa, pero no de mortalidad causada por ECV, en un análisis prospectivo realizado en el marco de la *Third National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES III) (9). Dada la elevada carga que suponen las ECV y la tendencia al aumento de los alimentos ultraprocesados en el suministro mundial de alimentos, es esencial esclarecer mejor la relación existente entre el grado de procesamiento y el riesgo de ECV. En el presente estudio se examina la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la incidencia de ECV y la mortalidad en la cohorte del *Framingham Offspring Study* (FOS).

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO. El *Framingham Heart Study* es un estudio de cohorte prospectivo actualmente en curso en Framingham, Massachusetts (Estados Unidos) (11). En el presente estudio se usaron datos de la segunda generación, la incluida en el FOS, que fue incluida en el estudio en los años 1971 a 1975 (12). Se realizó un examen clínico de los participantes cada 4 años. Se dispuso de datos de seguimiento hasta la exploración número 9 (2011–2014) y de datos de mortalidad hasta el 2017. Se ha publicado anteriormente una información detallada acerca del FOS (13). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El presente estudio fue autorizado por el comité de ética de investigación interno de la Nueva York University.

BASE DE DATOS ANALIZADA. Para los análisis presentados se tomaron como datos iniciales los del examen 5 (1991–1995) (n = 3712). Excluimos a los participantes con una ECV preexistente (n = 363) y a aquellos en los que faltaban datos de seguimiento respecto a la ECV (n = 17). Siguiendo lo establecido en los criterios del *Framingham Heart Study* (14), se excluyó también a los participantes con datos de alimentación no válidos o con un consumo de energía que no fuera plausible (n = 329). La base de datos final para el análisis incluyó a un total de 3003 adultos (figura 1).

EVALUACIÓN DEL CONSUMO ALIMENTARIO. La dieta en la situación inicial se evaluó por correo con el empleo del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFA) semicuantitativo de Harvard, de 131 elementos, validado (15). Los participantes notificaron la frecuencia de consumo de alimentos específicos en el año anterior, con opciones que iban de < 1 ración al mes a ≥ 6 raciones al día. Durante el examen realizado presencialmente, personal formado para ello revisó el CFA. Se utilizó la base de datos de nutrientes del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para calcular los consumos de nutrientes a partir del consumo descrito en la dieta (15).

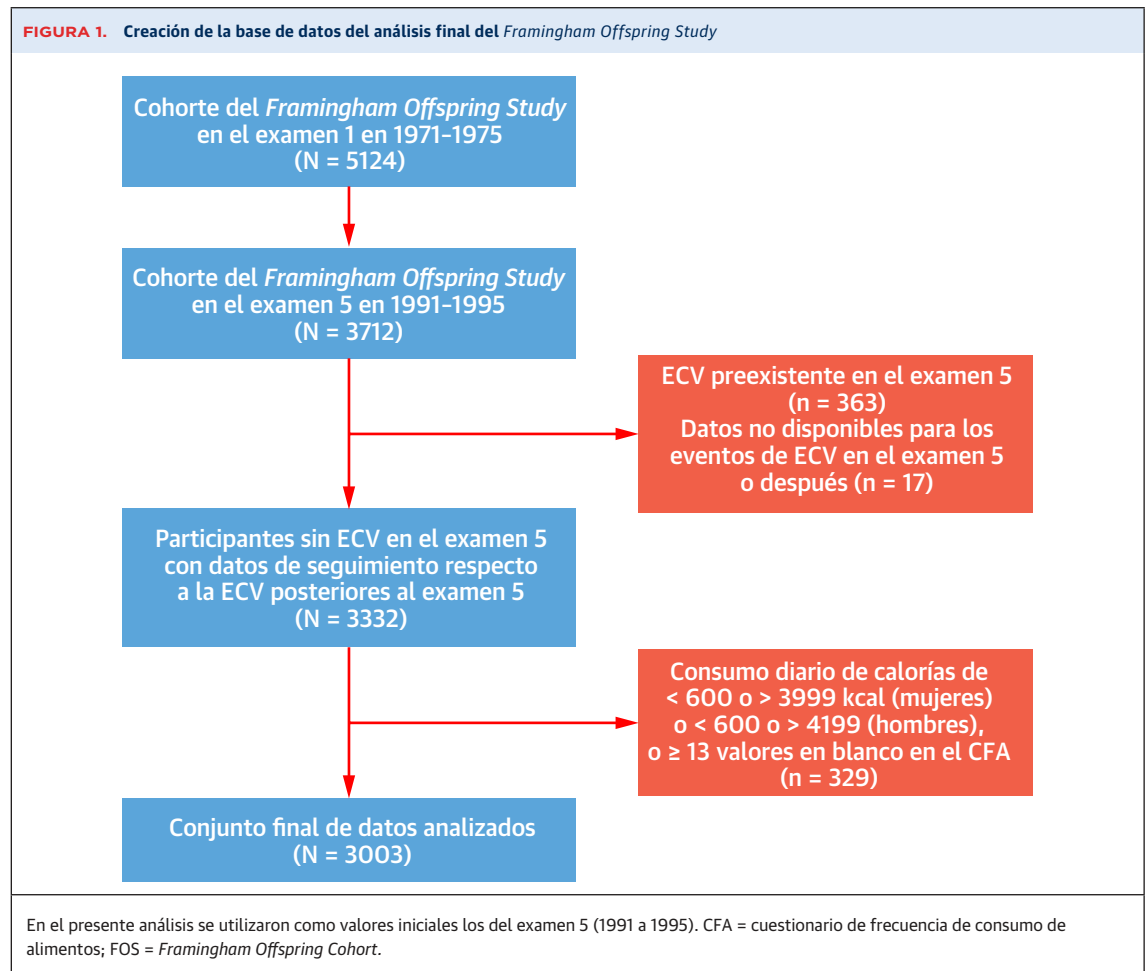
DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN. El marco de referencia NOVA clasifica los alimentos según el grado y fi-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CFA = cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
DGAI = *Dietary Guidelines for Americans Adherence Index*
EC = enfermedad coronaria
ECV = enfermedad cardiovascular
FOS = *Framingham Offspring Study*
IMC = índice de masa corporal
NHANES = *National Health and Nutrition Examination Study*

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 25 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 26 de enero de 2021, aceptado el 28 de enero de 2021.



nalidad del procesado industrial que se les aplica (5). Con el empleo del NOVA, se clasificaron los alimentos del CFA en 5 categorías mutuamente excluyentes: 1) “alimentos no procesados o mínimamente procesados”, como los alimentos de origen animal o vegetal frescos, secos o congelados; 2) “ingredientes culinarios procesados”, como azúcar de mesa, aceites, grasas, sal y otros componentes utilizados en las cocinas para la preparación culinaria; 3) “alimentos procesados”, como los pescados y verduras enlatados, el pan simple y los quesos artesanales; y 4) “alimentos ultraprocesados”: formulaciones industriales hechas con pocos o ningún alimento entero sin modificar y producidas con aditivos como aromatizantes y conservantes. Se creó una categoría adicional, 5) “preparados culinarios” como ampliación de la clasificación NOVA para englobar los platos combinados que se indicaban que eran de comida casera o se daba por supuesto que eran caseros debido a la falta de información detallada. Para los alimentos que podían tener diferentes niveles de procesado, se hicieron supuestos basados en el nivel de procesado consumido con más frecuencia en la NHANES de 2001 a 2002 y en la literatura (4,16,17). Para cada par-

ticipante, calculamos el consumo diario (raciones al día) ajustado según la energía de los alimentos de cada nivel de procesado del NOVA, así como el consumo semanal (raciones por semana) ajustado según la energía de grupos específicos de alimentos ultraprocesados (por ejemplo, bebidas azucaradas), utilizando el método de residuos (18). Una ración corresponde, por ejemplo, a 1 lata de bebida gaseosa, 1 taza de cereales de desayuno o 1 onza (28,35 g) de patatas chips. Los valores de consumo de alimentos ultraprocesados ajustados según la energía se clasificaron en quintiles.

DETERMINACIÓN DE LOS CASOS DE ECV. Los datos de resultados clínicos se obtuvieron de los archivos de supervivencia y secuencia de eventos del FOS, que aportan información sobre la incidencia confirmada de eventos de ECV, muertes relacionadas con la ECV y mortalidad total. La información relativa a los eventos de ECV en el seguimiento se obtuvo de las historias clínicas, las exploraciones físicas realizadas en la consulta del estudio, los registros de hospitalización y la comunicación con los médicos de los participantes (19). Los criterios de valo-

ración principales fueron los casos incidentes de ECV dura (muerte coronaria súbita o no súbita, infarto de miocardio y/o ictus mortal/no mortal) y EC dura (muerte coronaria súbita/no súbita e infarto de miocardio). Los criterios de valoración secundarios fueron la ECV total (EC, ictus mortal isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio, embolia cerebral, otras enfermedades cardiovasculares o cerebrales, enfermedad arterial periférica [definida como la claudicación intermitente] e insuficiencia cardiaca congestiva [con o sin hospitalización, diagnosticada mediante la exploración o las anotaciones de los médicos]), la mortalidad por ECV y la mortalidad total. Se identificó un total de 648 casos de ECV incidente, que incluían 251 casos de ECV dura y 163 casos de EC dura. Durante el periodo de seguimiento hubo 713 muertes, entre ellas 108 muertes por ECV.

EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES. Características demográficas y de estilo de vida. La edad, la actividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol se basaron en lo indicado por los propios participantes en cada examen, y el nivel de estudios en lo indicado en el examen 2. Se calculó un índice de la actividad física multiplicando el promedio del número de horas diarias de actividad física ligera, moderada o intensa, por los costes metabólicos específicos de la actividad y sumando luego las horas ponderadas (20). Sobre la base de este índice, se clasificó el nivel de actividad física como bajo (< 30), moderado (30 a 33) o alto (> 33) (21). El consumo de alcohol (g/d) se calculó a partir de la frecuencia de consumo descrita por los propios participantes de las raciones estándares de cerveza, vino y cócteles. Se clasificó a los participantes como fumadores actuales, exfumadores (≥ 1 año de abstinencia) o no fumadores.

Medidas antropométricas y clínicas. Personal con la formación adecuada determinó el peso, la altura y el perímetro de cintura en cada examen realizado, utilizando métodos estandarizados (22). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) a partir de la altura y el peso. Los valores de IMC de 25 a 29,9 kg/m² y de ≥ 30 kg/m² se clasificaron como sobrepeso y obesidad, respectivamente (23). La diabetes se definió por una glucemia en ayunas de ≥ 126 mg/dl o por el empleo de insulina o fármacos hipoglucemiantes orales. Se obtuvieron lecturas de la presión arterial realizadas por 2 médicos con el empleo de un esfigmomanómetro, y se tomó para los cálculos el promedio de las dos (24).

Calidad de la dieta. Se evaluó la calidad de la dieta con el empleo del *Dietary Guidelines for Americans Adherence Index* (DGAI) 2010 (25). El DGAI-2010 evalúa el consumo de 14 grupos de alimentos (frutas; verduras de color verde oscuro, hortalizas de color naranja o rojo; otras hortalizas; verduras; otras verduras; cereales; leche;

carne, proteínas y huevos; marisco; frutos secos; legumbres; azúcar; variedad de proteínas; y variedad de frutas y verduras) y 11 opciones saludables o recomendaciones de consumo de nutrientes (cantidad de grasas totales, grasas saturadas, grasas trans, colesterol, sodio, fibra, alcohol; y porcentaje de proteínas magras; leche baja en grasas; cereales integrales; y frutas consumidas como frutas enteras) (26). La puntuación máxima es de 100 y una puntuación alta indica una mayor adherencia a las directrices alimentarias y una dieta de mayor calidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa Stata/SE 15.1 (Stata-Corp, College Station, Texas, Estados Unidos). Evaluamos las características demográficas, alimentarias y clínicas en la situación inicial en el conjunto de la muestra y en los diversos quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados ajustado según la energía (raciones al día). Se analizaron las diferencias entre los distintos quintiles de consumo mediante una regresión lineal sin ajustar para las variables continuas y mediante el estadígrafo de Cochran-Mantel-Haenszel para las variables cualitativas.

Utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox con covariables dependientes del tiempo para determinar la asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados en la situación inicial (raciones al día ajustadas según la energía; variable continua) y el riesgo de eventos incidentes de ECV y/o EC y la mortalidad por ECV durante el seguimiento. Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) (intervalos de confianza [IC] del 95%) con ajuste según la edad y ajuste multivariable, por separado para los eventos de ECV dura, los eventos de EC dura, los eventos de ECV total y la mortalidad por ECV. Definimos como período de seguimiento el intervalo comprendido entre la fecha de la evaluación inicial y la fecha del primer evento de ECV conocido en los casos y entre la situación inicial y la fecha de muerte o de último contacto en los no casos. Se consideró que los participantes quedaban censurados para el análisis si fallecían por causas distintas de la ECV, se perdía su seguimiento o si el evento no se había producido aún en el último examen en el que habían participado.

En todos los análisis multivariables incluimos los posibles factores de confusión por separado en los modelos ajustados para la edad. Las variables se mantenían en el modelo final si la estimación del riesgo cambiaba en > 10% o si teóricamente eran importantes en función de lo indicado en la literatura. Los modelos multivariables se ajustaron respecto a la edad (variable continua), el sexo, el nivel de estudios (≤ 12 años; 13 a 15 años; ≥ 16 años), el tabaquismo, el consumo de alcohol (g/d) y el nivel de actividad física (variable continua). En los casos en los que faltaban datos de covariables, se aplicó una extrapolación de la última observación realizada.

TABLA 1. Distribución de las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte del FOS en la situación inicial (examen 5) (N = 3003); datos totales y estratificados por quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados (r/d)

	Muestra total (n = 3003)	Q1 (n = 601) < 5,3 r/d	Q2 (n = 601) 5,3-6,4 r/d	Q3 (n = 600) 6,5-7,6 r/d	Q4 (n = 601) 7,6-9,5 r/d	Q5 (n = 600) > 9,5 r/d	Valor de p*
Edad, años	53,9 ± 9,6	52,6 ± 9,6	53,7 ± 9,7	53,8 ± 9,6	54,5 ± 9,9	55,1 ± 9,3	< 0,001
Mujeres	55,1	51,9	58,2	56,5	55,6	53,2	0,178
Media de nivel de estudios, años							0,028
≤ 12	39,0	36,3	38,0	37,8	39,5	43,3	
13-15	27,9	29,1	25,9	30,2	29,9	24,6	
≥ 16	33,1	34,5	36,1	32,0	30,6	32,1	
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,3 ± 5,0	26,6 ± 4,5	27,0 ± 4,8	27,1 ± 5,1	27,7 ± 5,3	28,1 ± 5,0	< 0,001
Perímetro de cintura, pulgadas	36,3 ± 5,6	35,7 ± 5,2	35,8 ± 5,5	36,1 ± 5,9	36,7 ± 5,9	37,1 ± 5,5	< 0,001
Tabaquismo							0,262
No han fumado nunca	33,7	34,9	35,4	35,8	33,3	29,2	
Fumadores actuales	19,0	17,8	18,5	19,5	17,8	21,3	
Exfumadores	47,3	47,3	46,1	44,7	48,8	49,5	
Índice de actividad física	34,9 ± 6,2	35,8 ± 6,9	35,2 ± 6,6	34,3 ± 5,5	34,8 ± 6,1	34,2 ± 5,8	< 0,001
Nivel de actividad física							< 0,001
Bajo	16,3	14,8	15,2	17,9	16,2	17,6	
Medio	30,8	26,8	28,9	31,7	30,6	36,0	
Alto	52,9	58,5	55,9	50,3	53,1	46,4	
Diabetes	5,8	4,0	4,0	5,2	9,1	6,7	< 0,001
Hipertensión	19,0	17,1	14,7	17,9	21,8	23,3	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE o a %, salvo que se indique lo contrario. *Los valores de p se calcularon mediante una regresión lineal sin ajustar, utilizando el quintil de consumo de alimentos ultraprocesados como variable ordinal para las variables continuas, y mediante el estadígrafo de Cochran-Mantel-Haenszel para las variables cualitativas.
FOS = Framingham Offspring Study; r/d = raciones al día.

Evaluamos las posibles interacciones multiplicativas entre el consumo de alimentos ultraprocesados y el sexo, la edad, el tabaquismo y el IMC, respectivamente, con un nivel de alfa de 0,10.

Repetimos los modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariantes con un ajuste adicional para las siguientes variables: 1) consumo total de energía; 2) calidad de la dieta definida por el DGAI-2010; 3) perímetro de cintura (variable a lo largo del tiempo); 4) IMC (variable a lo largo del tiempo); 5) presión arterial sistólica media (variable a lo largo del tiempo); 6) tratamiento para la hipertensión (variable a lo largo del tiempo); 7) medicación hipolipemiente (variable a lo largo del tiempo); y 8) consumo inicial de los niveles de procesado NOVA restantes (raciones al día). También evaluamos la asociación multivariable entre el consumo en la situación inicial (raciones por semana) de alimentos ultraprocesados específicos (pan; dulces y postres; carnes ultraprocesadas; tentempiés salados; bebidas azucaradas; bebidas sin alcohol bajas en calorías; comida rápida (*fast food*); cereales de desayuno; yogures y otros alimentos ultraprocesados [productos no lácteos para blanquear el café, margarina, licores y salsa de chili]) y el riesgo de ECV y de EC.

En los análisis secundarios exploramos la asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados y la mortalidad total, así como la asociación entre el consumo inicial de alimentos mínimamente procesados, ingredientes culinarios procesados, alimentos procesados y prepara-

ciones culinarias, respectivamente, y cada una de las variables de valoración de los resultados de ECV. El supuesto de riesgos proporcionales de Cox se puso a prueba mediante: 1) la interacción del tiempo con las covariables; y 2) una prueba de Grambsch-Therneau de los residuos de Schoenfeld escalados.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

En la situación inicial, los participantes eran de mediana edad (media de edad: 53,5 años) y tenían sobrepeso (media de IMC: 27,3 kg/m²); un 55,1% eran mujeres y la mayoría indicaban un nivel elevado de actividad física (52,9%) (tabla 1). Una tercera parte tenían 16 años o más de estudios (33,1%) y dos terceras partes eran exfumadores (47,3%) o fumadores actuales (19,0%). Los valores medios de edad, IMC y perímetro de cintura aumentaron en los diversos quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados (p para la tendencia < 0,001). En cambio, un mayor consumo de alimentos ultraprocesados mostró una asociación inversa con la actividad física (p para la tendencia < 0,001) y con el nivel de estudios (p = 0,028). En total, un 5,8% y un 19,0% de los participantes tenían diabetes e hipertensión, respectivamente, y la prevalencia fue mayor en los participantes con un consumo de alimentos ultraprocesados elevado en comparación con los que tenían un consumo bajo (quintil 5 frente a quintil 1; p < 0,001).

TABLA 2. Características de la dieta en la cohorte del FOS en la situación inicial (examen 5) (N = 3003); datos totales y estratificados por quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados (r/d)

	Muestra total (n = 3003)	Q1 (n = 601) < 5,3 r/d	Q2 (n = 601) 5,3-6,4 r/d	Q3 (n = 600) 6,5-7,6 r/d	Q4 (n = 601) 7,6-9,5 r/d	Q5 (n = 600) > 9,5 r/d	p para la tendencia*
Energía total, kcal	1875,9 ± 625,0	2116,8 ± 585,0	1766,1 ± 583,6	1714,3 ± 608,1	1776,5 ± 610,9	2005,7 ± 638,1	0,008
Consumo/nivel de procesado, r/d†							
Alimentos mínimamente procesados ‡	11,3 ± 3,6	12,9 ± 4,3	11,3 ± 3,2	11,1 ± 3,2	10,7 ± 3,3	10,3 ± 3,5	< 0,001
Ingredientes culinarios procesados §	1,6 ± 1,4	1,9 ± 1,7	1,7 ± 1,5	1,6 ± 1,3	1,4 ± 1,2	1,3 ± 1,3	< 0,001
Preparaciones culinarias ¶	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	< 0,001
Alimentos procesados	2,0 ± 1,3	2,3 ± 1,7	2,0 ± 1,2	1,9 ± 1,2	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,1	< 0,001
Alimentos ultraprocesados #	7,5 ± 2,9	4,0 ± 1,2	5,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3	8,5 ± 0,5	11,9 ± 2,3	< 0,001
% de energía procedente de							
Hidratos de carbono	50,9 ± 8,4	50,6 ± 8,8	51,1 ± 7,8	51,3 ± 7,8	51,2 ± 8,8	50,4 ± 8,6	0,861
Sacarosa	9,8 ± 4,1	9,1 ± 3,3	9,8 ± 3,5	10,0 ± 4,0	10,1 ± 4,8	10,0 ± 4,4	< 0,001
Fructosa	5,4 ± 2,8	5,6 ± 2,7	5,6 ± 2,7	5,6 ± 2,6	5,4 ± 2,9	4,9 ± 2,9	< 0,001
Proteína	16,8 ± 3,3	17,5 ± 3,6	17,3 ± 3,3	16,9 ± 3,2	16,5 ± 3,3	15,8 ± 3,1	< 0,001
Grasas totales	30,1 ± 6,3	28,7 ± 6,6	29,5 ± 5,9	29,9 ± 5,8	30,2 ± 6,4	32,0 ± 6,5	< 0,001
Grasas saturadas	10,5 ± 2,9	10,2 ± 3,1	10,4 ± 2,9	10,4 ± 2,6	10,4 ± 2,8	11,0 ± 2,9	< 0,001
Grasas monoinsaturadas	11,1 ± 2,6	10,5 ± 2,7	10,8 ± 2,4	11,0 ± 2,4	11,2 ± 2,6	12,0 ± 2,7	< 0,001
Grasas poliinsaturadas	5,8 ± 1,6	5,4 ± 1,6	5,6 ± 1,4	5,8 ± 1,6	6,0 ± 1,8	6,3 ± 1,7	< 0,001
Grasas trans	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,9	< 0,001
Fibra, g/1000 kcal	10,3 ± 3,3	10,7 ± 4,0	10,5 ± 3,4	10,3 ± 3,0	10,0 ± 3,1	9,9 ± 3,0	< 0,001
Sodio, min/1000 kcal	1153,2 ± 232,4	1095,9 ± 231,1	1124,4 ± 220,8	1143,5 ± 212,2	1182,0 ± 236,3	1220,2 ± 240,5	< 0,001
Alcohol, g/d	10,2 ± 15,2	12,8 ± 17,0	10,1 ± 14,3	9,4 ± 13,8	9,9 ± 15,3	8,9 ± 15,0	< 0,001
DGAI-2010**	59,8 ± 11,5	63,2 ± 11,8	61,3 ± 11,1	59,5 ± 10,9	58,4 ± 11,0	56,8 ± 11,4	< 0,001

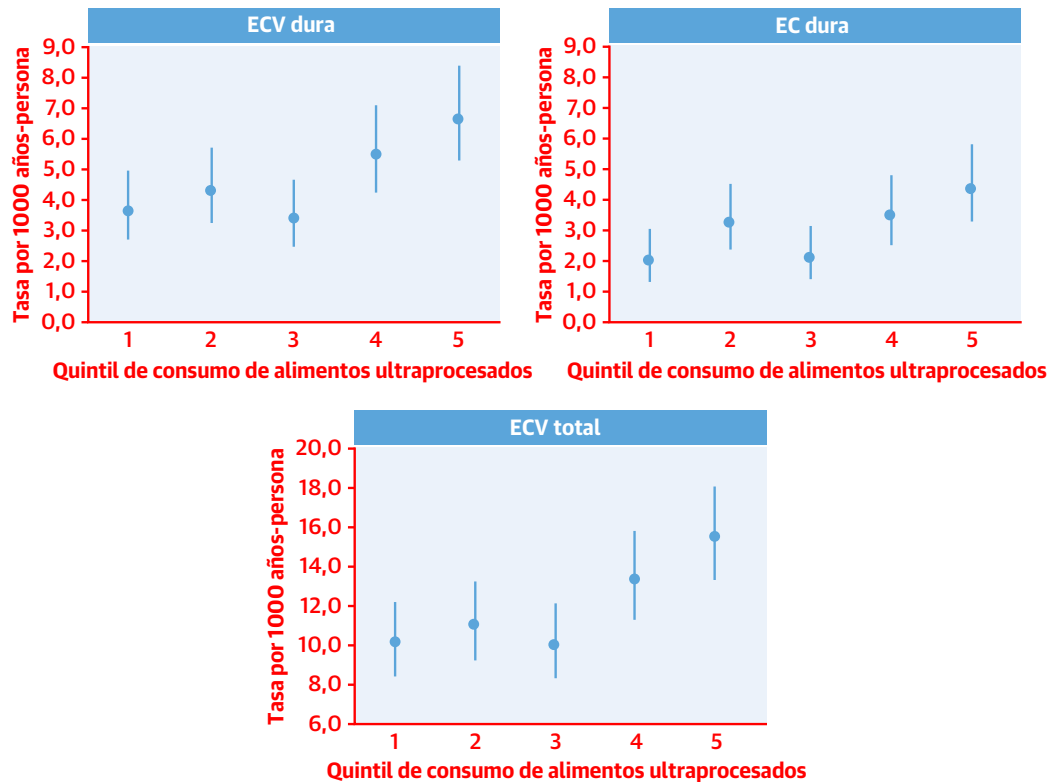
Los valores corresponden a media ± DE. *Valor de p para la tendencia calculado mediante una regresión lineal sin ajustar, utilizando los quintiles de consumo de alimentos ultraprocesados como variable ordinal. † Las raciones/día están ajustadas respecto a la energía con el empleo del método de los residuos. Una ración corresponde, por ejemplo, a 1 lata de bebida gaseosa, 1 taza de cereales de desayuno o 1 onza (28,35 g) de patatas chips. ‡ Frutas, zumo de fruta (suponiendo un 100% de zumo), verduras, raíces y tubérculos, leche descremada y entera, huevos, pescado y marisco (excluido el envasado), carne no procesada, aves de corral, arroz blanco e integral, pasta, avena, germen de trigo, otros cereales, cereales de desayuno sin azúcares, sal, ni otros aditivos añadidos, frutos secos (suponiendo un procesado mínimo), legumbres, café, té. § Nata, crema de leche, mantequilla, aceite y vinagre, azúcar (añadido a las bebidas por el participante), sal de mesa. ¶ Pastes, galletas, tartas y panecillos dulces caseros; sopas (suponiendo que sean caseras); alimentos fritos en casa; salsas (suponiendo que sean caseras); platos mixtos (suponiendo que sean caseros). || Queso (incluido el requesón, el queso fresco y otros quesos), atún en lata, tofu, beicon, mermeladas/jaleas, mantequilla de cacahuete, mayonesa, mostaza, cerveza, vino tinto y blanco, cereales para el desayuno sin más aditivos que el azúcar y la sal. # Productos no lácteos para blanquear el café, helados, sorbetes/leche helada, margarina, salsa de chili rojo, perritos calientes, hamburguesas, carnes procesadas, cereales fríos para el desayuno, galletas, pasteles y panecillos dulces horneados comercialmente, donuts, brownies, panes, magdalenas inglesas/bollos, magdalenas/galletas, crepes/gofres, patatas fritas, patatas chips, galletas saladas, pizza, bebidas con gas azucaradas y bajas en calorías, ponche/limonada, licor, chocolate, barras de caramelo, caramelos sin chocolate, palomitas de maíz, comida frita fuera de casa, bocadillos de carne, yogur. ** 2010 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index (variable continua, rango de 0 a 100); las puntuaciones más altas indican una mayor calidad de la dieta.

DGAI-2010 = Dietary Guidelines Adherence Score 2010; otras abreviaturas como en la tabla 1.

En la **tabla 2** se muestran las características de alimentación de la muestra analizada, en la situación inicial. El consumo medio de alimentos ultraprocesados fue de entre 4,0 raciones al día en el quintil inferior y 11,9 raciones al día en el quintil superior. Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un consumo superior de grasas (totales, monoinsaturadas, poliinsaturadas y trans; p para la tendencia < 0,001), un mayor consumo de sodio (p para la tendencia < 0,001), un menor consumo de proteínas, fibra y alcohol (p para la tendencia < 0,001) y una menor calidad de la dieta según lo indicado por la puntuación del DGAI-2010 (p para la tendencia < 0,001). El consumo de hidratos de carbono fue similar en los diversos quintiles (p para la tendencia = 0,861); sin embargo, el consumo de sacarosa aumentó con el mayor consumo de alimentos ultraprocesados (p para la tendencia < 0,001).

ASOCIACIONES ENTRE EL CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. Durante una media de seguimiento de 18,0 años (53.933,3 años-persona), hubo un total de 648 eventos incidentes de ECV, incluidos 251 casos de ECV dura y 163 casos de EC dura. En comparación con los participantes que consumían la cantidad más baja de alimentos ultraprocesados, los que tenían un consumo máximo presentaron unas tasas de incidencia por 1000 años-persona superiores de eventos de ECV dura (3,36 frente a 6,64) y de EC dura (2,00 frente a 4,36) (**figura 2**).

Tras introducir un control respecto a edad, sexo, nivel de estudios, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física, un aumento de 1 desviación estándar en el consumo de alimentos ultraprocesados (2,9 raciones) se asociaba a un aumento del 22% y el 30% en el riesgo de ECV dura y de EC dura, respectivamente (**ilustración central**).

FIGURA 2. Tasas de eventos incidentes de las variables de ECV dura, EC dura y ECV total, según el quintil de consumo de alimentos ultraprocesados, en la cohorte del estudio FOS

Tasas de incidencia de las variables de valoración de enfermedad cardiovascular dura (ECV, $n = 251$), enfermedad coronaria dura (EC, $n = 163$) y ECV total ($n = 648$) según el quintil de consumo de alimentos ultraprocesados en la cohorte del *Framingham Offspring Study* (FOS) ($N = 3003$). Los gráficos muestran las tasas por 1000 años-persona y los intervalos de confianza del 95%. Media de consumo de alimentos ultraprocesados: quintil 1 = 4,0 raciones al día, quintil 2 = 5,9 raciones al día, quintil 3 = 7,0 raciones al día, quintil 4 = 8,5 raciones al día, quintil 5 = 11,9 raciones al día.

Cada ración adicional de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento de un 7% en el riesgo de eventos de ECV dura (HR: 1,07; IC del 95%: 1,03 a 1,12) y a un aumento del 9% en el riesgo de eventos de EC dura (HR: 1,09; IC del 95%: 1,10 a 3,28) en los modelos con ajuste multivariable (tabla 3). La aplicación de un ajuste adicional respecto al consumo total de energía, la calidad de la dieta, el perímetro de cintura, el IMC, la presión arterial sistólica y el tratamiento actual para la hipertensión o el uso de medicación hipolipemiente no modificó de manera relevante las asociaciones entre el consumo de alimentos ultraprocesados y los resultados clínicos de ECV. De igual modo, un ajuste adicional respecto al consumo de todos los niveles de procesado de NOVA no modificó los resultados presentados. No se identificaron interacciones estadísticamente significativas.

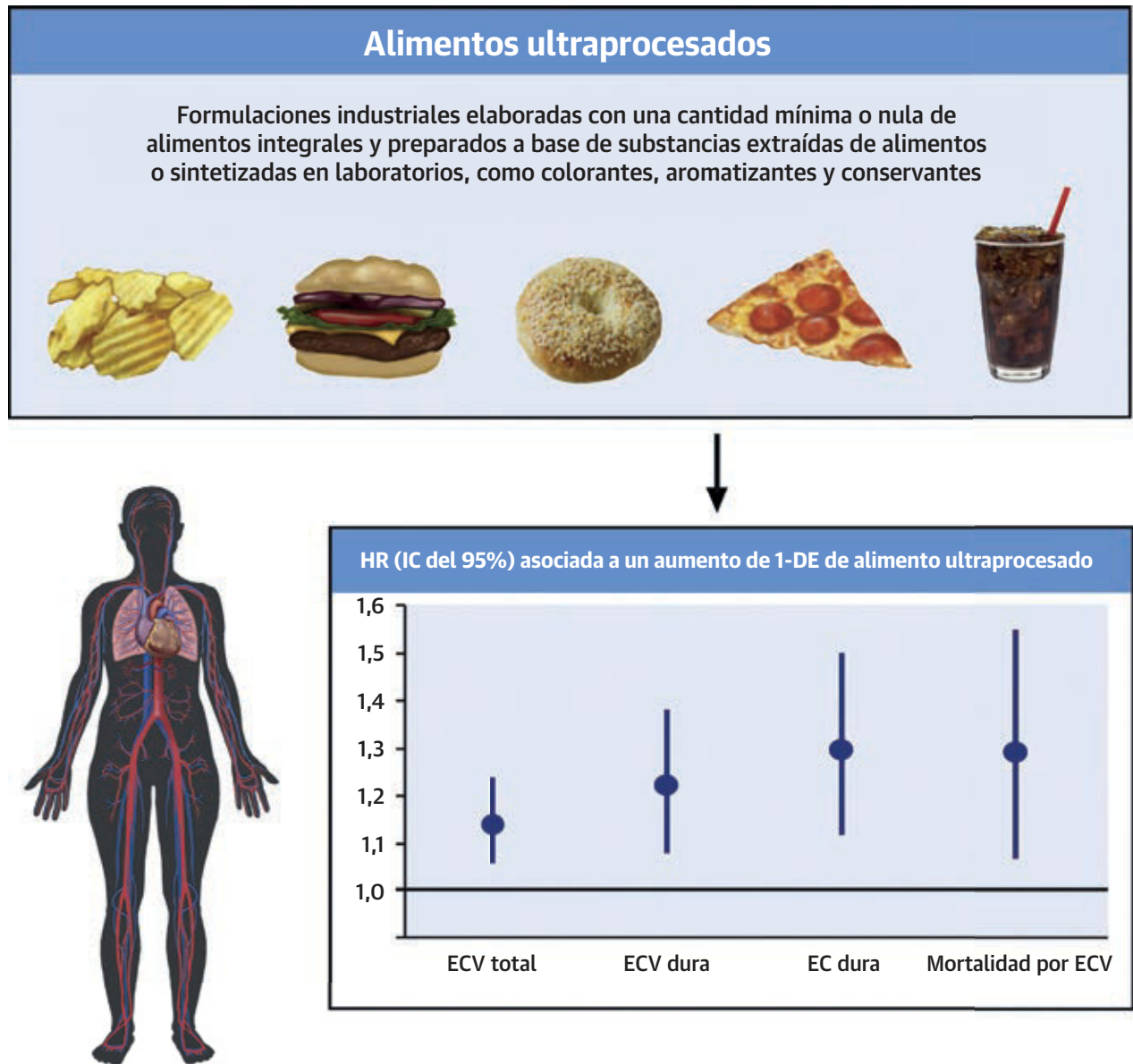
ANÁLISIS SECUNDARIOS. Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del riesgo de ECV totales (HR con ajuste multivariable: 1,05; IC del 95%: 1,02 a 1,08) y del riesgo de mortalidad por ECV (HR con ajuste multivariable: 1,09; IC del 95%: 1,02

a 1,16), pero no del de mortalidad total (HR con ajuste multivariable: 1,01; IC del 95%: 0,99 a 1,04). La media de seguimiento en los análisis de la mortalidad fue de 20,2 años (60.598,7 años-persona).

El consumo de pan se asoció a un aumento del riesgo de eventos incidentes de ECV dura, EC dura y ECV total, mientras que el consumo de carne ultraprocesada se asoció a un aumento del riesgo de la ECV dura y la ECV total pero no de la EC dura (tabla 4). Los tentempiés salados se asociaron a un aumento del riesgo de eventos incidentes de ECV dura y de EC dura, pero no de la ECV total, mientras que el consumo de bebidas gaseosas bajas en calorías se asoció a un aumento del riesgo de las ECV totales. En cambio, el consumo de cereales de desayuno se asoció a una disminución del riesgo de ECV total. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas por lo que respecta a las bebidas azucaradas, los yogures, los dulces y postres, la comida rápida y otros alimentos ultraprocesados en los modelos con ajuste multivariable.

Cada ración diaria adicional de alimentos mínimamente procesados se asoció a un riesgo un 3% inferior de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consumo de alimentos ultraprocesados e incidencia de enfermedad cardiovascular y de mortalidad en la cohorte del *Framingham Offspring Study*



Juul, F. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1520-31.

Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados mostró una asociación significativa con una mayor incidencia de ECV y con la mortalidad en el *Framingham Offspring Study* (N = 3003; media de período de seguimiento: 18,0/20,2 años). El gráfico muestra el aumento de la incidencia de ECV y de la mortalidad que se asocia a un incremento de 1 DE en el consumo de alimentos ultraprocesados (2,9 raciones). EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio.

eventos incidentes de ECV total en los modelos ajustados respecto a la edad (HR: 0,97; IC del 95%: 0,95 a 0,99) pero la asociación no fue estadísticamente significativa en los modelos de ajuste multivariable (HR: 0,98; IC del 95%: 0,96 a 1,01) (datos no presentados). Los demás niveles de procesamiento de los alimentos no se asociaron a los resultados de ECV en los modelos con ajuste respecto a la edad o ajuste multivariable.

DISCUSIÓN

En esta amplia cohorte prospectiva de individuos adultos caucásicos, cada ración diaria adicional de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del 7%, 9% y 5% del riesgo de eventos incidentes de ECV dura, EC dura y ECV total, respectivamente, y a un aumento del 9% en la mortalidad por ECV.

TABLA 3. Asociaciones entre el consumo de alimentos ultraprocesados y los eventos incidentes de ECV dura (n = 251), EC dura (n = 163), ECV total (n = 648) y mortalidad por ECV (n = 108), cohorte del FOS

	Alimentos ultraprocesados (r/d)*				
	Ajustado para la edad	Con ajuste multivariable†	Multivariable + E total ‡	Multivariable + DGAI-2010§	Multivariable + PC¶
ECV dura	1,08 (1,04-1,12)	1,07 (1,03-1,12)	1,07 (1,03-1,12)	1,06 (1,02-1,11)	1,06 (1,02-1,11)
EC dura	1,09 (1,04-1,14)	1,09 (1,04-1,15)	1,10 (1,04-1,15)	1,09 (1,03-1,15)	1,09 (1,03-1,14)
ECV total	1,04 (1,02-1,07)	1,05 (1,02-1,08)	1,05 (1,02-1,08)	1,04 (1,01-1,07)	1,04 (1,01-1,07)
Mortalidad por ECV	1,07 (1,01-1,14)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza del 95%). Todos los valores son estadísticamente significativos con un valor de $p \leq 0,05$. Extrapolación de la última observación realizada en caso de falta de datos de covariables. *Las raciones/día se han ajustado respecto a la energía con el método de los residuos. Los alimentos ultraprocesados incluyen lo siguiente: productos no lácteos para blanquear el café, helados, sorbetes/leche helada, margarina, salsa de chili rojo, perritos calientes, hamburguesas, carnes procesadas, cereales fríos para el desayuno, galletas, pasteles y panecillos dulces horneados comercialmente, donuts, brownies, panes, magdalenas inglesas/bollos, magdalenas/galletas, crepes/gofres, patatas fritas, patatas chips, galletas saladas, pizza, bebidas sin gas azucaradas y bajas en calorías, ponche/limonada, licor, chocolate, barras de caramelo, caramelos sin chocolate, palomitas de maíz, comida frita fuera de casa, bocadillos de carne, yogur. † Ajustado respecto a la edad (variable continua), el sexo, el nivel de estudios (clasificado como de 12 años o menos, 13 a 15 años y 16 años o más), el tabaquismo (no ha fumado nunca, fumador actual, exfumador), el consumo de alcohol (g/d) y la actividad física (variable continua) como covariables dependientes del tiempo. ‡ Ajustado respecto a las covariables del modelo A + consumo total de energía en la situación inicial. § Ajustado respecto a las covariables del modelo A + calidad de la dieta definida según el DGAI-2010. ¶ Ajustado respecto a las covariables del modelo A + perímetro de cintura.

ECV = enfermedad cardiovascular; EC = enfermedad coronaria; PC = perímetro de cintura; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

Nuestros resultados son coherentes con los de la cohorte del estudio NutriNet-Santé francés (N = 105.159), en la que se observó que cada 10% de incremento el peso de alimentos ultraprocesados en la dieta se asociaba a un aumento del 12%, 13% y 11% en las tasas de ECV total, EC y enfermedad cerebrovascular, respectivamente (10). Nuestros resultados concuerdan también con los de estudios previos que han indicado que los patrones de alimentación saludable con menos alimentos ultraprocesados se

asocian a un riesgo cardiovascular inferior (27,28), y con la evidencia epidemiológica que relaciona los alimentos ultraprocesados con la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (8). A diferencia de lo señalado en estudios previos (9,29-31), no observamos una asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados y la mortalidad total. El consumo de alimentos ultraprocesados se asoció a una mayor mortalidad total, pero no a la mortalidad por ECV en la encuesta NHANES III (9), y se observó también una asociación con una mayor mortalidad total en 3 cohortes de Europa (29-31). La discrepancia en los resultados de los estudios puede deberse a diferencias en factores metodológicos, como la exactitud de la determinación de la mortalidad de causas específicas (32); la evaluación del consumo de alimentos ultraprocesados, así como de las cantidades y tipos de alimentos ultraprocesados consumidos en las poblaciones de los estudios; las características sociodemográficas, culturales y de estilo de vida de las poblaciones de los estudios; y la duración del seguimiento.

Hay varios mecanismos biológicos que pueden explicar las asociaciones observadas entre los alimentos ultraprocesados y la ECV (figura 3). La evidencia experimental existente sugiere que los alimentos ultraprocesados pueden contribuir a producir un mayor consumo de energía y un aumento de peso (33), lo cual podría deberse a su alta densidad energética y su bajo poder saciante (34). Sin embargo, las asociaciones entre el consumo de alimentos ultraprocesados y el riesgo de ECV continuaron siendo robustas cuando se introdujo un ajuste respecto al consumo total de energía, el perímetro de cintura y el IMC, lo cual sugiere la existencia de otras vías biológicas adicionales. En general, los alimentos ultraprocesados tienen un alto contenido de grasas trans y de sodio, y un bajo contenido de potasio y fibra en la dieta (35), características estas que se asocian a la ECV y a la EC (36). El consumo excesivo de azú-

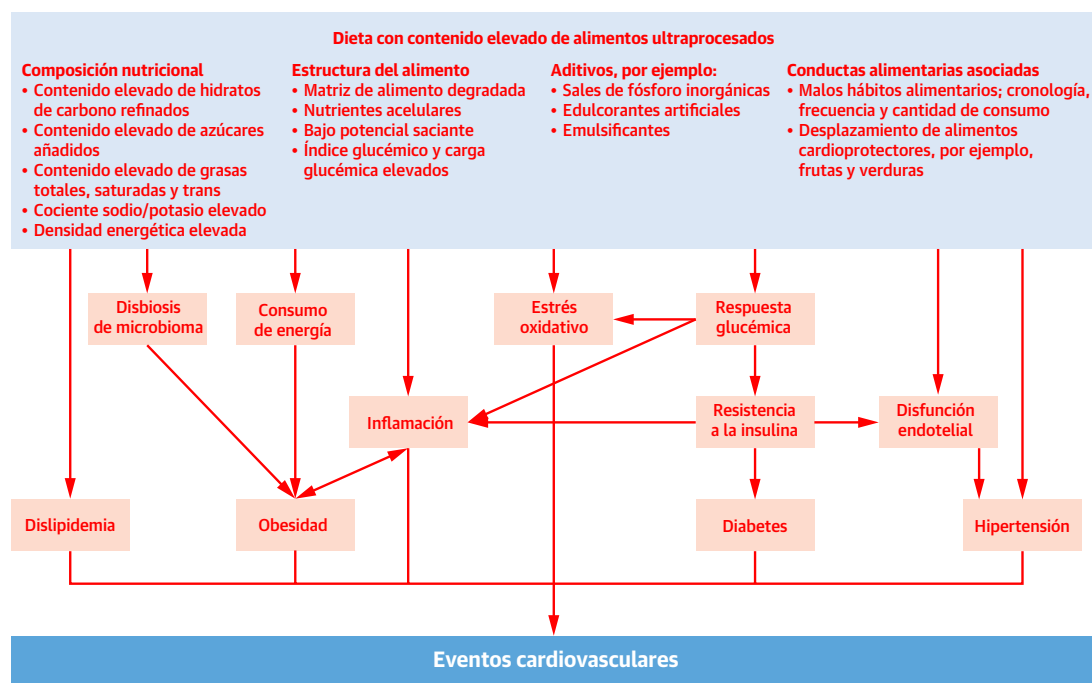
TABLA 4. Asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados específicos (raciones/semana) en relación con los eventos incidentes de ECV dura (n = 251), la EC dura (n = 163) y la ECV total (n = 648)

	ECV dura (n = 251)	EC dura (n = 163)	ECV total (n = 648)
Pan*	1,02 (1,01-1,04)	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (1,01-1,02)
Dulces y postres†	1,00 (0,98-1,01)	0,99 (0,97-1,01)	1,00 (0,99-1,01)
Carnes ultraprocesadas‡	1,05 (1,01-1,09)	1,04 (0,99-1,10)	1,05 (1,02-1,08)
Tentempiés salados§	1,02 (1,00-1,03)	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (1,00-1,02)
Bebidas azucaradas¶	1,01 (0,98-1,03)	1,01 (0,99-1,04)	1,00 (0,98-1,02)
Bebidas sin alcohol bajas en calorías	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (1,00-1,02)
Comida rápida#	0,98 (0,92-1,05)	1,00 (0,93-1,08)	1,03 (0,99-1,07)
Cereales de desayuno**	0,95 (0,90-1,01)	0,98 (0,92-1,05)	0,96 (0,93-1,00)
Yogur	1,02 (0,95-1,09)	1,06 (0,98-1,14)	0,98 (0,93-1,03)
Otros alimentos ultraprocesados††	1,00 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza del 95%). Los modelos se han ajustado respecto a la edad (variable continua), el sexo, el nivel de estudios (clasificado como de 12 años o menos, 13 a 15 años y 16 años o más), el tabaquismo (no ha fumado nunca, fumador actual, exfumador), el consumo de alcohol (g/d) y la actividad física (variable continua) como covariables dependientes del tiempo. En los casos en los que faltaban datos, se aplicó una extrapolación de la última observación realizada. Se indica en **negrita** la significación estadística con un valor de $p \leq 0,05$. *Incluye el pan blanco y el integral, así como las magdalenas inglesas/bollos. † Incluye los panecillos dulces ya preparados, tartas, galletas, donuts, brownies, crepes/gofres, magdalenas/galletas, helados, sorbetes/helados, barras de caramelo, chocolate y caramelos sin chocolate. ‡ Incluye las carnes procesadas (por ejemplo, salchichas, mortadela, salami), perritos calientes y bocadillos de carne. § Incluye las patatas chips, galletas saladas y palomitas de maíz. ¶ Incluye las bebidas con gas de cola o sin cola con azúcar, los refrescos, la limonada y otras bebidas de fruta sin gas. || Incluye las bebidas con gas de cola o sin cola bajas en calorías (con/sin cafeína). # Incluye la pizza, hamburguesas, patatas fritas y comida frita fuera de casa. **Incluye los cereales para el desayuno que contienen aditivos como aromatizantes, colorantes y conservantes no utilizados en la cocina doméstica. †† Incluye los productos para blanquear el café no lácteos, la margarina, el licor y la salsa de chili.

Abreviaturas como en la tabla 3.

FIGURA 3. Posibles mecanismos biológicos que subyacen en la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la ECV



car procedente de alimentos ultraprocesados, en especial las bebidas azucaradas, se asocia a factores de riesgo para la ECV, como la obesidad, la hipertensión y la diabetes tipo 2 (37). Es posible que el riesgo de ECV asociado a los alimentos ultraprocesados sea atribuible en parte a un menor consumo de alimentos mínimamente procesados cardioprotectores, como frutas, verduras, frutos secos, pescado, cereales integrales y legumbres (36). No obstante, un ajuste respecto a la calidad de la dieta no modificó las asociaciones observadas entre los alimentos ultraprocesados y los resultados de ECV en el presente estudio.

Aparte de la composición de nutrientes, el procesado modifica la estructura física de la matriz de los alimentos y ello puede alterar la biodisponibilidad de los nutrientes, la cinética de su absorción y el perfil de la microbiota del intestino (7,38,39). La elevada proporción de nutrientes acelulares presente en los alimentos ultraprocesados y la consiguiente alta disponibilidad de nutrientes en el intestino delgado pueden fomentar una microbiota intestinal inflamatoria que se asocia a trastornos cardiometabólicos (38,39). Los aditivos presentes en los alimentos ultraprocesados, incluidos los edulcorantes artificiales (40) y los emulsificantes (41), pueden alterar la integridad de la microbiota intestinal, fomentando con ello un estado proinflamatorio y una disregulación meta-

bólica. El edulcorante bajo en calorías sucralosa puede reducir también la sensibilidad a la insulina al deteriorar las vías de regulación que conectan el intestino con el cerebro (42). Otros aditivos de los alimentos ultraprocesados, como las sales de fosfato inorgánicas, pueden fomentar la calcificación arterial, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (43).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El presente estudio tiene algunas limitaciones que es preciso señalar. Aunque el CFA de Harvard se utiliza ampliamente y ha sido validado en poblaciones de los Estados Unidos (15), la evaluación de la dieta comporta de manera inherente un error de medición (44). Habitualmente el error en la medición de la dieta atenúa las asociaciones reales (44,45). No obstante, el consumo de alimentos ajustado respecto a la energía, tal como se usó en el presente análisis, se ve menos afectado por el error de medición como consecuencia de la cancelación de los errores correlacionados que se dan en los datos de consumo de energía y de alimentos (45). Además, nuestra estrategia de análisis aprovecha la capacidad del CFA de establecer un orden de los individuos en función de su consumo de alimentos relativo (45).

No puede descartarse una sobre o infraestimación del consumo de alimentos ultraprocesados como conse-

cuencia de una clasificación errónea de los componentes del CFA, que caso de darse podrían haber atenuado o acentuado las asociaciones observadas. Sin embargo, los errores de clasificación serían probablemente aleatorios, y ello haría que las asociaciones tuvieran un sesgo tendente a una relación nula. Con objeto de reducir al mínimo los errores de clasificación, basamos nuestros supuestos respecto al nivel de procesado de los elementos del CFA en la literatura actual y en los datos relativos al consumo actual en individuos adultos en la encuesta NHANES 2001–2002 que tuvo unas características demográficas similares a las de la cohorte del FOS. Dado el diseño observacional del estudio, no es posible establecer una causalidad y no puede descartarse la existencia de factores de confusión no contralados debidos a factores de estilo de vida no evaluados. No obstante, los amplios datos relativos a variables de estilo de vida, clínicas y demográficas que se obtuvieron en el estudio FOS permitieron aplicar un ajuste para múltiples posibles factores de confusión. Dado el número limitado de eventos de EC y el consiguiente bajo poder estadístico de esos análisis, las estimaciones del riesgo de EC y de mortalidad por ECV tuvieron unos intervalos de confianza amplios y deben interpretarse con precaución. Puesto que carecemos de datos respecto a la mortalidad por causas específicas, aparte de la ECV y el cáncer, no pudimos examinar con mayor profundidad la ausencia de asociación entre los alimentos ultraprocesados y la mortalidad total en el estudio FOS. Por último, los participantes del estudio FOS son principalmente caucásicos y tienen unos niveles de estudios y unos ingresos económicos superiores a los de la población general de los Estados Unidos, lo cual limita la posibilidad de generalización de nuestros resultados.

PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO. Los puntos fuertes importantes del presente estudio son su diseño de estudio prospectivo y su seguimiento prolongado de casi 2 décadas. Los participantes en el estudio no tenían ECV en la situación inicial, y ello reduce el riesgo de modificación de la dieta en respuesta a la enfermedad. Los datos relativos a los factores alimentarios, antropométricos y de otro tipo fueron obtenidos por personal adecuadamente formado, con el empleo de cuestionarios y protocolos validados. Los resultados de ECV fueron extraídos de las historias clínicas y los informes anatomopatológicos por un panel de expertos, lo cual reduce el riesgo de errores de clasificación. Otro punto fuerte clave de nuestro estudio es la determinación del nivel de procesado de los alimentos con el empleo de unos criterios estandarizados y objetivos. La clasificación NOVA es un nuevo indicador de la calidad de la dieta y de los patrones de alimentación saludables. A diferencia de los parámetros de medida tradicionales centrados en los nutrientes, el

marco NOVA tiene en cuenta la calidad global de los alimentos. Desde una perspectiva de salud pública, la clasificación NOVA tiene ciertas ventajas, por cuanto la evidencia procede de estudios que determinan el consumo de alimentos y no de nutrientes. Por consiguiente, esa evidencia puede trasladarse directamente a la política alimentaria y la orientación sobre la dieta. Las recomendaciones de limitar el consumo de alimentos ultraprocesados pueden ser más fáciles de aplicar para el público que las recomendaciones sobre nutrientes específicos.

CONSECUENCIAS. Aunque las asociaciones observadas tendrán que ser estudiadas en poblaciones étnicamente diversas y en otros contextos, nuestro estudio tiene posibles consecuencias para la prevención cardiovascular. Desde una perspectiva de salud pública, nuestro estudio sugiere la necesidad de aumentar los esfuerzos por aplicar estrategias de ámbito poblacional. Estas estrategias pueden incluir medidas fiscales, como los impuestos sobre las bebidas azucaradas y otros alimentos ultraprocesados, y recomendaciones respecto al nivel de procesado en las directrices nacionales sobre la alimentación. Otra estrategia prometedora es la de exigir un etiquetado frontal de advertencia en los envoltorios de los alimentos ultraprocesados (46). Es importante señalar que deben diseñarse políticas que aumenten simultáneamente la disponibilidad, accesibilidad y precio asequible de alimentos nutritivos mínimamente procesados, en especial en las poblaciones más desfavorecidas.

Desde una perspectiva de práctica clínica, nuestros resultados respaldan lo indicado en la guía del *American College of Cardiology* y *American Heart Association* sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que recomienda reducir al mínimo el consumo de carnes rojas procesadas y de hidratos de carbono refinados (2). Nuestro estudio amplía la base de evidencia existente, al identificar la importancia clínica de una gama más amplia de alimentos ultraprocesados. Los médicos clínicos desempeñan un papel clave para aportar a los pacientes una guía de nutrición basada en la evidencia (47). Dada la comodidad, omnipresencia y precio asequible de los alimentos ultraprocesados, es necesario un asesoramiento nutricional cuidadoso para diseñar dietas individualizadas, cardiosaludables y centradas en el paciente.

CONCLUSIONES

En este amplio estudio prospectivo de base poblacional, realizado en hombres y mujeres, el consumo de una amplia variedad de alimentos ultraprocesados se asoció a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Esta relación fue uniforme en ambos

sexos y en los distintos grupos de edad. Nuestro estudio respalda el empleo de un asesoramiento nutricional y una promoción de salud pública de patrones de alimentación cardiosaludables que reduzcan al mínimo el consumo de alimentos ultraprocesados.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a la Dra. Euridice Martinez Steele por su orientación en la clasificación de los datos de alimentación según el marco NOVA.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los análisis presentados no contaron con financiación. El *Framingham Heart Study* es realizado y financiado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) en colaboración con la Boston University (contrato número N01-HC-25195). La financiación para las bases de datos del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de Framingham fue proporcionada por el contrato de ARS número 53-3k06-5-10, y los acuerdos de ARS números 58-1950-9-001, 58-1950-4-401 y 58-1950-7-707. Este manuscrito no se preparó en colaboración con los investigadores del *Framingham Heart Study* y no refleja necesariamente las opiniones o puntos de vista del *Framingham Heart Study*, la *Boston University* o el NHLBI. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Niyati Parekh, School of Global Public Health, New York University, 715-719 Broadway, Room 1220, New York, New York 10012, Estados Unidos. Correo electrónico: niyati.parekh@nyu.edu. Twitter: @JuulFilippa, @georgeta, @Niyatiparekh5.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: Un mayor consumo de alimentos ultraprocesados se asocia a un mayor riesgo de eventos cardíacos, de manera independiente del consumo de energía y de la adiposidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: En futuros estudios deberá evaluarse la asociación entre los alimentos ultraprocesados y la enfermedad cardiovascular en poblaciones étnicamente diversas, con objeto de elaborar intervenciones culturalmente apropiadas para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-232.
3. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev* 2013;14 Suppl 2:21-8.
4. Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML, Moubarac JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e009892.
5. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* 2019;22:936-41.
6. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
7. Fardet A, Rock E, Bassama J, et al. Current food classifications in epidemiological studies do not enable solid nutritional recommendations for preventing diet-related chronic diseases: the impact of food processing. *Adv Nutr* 2015;6: 629-38.
8. Chen X, Zhang Z, Yang H, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J* 2020;19:86.
9. Kim H, Hu EA, Rebolz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). *Public Health Nutr* 2019;22:1777-85.
10. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Sante). *BMJ* 2019;365:l1451.
11. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951;41:279-81.
12. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 1979;110: 281-90.
13. Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, McNamara PM, Castelli WP. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Prev Med* 1975;4:518-25.
14. McKeown NM, Troy LM, Jacques PF, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Fox CS. Whole-and refined-grain intakes are differentially associated with abdominal visceral and subcutaneous adiposity in healthy adults: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1165-71.
15. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26; discussion 27-36.
16. Zipf G, Chiappa M, Porter K. National health and nutrition examination survey: plan of operations, 1999-2010. *Vital Health Stat* 2013;56:1-37.
17. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370-8.
18. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
19. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
20. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1979;139:857-61.
21. Jonker JT, De Laet C, Franco OH, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder WJ. Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2006;29:38-43.
22. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Press, 1988.
23. WHO. Obesity and overweight: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed August 4, 2020.

24. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
25. Troy LM, Jacques PF. Diets that follow the 2010 Dietary Guidelines for Americans (DGA) are associated with higher intakes of nutrients of concern. *FASEB J* 2012;26(51):2671.
26. Sauder KA, Proctor DN, Chow M, et al. Endothelial function, arterial stiffness and adherence to the 2010 Dietary Guidelines for Americans: a cross-sectional analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1773-81.
27. Shan Z, Li Y, Baden MY, et al. Association between healthy eating patterns and risk of cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2020;180:1090-100.
28. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:411-22.
29. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Alles B, et al. Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern Med* 2019;179:490-8.
30. Rico-Campa A, Martinez-Gonzalez MA, Alvarez-Alvarez I, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ* 2019;365:l1949.
31. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insauti H, Lopez-Garcia E, et al. Consumption of ultra-processed foods and mortality: a national prospective cohort in Spain. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2178-88.
32. Olubowale OT, Safford MM, Brown TM, et al. Comparison of expert adjudicated coronary heart disease and cardiovascular disease mortality with the National Death Index: results from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004966.
33. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultraprocessed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019;30:226.
34. Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultraprocessed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct* 2016;7:2338-46.
35. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008(-)2014). *Nutrients* 2018;10:587.
36. Micha R, Shulkin ML, Penalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One* 2017;12:e0175149.
37. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1011-20.
38. Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:175-89.
39. Zinocker MK, Lindseth IA. The Western diet-microbiome- host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients* 2018;10:365.
40. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164 Pt B:488-93.
41. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414-27.
42. Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-term consumption of sucralose with, but not without, carbohydrate impairs neural and metabolic sensitivity to sugar in humans. *Cell Metab* 2020;31:493-502.e7.
43. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr* 2014;5:104-13.
44. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, et al. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol* 2003;32:1054-62.
45. Subar AF, Freedman LS, Toozé JA, et al. Addressing current criticism regarding the value of self-report dietary data. *J Nutr* 2015;145: 2639-45.
46. Hall MG, Grummon AH. Nutrient warnings on unhealthy foods. *JAMA* 2020 Oct 1 [E-pub ahead of print].
47. Freeman AM, Morris PB, Aspary K, et al. A clinician's guide for trending cardiovascular nutrition controversies: part II. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:553-68.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, Framingham Heart Study, Framingham Offspring Study, NOVA, alimentos ultraprocesados