

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Potencial inflamatorio de la dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres en Estados Unidos



Jun Li, MD, PHD,^{a,b,*} Dong Hoon Lee, ScD,^{a,*} Jie Hu, MD, PHD,^c Fred K. Tabung, PHD,^{a,d} Yanping Li, MD, PHD,^a Shilpa N. Bhupathiraju, PHD,^{a,e} Eric B. Rimm, ScD,^{a,b,e} Kathryn M. Rexrode, MD, MPH,^c JoAnn E. Manson, MD, DRPH,^{b,f,g} Walter C. Willett, MD, DRPH,^a Edward L. Giovannucci, MD, ScD,^a Frank B. Hu, MD, PHD^{a,b,e}

RESUMEN

ANTECEDENTES La inflamación desempeña un papel importante en la aparición de la enfermedad cardiovascular (ECV). La alimentación modula la inflamación; sin embargo, continúa sin estar claro si los patrones de alimentación con un mayor potencial inflamatorio se asocian a riesgo de ECV a largo plazo.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar si las dietas de carácter proinflamatorio se asocian a un aumento del riesgo de ECV.

MÉTODOS Realizamos un seguimiento prospectivo de 74.578 mujeres del estudio *Nurses' Health Study* (NHS) (1984–2016), 91.656 mujeres del NHSII (1991–2015) y 43.911 del estudio *Health Professionals Follow-up Study* (1986–2016) que no presentaban ECV ni cáncer en la situación inicial. Se evaluó su dieta con el empleo de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos cada 4 años. El potencial inflamatorio de la dieta se evaluó con una puntuación del patrón inflamatorio empírico de la dieta (EDIP, *empirical dietary inflammatory pattern*) que se definió a priori mediante los niveles de 3 biomarcadores inflamatorios sistémicos.

RESULTADOS A lo largo de un total de 5.291.518 sujetos-año de seguimiento, documentamos 15.837 casos incidentes de ECV, incluidos 9794 de enfermedad coronaria (EC) y 6174 de ictus. En los análisis agrupados de las 3 cohortes, tras un ajuste respecto al uso de medicaciones antiinflamatorias y respecto a los factores de riesgo de ECV, incluido el índice de masa corporal, se observó una asociación entre un mayor potencial inflamatorio de la dieta (indicado por puntuaciones de EDIP superiores) y un aumento del riesgo de ECV (*hazard ratio* [HR] al comparar el quintil más alto con el más bajo: 1,38, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,31 a 1,46; p para la tendencia < 0,001), el riesgo de EC (HR: 1,46; IC del 95%: 1,36 a 1,56; p para la tendencia < 0,001) y el riesgo de ictus (HR: 1,28; IC del 95%: 1,17 a 1,39; p para la tendencia < 0,001). Estas asociaciones fueron uniformes en las diversas cohortes y en ambos sexos, y continuaron siendo significativas tras un ulterior ajuste respecto a otros índices de calidad de la dieta. En un subgrupo de los participantes del estudio (n = 33.719), un valor más alto de la EDIP se asoció a unos niveles circulantes más altos de biomarcadores proinflamatorios, concentraciones más bajas de adiponectina y un perfil de lípidos en sangre desfavorable (p < 0,001).

CONCLUSIONES Los patrones de alimentación con un mayor potencial proinflamatorio se asociaron a un mayor riesgo de ECV. La reducción del potencial inflamatorio de la dieta podría proporcionar una estrategia eficaz para la prevención de la ECV. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2181–93) © 2020 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

Del ^aDepartment of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bDepartment of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^cDivision of Women's Health, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^dDivision of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio; ^eChanning Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^fDivision of Preventive

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AHEI = *Alternate Healthy Eating Index*

AMED = *Alternate Mediterranean Diet Score*

CFA = cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

DASH = *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DII = *Dietary Inflammatory Index*

EC = enfermedad coronaria

ECV = enfermedad cardiovascular

EDIP = patrón inflamatorio empírico de la dieta (*empirical dietary inflammatory pattern*)

HPFS = *Health Professionals Follow-Up Study*

HR = *hazard ratio*

IC = intervalos de confianza

IM = infarto de miocardio

IMC = índice de masa corporal

NHS = *Nurses' Health Studies*

PCR = proteína C reactiva

sICAM = molécula soluble de adhesión intercelular

TNF α -R1 = receptor 1 del factor de necrosis tumoral α

TNF α -R2 = receptor 2 del factor de necrosis tumoral α

La enfermedad cardiovascular (ECV) comporta una enorme carga para los sistemas sanitarios y causa una tercera parte de la mortalidad en los Estados Unidos (1). Cada vez hay más evidencias que indican que la activación del sistema inmunitario y la inflamación crónica intervienen de forma sustancial en la patogenia de la ECV (2-4). En estudios de cohorte prospectivos, las concentraciones circulantes de biomarcadores inflamatorios, como la interleucina-6, la proteína C reactiva (PCR), el receptor 2 del factor de necrosis tumoral α (TNF- α -R2) y la molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM)-1, se han asociado a la incidencia de ECV (5,6). Los ensayos aleatorizados y los estudios de aleatorización mendeliana respaldan también el papel causal de varias citocinas inflamatorias (interleucina-1 β e interleucina-6) en la aparición de la ECV (7,8).

Se ha involucrado a la dieta, que es una exposición modificable importante, en la etiología de la ECV, y se ha observado también que influye en la inflamación (9). El consumo de alimentos ricos en antioxidantes, fibra y ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga se ha asociado a unos niveles inferiores de los biomarcadores inflamatorios (9-13). A diferencia

de los alimentos/nutrientes específicos, los patrones de alimentación integran la posible interacción y los efectos conjuntos de múltiples componentes de la dieta y, por consiguiente, pueden ser más informativos al reflejar las dietas habituales de las personas (14). Unos pocos patrones de alimentación saludables, como la dieta mediterránea, se han asociado a unas concentraciones inferiores de algunos biomarcadores inflamatorios (9,15) y a una reducción del riesgo de ECV (16,17). Sin embargo, dado que la mayoría de los patrones e índices de la alimentación no se diseñaron para caracterizar de manera completa el potencial inflamatorio global de la dieta, continúa sin estar claro si el seguimiento a largo plazo de dietas proinflamatorias se asocia o no a un aumento de la incidencia de ECV.

Así pues, evaluamos el potencial inflamatorio global de las dietas con el empleo de un índice basado en el con-

sumo de alimentos que se desarrolló de forma empírica tomando como base las concentraciones circulantes de 3 biomarcadores inflamatorios sistémicos (18-20) y examinamos su asociación con la incidencia de ECV y los subtipos de ECV en 3 grandes cohortes prospectivas. Examinamos también las asociaciones entre el potencial inflamatorio de la dieta y los perfiles plasmáticos de los biomarcadores inflamatorios y los lípidos en sangre en una subpoblación de las cohortes de estudio (**ilustración central**).

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO. El estudio *Nurses' Health Study* (HNS) se inició en 1976, con el reclutamiento de 121.701 mujeres enfermeras de 30 a 55 años de edad; el estudio NHSII se inició en 1989 con 116.429 mujeres enfermeras de 25 a 42 años; y el estudio *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) se inició en 1986, con la inclusión de 51.529 profesionales de la salud varones de entre 40 y 75 años (21,22). Se realizó un seguimiento de los participantes cada año para lo relativo a estilo de vida, antecedentes médicos e información relacionada con la salud (tasa de respuesta: ~ 90%). De los participantes que continuaban con vida en la situación inicial del presente estudio (1984 en el NHS, 1991 en el NHSII y 1986 en el HPFS), excluimos a aquellos en los que había habido una pérdida del seguimiento; a los que presentaron cáncer, ictus o enfermedad coronaria (EC); y a los que no completaron los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFA) o cumplían los criterios de exclusión para los CFA (falta de una determinada cantidad de datos; consumo de energía declarado de < 600 o > 3500 kcal/día en las mujeres o de < 800 o > 4200 kcal/día en los hombres) (**Suplemento, tabla 1**). Se incluyó en los análisis finales a 74.578 mujeres del NHS, 91.656 mujeres del NHSII y 43.911 hombres del HPFS. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación internos del Brigham and Women's Hospital y la Harvard T.H. Chan School of Public Health, con un consentimiento implícito de los participantes al devolver los cuestionarios.

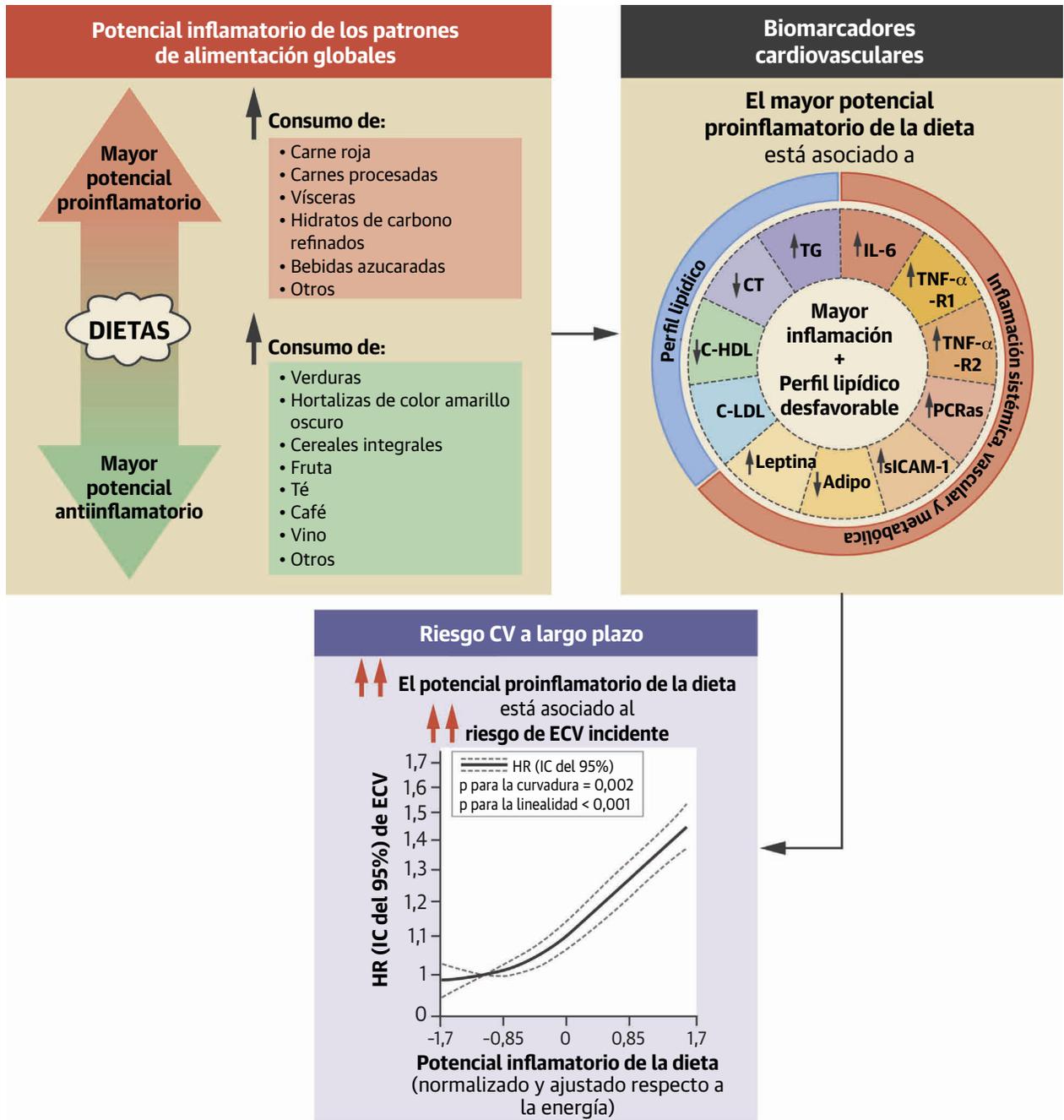
EVALUACIÓN DE LA DIETA Y EL POTENCIAL INFLAMATORIO DE LA DIETA. A partir de 1984 y 1986 en el

Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y [§]Mary Horrigan Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. *Los Drs. Li y Lee contribuyeron por igual en este trabajo.

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 la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 26 de marzo de 2020; original revisado recibido el 20 agosto de 2020, aceptado el 10 de septiembre de 2020

ILUSTRACIÓN CENTRAL Adherencia a patrones de alimentación proinflamatorios e incidencia de la enfermedad cardiovascular



Li, J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(19):2181-93.

Los patrones de alimentación con un potencial inflamatorio superior mostraron una asociación significativa con una mayor incidencia de la enfermedad cardiovascular y de sus subtipos, incluida la enfermedad coronaria y el ictus, en 3 cohortes prospectivas con un total de 210.145 mujeres y hombres de Estados Unidos en un seguimiento de hasta 32 años. Los análisis secundarios pusieron de manifiesto también que un mayor potencial inflamatorio de la dieta se asociaba significativamente a marcadores indicativos de una mayor inflamación sistémica, vascular y metabólica y a un perfil lipídico desfavorable. El eje de la *hazard ratio* es una escala logarítmica natural con las designaciones originales. Adipo = adiponectina; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HR = *hazard ratio*; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL = interleucina; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; sICAM-1 = molécula de adhesión intercelular-1 soluble; CT = colesterol total; TG = triglicéridos; TNF- α -R1 = receptor 1 del factor de necrosis tumoral α ; TNF- α -R2 = receptor 2 del factor de necrosis tumoral α .

estudio NHS, de 1991 en el estudio NHSII y de 1986 en el estudio HPFS, se administró un CFA cada 4 años con objeto de determinar el consumo alimentario. El CFA se validó mediante comparaciones con los datos del recuerdo de 24 horas y de los registros alimentarios ponderados de múltiples semanas, y se observó una validez razonablemente alta en la medición del consumo de la mayor parte de alimentos y nutrientes (23-25). La puntuación del patrón inflamatorio empírico de la dieta (EDIP) se desarrolló previamente en 5230 mujeres del estudio NHS (19). De forma resumida, se realizó una regresión de las concentraciones plasmáticas de interleucina-6, TNF- α -R2 y PCR respecto a 39 grupos de alimentos predefinidos, utilizando regresiones de rango reducidas y regresiones lineales escalonadas, que permitieron seleccionar 18 grupos de alimentos que eran los que tenían mayor valor predictivo para esos biomarcadores. La EDIP se calculó como la suma ponderada de esos 18 grupos de alimentos (en el **Suplemento, tabla 2** se muestran los consumos medios), tomando como factores de ponderación (es decir, la contribución de cada alimento a la puntuación total) valores iguales a los coeficientes derivados de la regresión escalonada. Una puntuación más alta indica una dieta proinflamatoria, y una puntuación más baja indica una dieta antiinflamatoria. La EDIP se ha validado en otras cohortes, en las que se han observado asociaciones más intensas con la concentración plasmática de TNF- α -R2, adiponectina y PCR, en comparación con las que muestra el *Dietary Inflammatory Index* (DII), un índice inflamatorio de la dieta derivado de la literatura médica, que se basa en los nutrientes (18,20).

Calculamos las puntuaciones EDIP con el empleo de los datos de alimentación actualizados en cada uno de los ciclos de 4 años de los CFA y las ajustamos respecto al consumo total de energía utilizando un método de residuos (26). Calculamos las puntuaciones EDIP promediadas de forma acumulativa en cada ciclo (es decir, el promedio de las puntuaciones de todos los ciclos previos hasta la que constituía entonces el último ciclo) con objeto de presentar mejor la dieta a largo plazo y reducir los errores aleatorios en la medición. La mayor parte de los participantes (> 97,5%) fueron independientes de la submuestra del estudio NHS en el que se desarrolló la EDIP. Las puntuaciones del *Alternate Healthy Eating Index* (AHEI), el *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) y el *Alternate Mediterranean Diet Score* (AMED) se obtuvieron según lo descrito con anterioridad (27).

DETERMINACIÓN DE LA ECV. La ECV se define como la combinación de los eventos incidentes de infarto de miocardio (IM) no mortal, EC mortal e ictus mortal o no mortal. El IM no mortal fue confirmado por médicos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (28); el ictus no mortal se confirmó según los criterios de la

National Survey of Stroke (29). La muerte fue identificada por el familiar más próximo, las autoridades postales o el *National Death Index* (tasa de seguimiento > 98%) (30). La causa de la muerte se definió según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 8ª revisión. Los casos mortales de EC y de ictus se confirmaron mediante los registros de autopsia o el certificado de defunción con evidencia de una ECV previa.

DETERMINACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN PLASMA. Se obtuvieron muestras de sangre en subpoblaciones del NHS (n = 32.862) durante el período comprendido entre 1989 y 1990, del NHSII (n = 29.611) durante el período de 1996 a 1999 y del HPFS (n = 18.019) durante el período de 1993 a 1995 (tasa de seguimiento > 95%) (6). Las concentraciones plasmáticas de interleucina-6, TNF- α -R1, TNF- α -R2, PCR, sICAM-1, adiponectina, leptina, triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y colesterol de lipoproteínas de alta densidad se determinaron anteriormente en múltiples subestudios de las diversas cohortes (**Suplemento, tabla 3**). Combinamos los datos de estos subestudios e introdujimos correcciones para los efectos de los lotes con el empleo del método de corrección de lotes promediado (31). Después de excluir a los individuos con los valores extremos atípicos, los resultados duplicados y a los individuos en los que faltaban datos de dieta o que presentaban un cáncer o una ECV en el momento de extraer la muestra de sangre, se incluyó a un total de 33.719 participantes en los análisis de biomarcadores (n = 4385 a 21.546 para los diversos biomarcadores).

EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES. Obtuvimos una información actualizada de los participantes en cuanto a los antecedentes patológicos, antecedentes familiares, estilos de vida, índice de masa corporal (IMC), factores reproductivos y uso de medicación a través de los cuestionarios completos cada dos años. Se determinó si los participantes estaban en ayunas y si tomaban esteroides en el momento de la extracción de la muestra de sangre a partir de lo registrado en cuestionarios especialmente diseñados a los que respondieron los participantes en el momento de la extracción.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Calculamos los sujetos-año de seguimiento desde la fecha de devolución del primer CFA hasta la fecha del diagnóstico de la ECV, la muerte o el final del seguimiento (junio de 2016 en el estudio NHS, junio de 2015 en el estudio NHSII y enero de 2016 en el estudio HPFS), lo que sucediera antes. Utilizamos regresiones de Cox con las covariables dependientes del tiempo para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% del riesgo de ECV, comparando los quintiles de EDIP superiores con los inferiores. Para cuantificar la tendencia

lineal, asignamos la mediana de las puntuaciones EDIP dentro de cada quintil y elaboramos con ello un modelo para una variable continua. Todos los análisis se estratificaron según la edad y los intervalos de seguimiento, y los modelos multivariantes se ajustaron también para las siguientes variables: raza, IMC, tabaquismo, actividad física, toma de preparados multivitamínicos, toma regular de ácido acetilsalicílico, empleo de otros medicamentos antiinflamatorios, menopausia y toma de hormonas posmenopáusicas (en las mujeres), hipertensión, diabetes, dislipidemia y antecedentes familiares de EC prematura. Se realizaron análisis por separado en cada cohorte y se integraron con el empleo de un metanálisis de efectos fijos.

Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad. En primer lugar, realizamos un ajuste adicional para la cantidad de consumo de alcohol, los paquetes-años de consumo de tabaco, el empleo regular de medicamentos hipolipemiantes y antihipertensivos, o el consumo de sodio y los valores de presión arterial sistólica y diastólica. En segundo lugar, reemplazamos las puntuaciones de EDIP promediadas de forma acumulativa por las puntuaciones de la EDIP de un único CFA previo (es decir, la dieta más reciente). En tercer lugar, dado que trastornos como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el cáncer pueden asociarse a la ECV, y estos diagnósticos podrían modificar la dieta de una persona, interrumpimos la actualización de las puntuaciones EDIP cuando los participantes notificaron tales trastornos. Por último, para examinar el valor añadido de la EDIP en comparación con otros índices de la dieta bien estudiados en la prevención de la ECV, introdujimos un ajuste adicional respecto a las puntuaciones de AHEI, DASH o AMED. Llevamos a cabo análisis estratificados por subgrupos de factores de riesgo cardiovascular, como el IMC y el tabaquismo, y examinamos las diferencias de asociación entre los subgrupos.

Agrupamos los datos a nivel individual de las 3 cohortes para examinar el efecto combinado del tabaquismo y la EDIP en el riesgo de ECV, y para evaluar la relación entre dosis y respuesta existente entre la puntuación EDIP y el riesgo de ECV utilizando *splines* cúbicos restringidos. Los modelos de regresión se estratificaron, además, por cohortes.

Se utilizaron regresiones lineales para analizar asociaciones de la EDIP con los niveles de los marcadores inflamatorios y de los lípidos. Utilizamos los valores medios de las puntuaciones de EDIP de los 2 CFA administrados varios años antes de la obtención de las muestras de sangre para reducir la posibilidad de una causalidad inversa (en el estudio NHS, CFA de 1984 a 1986; en el estudio NHSII, CFA de 1991 a 1995; en el estudio HPFS, CFA de 1986 a 1990). Los modelos multivariantes se ajustaron para todas las covariables antes mencionadas; el

estado de ayuno, el empleo de corticoides, la cohorte de estudio, el carácter de caso-control en los subestudios iniciales; y las medicaciones hipolipemiantes (para los lípidos hemáticos).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa informático SAS, versión 9.4 (Cary, North Carolina, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* de 0,5 (para los análisis de la ECV) o de 0,0045 (para los análisis de biomarcadores; correcciones de Bonferroni para 11 biomarcadores).

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 210.145 hombres y mujeres de Estados Unidos. En la situación inicial y a lo largo de todo el seguimiento, en comparación con los participantes que tenían dietas antiinflamatorias (es decir, de los quintiles inferiores de la EDIP), los que tenían dietas proinflamatorias (es decir, de los quintiles superiores de la EDIP) notificaron unos valores de IMC más altos y una menor actividad física, y era más probable que tuvieran antecedentes familiares de EC. También era menos probable que tomaran preparados multivitamínicos y consumieran menos frutas, verduras y cereales integrales (**tabla 1**, Suplemento, tablas 2 y 4).

Documentamos un total de 15.837 eventos incidentes de ECV (7226 en el estudio NHS, 1359 en el estudio NHSII y 7252 en el estudio HPFS), incluidos 9794 eventos incidentes de EC y 6174 eventos incidentes de ictus durante un total de seguimiento de 5.291.518 sujetos-año. Después de aplicar un ajuste respecto a la edad, los factores de estilo de vida y otros factores de confusión, las puntuaciones superiores de la EDIP mostraron una asociación significativa con un riesgo superior de ECV, sin que hubiera indicios de heterogeneidad según el sexo o la cohorte (*p* para la diferencia = 0,98). Las asociaciones observadas se atenuaron ligeramente, pero continuaron siendo significativas, tras un ajuste adicional respecto a posibles mediadores, como la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes y el IMC (**tabla 2**, Suplemento, tabla 5). En los análisis agrupados de las 3 cohortes, los valores de HR (IC 95%) totalmente ajustados de la ECV total al comparar los quintiles superiores con el quintil más bajo de puntuación de la EDIP fueron de 1,08 (1,02 a 1,14), 1,15 (1,09 a 1,22), 1,19 (1,13 a 1,26) y 1,38 (1,31 a 1,46) (*p* para la tendencia < 0,001). Se observaron tendencias de asociación similares entre la EDIP y el riesgo de EC o el riesgo de ictus. Los valores de la HR agrupada (IC 95%) al comparar los quintiles superiores con el quintil más bajo de EDIP fueron de 1,10 (1,02 a 1,17), 1,20 (1,12 a 1,28), 1,24 (1,16 a 1,32) y 1,46 (1,36 a 1,56) para la EC (*p* para la tendencia < 0,001) y fueron de 1,06 (0,97 a 1,15), 1,09 (1,00 a 1,19), 1,13 (1,04 a 1,23) y 1,28 (1,17 a 1,39) para

TABLA 1 Características iniciales según el quintil de la puntuación EDIP en los estudios NHS (1984), NHSII (1991) y HPFS (1986)

	Quintiles de la puntuación EDIP								
	NHS (1984)			NHSII (1991)			HPFS (1986)		
	Quintil 1 (n = 15.014)	Quintil 3 (n = 14.928)	Quintil 5 (n = 14.816)	Quintil 1 (n = 18.393)	Quintil 3 (n = 18.352)	Quintil 5 (n = 18.180)	Quintil 1 (n = 9011)	Quintil 3 (n = 8692)	Quintil 5 (n = 8697)
Mediana de puntuación EDIP	-1,19	0,04	1,14	-1,15	-0,01	1,15	-1,20	0,06	1,12
Edad, años	50,9 ± 6,9	51,0 ± 7,2	49,8 ± 7,2	37,1 ± 4,5	36,5 ± 4,6	36,2 ± 4,7	52,8 ± 9,0	54,2 ± 9,7	53,6 ± 9,8
Blancos	98,8	98,1	96,0	95,8	94,1	91,5	96,7	95,2	92,2
Tabaquismo									
Fumador actual	29,4	22,5	21,7	10,3	11,4	15,5	11,6	9,0	9,3
Exfumador	36,6	31,6	27,7	26,5	21,7	19,3	48,2	39,5	34,7
Nunca ha fumado	34,0	46,0	50,6	63,1	66,8	65,2	40,2	51,5	56,0
Individuos que notificaron un consumo de alcohol	84,1	69,5	53,4	70,2	56,0	46,7	90,8	77,0	60,7
Consumo de alcohol en los consumidores, bebidas/semana	8,2 ± 8,0	3,9 ± 4,8	3,6 ± 5,3	4,3 ± 5,2	2,2 ± 2,6	2,0 ± 2,6	12,0 ± 10,3	5,9 ± 6,3	5,2 ± 6,7
Hipercolesterolemia	7,7	8,1	9,7	12,9	14,4	17,2	10,8	10,6	10,9
Hipertensión	18,2	21,8	31,1	5,5	6,0	10,5	18,5	19,4	23,6
Diabetes	1,7	2,6	5,6	0,5	0,7	2,0	1,7	2,2	4,0
Antecedentes familiares de infarto de miocardio	20,9	21,2	22,1	20,4	21,1	24,3	14,5	15,5	14,9
Índice de masa corporal, kg/m ²	23,8 ± 3,7	24,8 ± 4,4	26,7 ± 5,7	23,7 ± 4,5	24,3 ± 4,9	26,2 ± 6,2	25,2 ± 3,0	25,3 ± 3,1	26,0 ± 3,7
Mujeres posmenopáusicas	57,2	58,5	60,5	2,6	3,1	3,5	—	—	—
Terapia hormonal posmenopáusica	22,9	23,9	21,1	85,1	84,3	81,6	—	—	—
Actividad física, MET-h/semana	16,1 ± 23,8	14,2 ± 20,6	12,6 ± 17,0	24,5 ± 31,4	19,7 ± 25,1	19,1 ± 26,7	21,4 ± 25,8	19,3 ± 25,9	17,9 ± 24,8
Consumo total de energía, kcal/día	1825 ± 526	1681 ± 510	1828 ± 567	1909 ± 546	1681 ± 517	1903 ± 589	2106 ± 623	1896 ± 592	2134 ± 667
Bebidas azucaradas, raciones/día	1,1 ± 1,0	1,0 ± 0,9	1,3 ± 1,3	1,2 ± 1,3	1,0 ± 1,0	1,4 ± 1,6	1,2 ± 1,3	1,1 ± 0,9	1,5 ± 1,3
Consumo de verduras, raciones/día	3,3 ± 1,9	2,7 ± 1,4	2,8 ± 1,6	3,6 ± 2,3	2,7 ± 1,6	2,9 ± 1,8	3,3 ± 2,0	2,9 ± 1,6	3,1 ± 1,9
Consumo de fruta, raciones/día	1,5 ± 1,2	1,4 ± 1,0	1,3 ± 1,1	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,9	1,1 ± 0,9	1,6 ± 1,5	1,6 ± 1,3	1,5 ± 1,3
Ácidos grasos poliinsaturados, % de la energía	6,6 ± 1,9	6,5 ± 1,7	6,4 ± 1,7	5,7 ± 1,5	5,6 ± 1,3	5,6 ± 1,4	5,8 ± 1,7	5,8 ± 1,5	5,7 ± 1,5
Consumo de cereales integrales, g/día	15,0 ± 13,2	14,8 ± 13,6	11,0 ± 11,2	23,8 ± 17,1	20,9 ± 15,5	15,8 ± 13,2	22,8 ± 19,6	23,2 ± 20,2	17,5 ± 17,6
Consumo de suplementos multivitamínicos	33,0	31,0	28,0	48,0	44,3	39,4	44,4	41,8	37,9
Consumo regular de ácido acetilsalicílico	71,9	71,3	69,4	11,7	11,1	11,9	29,1	26,2	26,4

Los valores corresponden a media ± DE o a %, salvo que se indique lo contrario. Todas las variables presentadas, excepto la edad y la mediana de valores de EDIP, se normalizaron respecto a la edad por separado en cada cohorte.

EDIP = patrón inflamatorio empírico de la dieta; HPFS = Health Professional Follow-up Study; MET = equivalente metabólico de las tareas; NHS = Nurses' Health Study; NHSII = Nurses' Health Study II.

el ictus (p para la tendencia $< 0,001$) (tabla 2). En los análisis de la relación entre dosis y respuesta, las asociaciones de la EDIP con la ECV parecían apartarse de la linealidad, con un aumento acelerado del riesgo para las puntuaciones superiores de la EDIP (pruebas de curvatura: $p = 0,002$ para la ECV, $p = 0,04$ para la EC y un valor marginal de $p = 0,06$ para el ictus) (figura 1, ilustración central).

En el análisis de sensibilidad, las asociaciones entre la EDIP y el riesgo de ECV continuaron siendo robustas al introducir un ajuste adicional respecto al consumo de alcohol, los paquetes-años de tabaquismo, el empleo de medicaciones hipolipemiantes o antihipertensivas o el consumo de sodio y los valores de presión arterial (Suplemento, tabla 4). No hubo cambios sustanciales en las asociaciones cuando utilizamos la puntuación EDIP más reciente en lugar de las puntuaciones de EDIP promediadas de forma acumulativa o dejamos de actualizar

las puntuaciones cuando los participantes presentaron trastornos intermedios como diabetes, hipercolesterolemia o hipertensión durante el seguimiento (Suplemento, tabla 5). Tal como se preveía, la EDIP mostró correlaciones tan solo débiles con otros índices utilizados para evaluar la calidad global de la dieta, como el AHEI ($r = -0,24$ a $-0,15$ en las diversas cohortes), el DASH ($r = -0,28$ a $-0,18$) y el AMED ($r = -0,19$ a $-0,10$). Un ajuste adicional respecto a esos índices no produjo modificaciones sustanciales de las asociaciones entre la EDIP y el riesgo de ECV (Suplemento, tabla 6).

En los análisis estratificados, las asociaciones fueron uniformes en los diversos subgrupos de factores de riesgo cardiovascular principales, incluido el IMC y la actividad física (p para la diferencia $> 0,05$). Sin embargo, las asociaciones entre la EDIP y el riesgo total de ECV y de EC fueron significativamente más intensas en los no fumadores/ex-fumadores que en los fumadores actuales

TABLA 2 HR (IC del 95%) del riesgo de ECV por quintiles de la puntuación EDIP en los estudios NHS, NHSII y HPFS

	HR (IC del 95%) para la comparación de los quintiles superiores con los inferiores de las puntuaciones de EDIP*					p para la tendencia
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	
ECV total: EC mortal + IM no mortal + ictus mortal y no mortal						
NHS						
Casos/S-A	1148/426.929	1327/431.816	1527/423.576	1530/413.485	1694/378.490	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,07 (0,99-1,16)	1,25 (1,16-1,35)	1,31 (1,21-1,41)	1,76 (1,63-1,89)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,09 (1,01-1,18)	1,27 (1,18-1,37)	1,32 (1,22-1,43)	1,72 (1,60-1,86)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,06 (0,98-1,15)	1,18 (1,09-1,27)	1,17 (1,08-1,27)	1,40 (1,30-1,52)	< 0,001
NHSII						
Casos/S-A	190/427.266	244/438.049	257/439.294	291/434.484	377/418.622	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,30 (1,07-1,57)	1,38 (1,15-1,67)	1,62 (1,35-1,95);	2,21 (1,86-2,64)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,30 (1,07-1,57)	1,36 (1,12-1,64)	1,55 (1,29-1,86)	1,98 (1,66-2,37)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,26 (1,04-1,53)	1,27 (1,05-1,54)	1,36 (1,12-1,63)	1,55 (1,29-1,86)	< 0,001
HPFS						
Casos/S-A	1207/228.292	1392/220.083	1468/210.506	1546/203.806	1639/196.820	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,08 (1,00-1,17)	1,14 (1,05-1,23)	1,25 (1,15-1,35)	1,49 (1,38-1,60)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,08 (1,00-1,17)	1,13 (1,05-1,22)	1,23 (1,13-1,32)	1,42 (1,32-1,54)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,07 (0,99-1,16)	1,11 (1,03-1,20)	1,18 (1,09-1,28)	1,34 (1,24-1,44)	< 0,001
Combinado						
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,09 (1,04-1,15)	1,21 (1,15-1,27)	1,30 (1,23-1,37)	1,66 (1,58-1,75)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,10 (1,04-1,16)	1,21 (1,15-1,28)	1,29 (1,23-1,36)	1,60 (1,52-1,68)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,08 (1,02-1,14)	1,15 (1,09-1,22)	1,19 (1,13-1,26)	1,38 (1,31-1,46)	< 0,001
EC total: EC mortal + IM no mortal						
NHS						
Casos/S-A	566/427.408	653/432.382	821/424.221	804/414.106	955/379.116	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,08 (0,97-1,21)	1,37 (1,23-1,53)	1,40 (1,26-1,56)	2,00 (1,80-2,22)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,11 (0,99-1,24)	1,41 (1,26-1,57)	1,44 (1,29-1,61)	1,98 (1,78-2,20)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,07 (0,95-1,20)	1,28 (1,15-1,42)	1,24 (1,11-1,38)	1,53 (1,37-1,71)	< 0,001
NHSII						
Casos/S-A	96/427.354	125/438.165	127/439.422	145/434.623	202/418.795	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,34 (1,02-1,74)	1,39 (1,06-1,81)	1,63 (1,26-2,12)	2,40 (1,88-3,06)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,33 (1,02-1,74)	1,34 (1,03-1,76)	1,54 (1,19-2,01)	2,07 (1,61-2,65)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,29 (0,99-1,69)	1,25 (0,96-1,64)	1,31 (1,01-1,71)	1,53 (1,18-1,97)	0,002
HPFS						
Casos/S-A	852/228.679	996/220.495	1071/210.867	1147/204.173	1234/197.197	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,11 (1,01-1,21)	1,17 (1,07-1,29)	1,31 (1,20-1,44)	1,59 (1,45-1,74)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,10 (1,00-1,21)	1,16 (1,06-1,27)	1,28 (1,17-1,40)	1,50 (1,37-1,64)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,09 (1,00-1,20)	1,14 (1,04-1,25)	1,23 (1,12-1,35)	1,40 (1,28-1,53)	< 0,001
Combinado						
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,11 (1,04-1,19)	1,26 (1,18-1,35)	1,36 (1,28-1,46)	1,79 (1,68-1,91)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,12 (1,04-1,20)	1,26 (1,18-1,35)	1,35 (1,27-1,45)	1,71 (1,60-1,82)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,10 (1,02-1,17)	1,20 (1,12-1,28)	1,24 (1,16-1,32)	1,46 (1,36-1,56)	< 0,001

Continúa en la página siguiente

(p para la diferencia = 0,04 para la ECV y 0,01 para la EC) (figura 2), lo cual se debía probablemente a un riesgo global de ECV más alto en los fumadores (Suplemento, figura 1). Un análisis conjunto adicional sugirió un posible efecto aditivo entre la EDIP y el tabaquismo: en comparación con los no fumadores/ex-fumadores del quintil más bajo de la EDIP, la HR (IC del 95%) de los fumadores del quintil más alto de EDIP fue de 3,06 (2,76 a 3,39) para la ECV y de 3,44 (3,02 a 3,91) para la EC (Suplemento, figura 1). La uniformidad de la asociación en los diversos estratos del IMC se mantuvo en los no fumadores (Suplemento, figura 2).

En los análisis secundarios, examinamos las asociaciones de la EDIP (es decir, el promedio de puntuaciones de 2 ciclos de CFA administrados antes de la obtención de la muestra de sangre) con las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios y de lípidos en una subpoblación (ilustración central). Verificamos una posible asociación entre la EDIP y los niveles de los biomarcadores inflamatorios sistémicos PCR, interleucina 6 y TNF-α-R2 (p < 0,001) en una muestra más grande que la de nuestros estudios previos (18,19). Observamos una intensa asociación positiva entre la EDIP y las concentraciones de TNF-α-R1, sICAM-1 y leptina, así como una aso-

TABLA 2 Continuación

	HR (IC del 95%) para la comparación de los quintiles superiores con los inferiores de las puntuaciones de EDIP*					p para la tendencia
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	
Ictus: ictus mortal y no mortal						
NHS						
Casos/S-A	594/427.332	688/432.277	726/424.135	749/413.985	756/379.056	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,07 (0,96-1,19)	1,15 (1,03-1,28)	1,22 (1,10-1,36)	1,52 (1,36-1,69)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,07 (0,96-1,19)	1,15 (1,03-1,28)	1,22 (1,10-1,36)	1,48 (1,33-1,65)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,05 (0,94-1,17)	1,08 (0,97-1,21)	1,12 (1,01-1,25)	1,28 (1,14-1,43)	< 0,001
NHSII						
Casos/S-A	94/427.350	119/438.165	130/439.391	148/434.606	177/418.775	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,26 (0,96-1,65)	1,38 (1,05-1,80)	1,63 (1,25-2,11)	2,05 (1,60-2,64)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,26 (0,96-1,65)	1,36 (1,04-1,78)	1,58 (1,22-2,05)	1,91 (1,48-2,47)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,23 (0,94-1,61)	1,29 (0,99-1,69)	1,43 (1,10-1,86)	1,59 (1,22-2,06)	< 0,001
HPFS						
Casos/S-A	361/228.790	401/220.703	401/211.118	410/204.418	420/197.464	
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,02 (0,88-1,18)	1,05 (0,91-1,21)	1,10 (0,95-1,27)	1,26 (1,09-1,46)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,02 (0,89-1,18)	1,06 (0,92-1,23)	1,11 (0,96-1,28)	1,26 (1,09-1,46)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,02 (0,88-1,18)	1,05 (0,91-1,22)	1,08 (0,93-1,24)	1,19 (1,03-1,38)	0,01
Combinado						
Ajustado para la edad	1,00 (ref.)	1,07 (0,98-1,16)	1,13 (1,04-1,23)	1,22 (1,12-1,32)	1,48 (1,36-1,60)	< 0,001
Modelo multivariable 1†	1,00 (ref.)	1,07 (0,98-1,16)	1,14 (1,05-1,24)	1,21 (1,12-1,32)	1,44 (1,33-1,57)	< 0,001
Modelo multivariable 2‡	1,00 (ref.)	1,06 (0,97-1,15)	1,09 (1,00-1,19)	1,13 (1,04-1,23)	1,28 (1,17-1,39)	< 0,001

*Las puntuaciones EDIP se calcularon mediante el promedio acumulado del consumo alimentario correspondiente a todos los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos precedentes, hasta cada uno de los intervalos de seguimiento. Se ajustaron las puntuaciones de EDIP respecto al consumo total de energía utilizando un método de residuos. Una puntuación más baja indica una dieta antiinflamatoria y una puntuación más alta una dieta proinflamatoria. † Los modelos multivariables se ajustaron respecto a las siguientes variables: edad (meses), raza (blancos, no blancos), tabaquismo (nunca ha fumado; exfumador; fumador actual: 1-14, 15-24, ≥ 25 cigarrillos/día), estado menopáusico y terapia hormonal posmenopáusica (premenopáusica, nunca ha recibido terapia hormonal/ha recibido anteriormente terapia hormonal y uso actual de terapia hormonal; tan solo en los estudios NHS y NHSII), toma de preparados multivitamínicos (no, sí), empleo regular de ácido acetilsalicílico (no, sí), empleo regular de otras medicaciones antiinflamatorias (no, sí), actividad física (<3, 3-9, 9-18, 18-27, 27-42, ≥ 42 equivalentes metabólicos/semana) y antecedentes familiares de infarto de miocardio (no, sí). ‡ Los modelos se ajustaron, además, respecto a hipercolesterolemia (no, sí), hipertensión (no, sí), diabetes (no, sí) e índice de masa corporal (como variable continua). Se agruparon los resultados de las 3 cohortes con el empleo de un metanálisis de efectos fijos. En el modelo con ajuste pleno, la p para la prueba de heterogeneidad de las diferencias de asociación de las 3 cohortes fue de 0,98 para la ECV, 0,60 para la EC y 0,69 para el ictus.

EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio; IM = infarto de miocardio; S-A = sujetos-año; ref. = referencia; otras abreviaturas como en la tabla 1.

ciación inversa intensa con las concentraciones de adiponectina (es decir, marcadores no incluidos en el desarrollo de la EDIP; $p < 0,001$) tras aplicar un ajuste para factores de riesgo, incluido el IMC (figura 3). Además, una puntuación EDIP más alta se asoció a un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, una reducción sustancial del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y una disminución modesta de las concentraciones de colesterol total ($p < 0,001$) (Suplemento, figura 3).

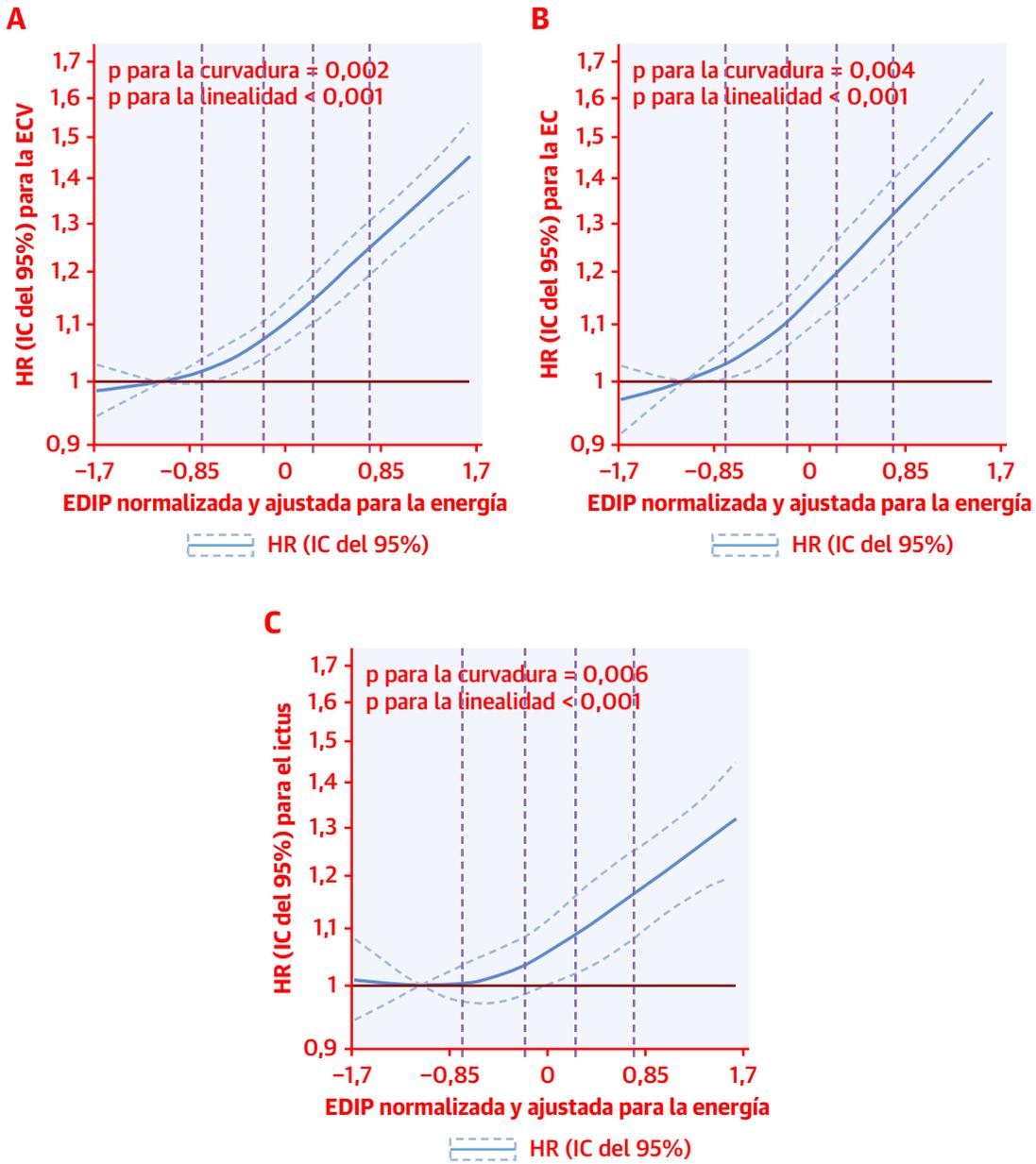
DISCUSIÓN

Con el empleo de un índice de la dieta basado en los alimentos que se desarrolló empíricamente para evaluar los niveles de inflamación inducida por la dieta, observamos que un potencial inflamatorio superior del patrón de alimentación habitual se asociaba a un aumento de la incidencia del total de ECV, EC e ictus en los hombres y mujeres de Estados Unidos. En comparación con los individuos con una dieta antiinflamatoria, los que tenían una dieta proinflamatoria mostraron un riesgo de sufrir una ECV un 38% superior tras un ajuste respecto a los factores de riesgo y los factores de confusión. Las dietas proin-

flamatorias se asociaron también a un nivel superior de inflamación sistémica, vascular y metabólica y a un perfil lipídico favorable.

La dieta desempeña un papel importante en la aparición de la ECV (16,27,32), y se ha sugerido que en los mecanismos subyacentes interviene en parte la modulación de la inflamación (10,32,33). Nuestro estudio es uno de los primeros en relacionar un índice inflamatorio de la dieta basado en los alimentos con la incidencia de ECV. En unos pocos estudios previos se han examinado las asociaciones de una puntuación del DII basada en los nutrientes y derivada de la literatura con el riesgo de ECV (34). Los resultados de estos estudios analizados en un metanálisis son poco uniformes ($I^2 = 65\%$) pero, en general sugieren una asociación positiva del DII con el riesgo de ECV y de IM (comparando las categorías extremas, un aumento del riesgo del 36% y el 43%, respectivamente), pero no con el riesgo de ictus (34). Dado que el DII pondera de manera importante el consumo absoluto de nutrientes y puede verse influido por los complementos alimenticios, es posible que su asociación con la ECV no se deba por completo a la alimentación. En cambio, la EDIP se basa en el consumo de grupos de alimentos y se ve menos afectada por los complementos alimenticios; teniendo en cuenta que

FIGURA 1 Relación entre dosis y respuesta de las puntuaciones EDIP respecto al riesgo de ECV, EC e ictus

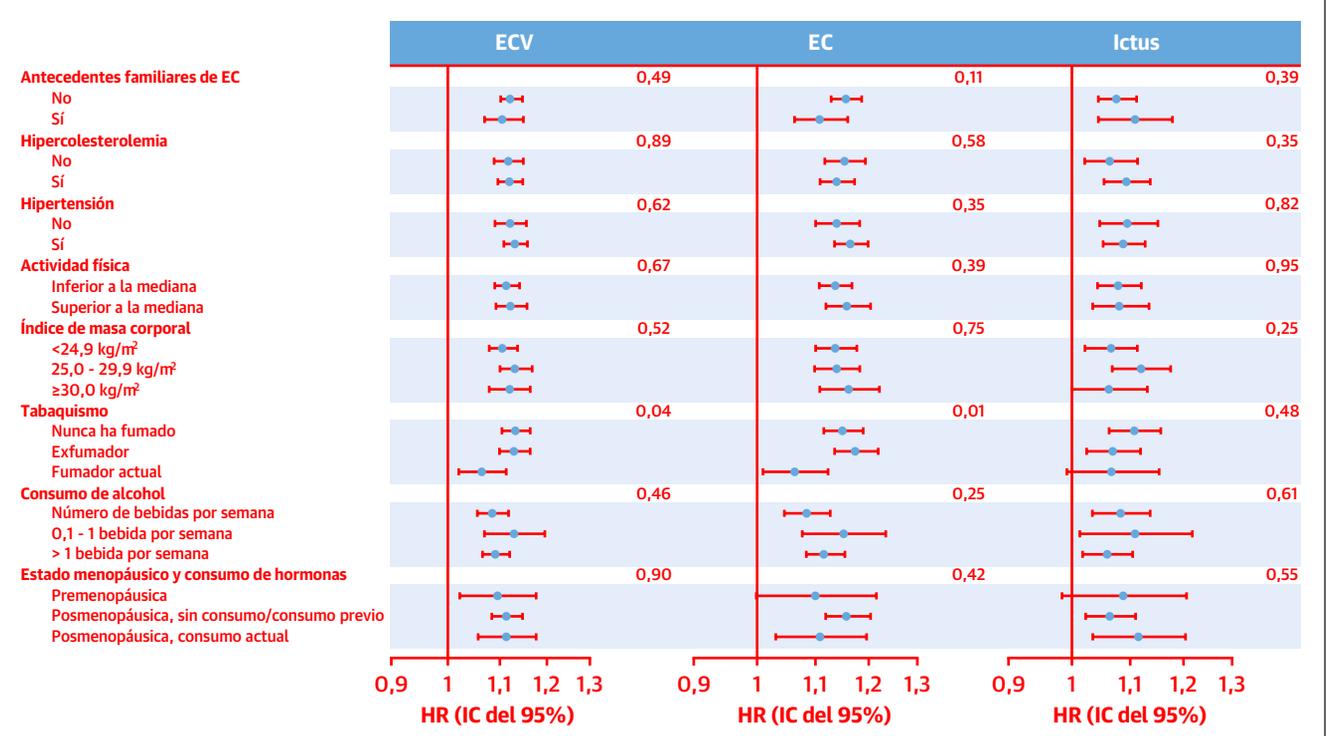


(A) ECV. (B) EC. (C) Ictus. Combinamos los datos de los estudios NHS, NHSII y HPFS para los análisis de *splines* cúbicos. Los modelos se estratificaron según las variables de cohorte, edad en meses y periodo de seguimiento; y se ajustaron para los factores de raza, tabaquismo, estado menopáusico y empleo de hormonas posmenopáusicas (en las mujeres), toma de preparados multivitamínicos, toma de ácido acetilsalicílico, empleo regular de otras medicaciones antiinflamatorias, actividad física, hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, antecedentes familiares de infarto de miocardio e índice de masa corporal. Se tomaron como valores de referencia la mediana de valores de la EDIP del primer quintil. Las **líneas a trazos verticales** indican los valores de corte de los quintiles de la EDIP (es decir, -0,74, -0,19, 0,24 y 0,75). Las **curvas de trazo continuo** indican los valores de HR y las **curvas de trazo discontinuo** corresponden a los IC del 95%. El eje de la HR es una escala logarítmica natural con las designaciones originales. EC = enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; ECV = enfermedad cardiovascular; EDIP = patrón inflamatorio empírico de la dieta; HPFS = *Health Professionals Follow-Up Study*; HR = *hazard ratio*; NHS = *Nurses' Health Study*.

entre el 31% y el 44% de los participantes de nuestra cohorte tomaban regularmente un preparado multivitamínico, la EDIP es más exacta para la valoración del potencial

de la dieta de contribuir a la inflamación. Además, los índices basados en los alimentos pueden superar algunas de las limitaciones de los CFA para evaluar el consumo

FIGURA 2 Valores de HR (IC del 95%) para la ECV, el EC y el ictus asociados a un aumento de 1 DE en la puntuación EDIP, con estratificación según factores de riesgo cardiovascular preseleccionados



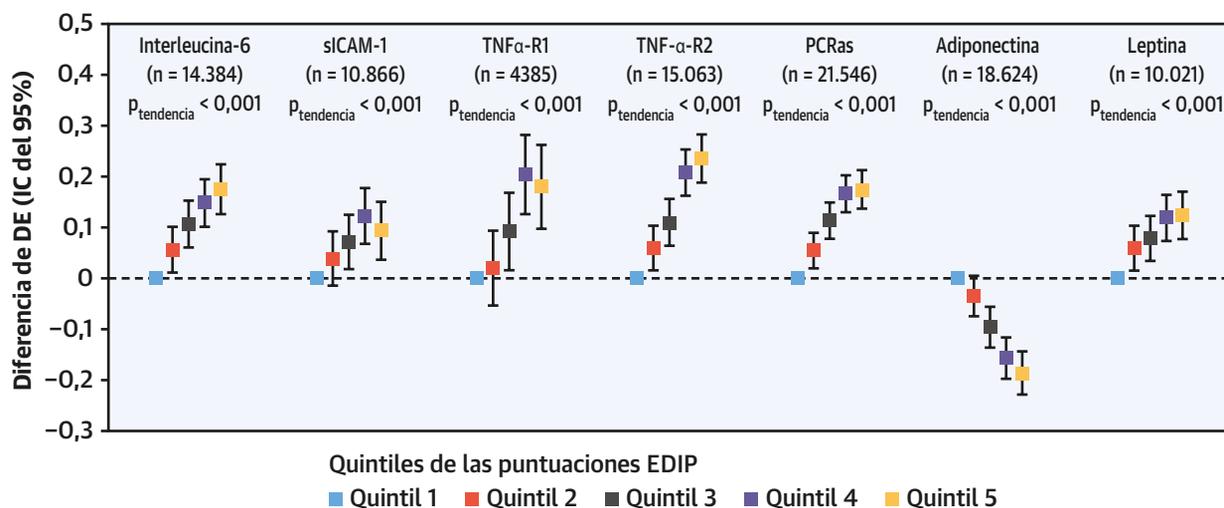
Las HR con ajuste multivariable (indicadas mediante puntos azules) y los IC del 95% (indicados mediante líneas horizontales negras) se calcularon por separado para cada cohorte y de forma combinada utilizando un metanálisis de efectos fijos. Se utilizó el modelo completo de la **tabla 2**, con la excepción de que no se aplicó un ajuste para una covariable cualitativa cuando se empleaba para los estratos. Los valores de p para las diferencias entre los subgrupos de factores de riesgo se indican a la derecha. El eje de la HR es una escala logarítmica natural con las designaciones originales. Abreviaturas como en la **figura 1**.

absoluto de cada uno de los nutrientes y son más fáciles de traducir en recomendaciones de dieta basadas en alimentos. Aunque tanto la EDIP como el DII predicen los biomarcadores inflamatorios, la evidencia previa ha sugerido que la EDIP mostró una capacidad de predicción superior (18). En comparación con los resultados del DII, la EDIP mostró asociaciones más robustas con el riesgo total de ECV, EC e ictus, de manera independiente de factores de riesgo como el IMC, la presión arterial y los antecedentes familiares, así como de factores de confusión como las medicaciones. Aunque los riesgos relativos del total de ECV fueron similares con la EDIP y el DII, debido a las diferencias en la composición de la dieta y a la correlación moderada (18) entre los 2 índices, es posible que nuestros resultados no sean directamente comparables con los del DII. No obstante, tanto los resultados de estudios previos como los de nuestro estudio sugieren que las estrategias que reducen el potencial inflamatorio de las dietas pueden ser de gran valor en la prevención de la ECV.

Nuestros resultados son coherentes con la evidencia previa obtenida en cohortes prospectivas y en ensayos aleatorizados que indica que los patrones de alimentación asociados a una menor inflamación (por ejemplo, la

dieta mediterránea) se asocian a una reducción del riesgo de ECV (10,15,17). Aunque los índices de la dieta, como AHEI, DASH y AMED evalúan la calidad general de la dieta, la EDIP valora específicamente el potencial de la dieta de contribuir a la inflamación crónica. La EDIP tiene tan solo unos pocos componentes de la dieta en común con otros índices (lo cual explica sus correlaciones modestas) y hace mayor énfasis en alimentos específicos que se asocian a la inflamación (10,32,33). Por ejemplo, recomienda un mayor consumo de verduras y hortalizas amarillas, cereales integrales, café, té y vino, que son ricos en compuestos antiinflamatorios (por ejemplo, vitaminas, carotenoides, flavonoides y fibra). También limita el consumo de cereales refinados proinflamatorios y limita el consumo de carnes procesadas, carne roja y vísceras (en comparación con otros índices que limitan el consumo total de carne roja/procesada). Observamos un posible efecto sinérgico entre los alimentos proinflamatorios, debido a que las dietas muy proinflamatorias se asociaban a un notable aumento del riesgo de ECV. Es de destacar que las asociaciones entre la EDIP y el riesgo de ECV continuaron siendo robustas tras un ajuste respecto a las puntuaciones de los índices AHEI, DASH o AMED, lo cual sugiere que

FIGURA 3 Asociaciones entre las puntuaciones de EDIP y los niveles de biomarcadores inflamatorios



Se utilizaron regresiones lineales para analizar las asociaciones entre las puntuaciones de EDIP promediadas de forma acumulativa (promedio de 1984 y 1986 en el estudio NHS, 1991 y 1995 en el estudio NHSII, y 1986 y 1990 en el estudio HPFS) y los niveles de biomarcadores inflamatorios medidos con el empleo de muestras de sangre obtenidas varios años después (1989 y 1990 en el estudio NHS, 1996 a 1999 en el estudio NHSII, y 1993 a 1995 en el estudio HPFS). Los modelos multivariados se ajustaron respecto a las siguientes variables: cohorte de estudio, edad, estado de ayuno, índice de masa corporal, raza, tabaquismo, empleo regular de ácido acetilsalicílico, empleo regular de otras medicaciones antiinflamatorias, toma de corticoides, toma de preparados multivitamínicos, estado menopáusico y toma de hormonas posmenopáusicas (en las mujeres), actividad física, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, antecedentes familiares de infarto de miocardio y carácter de caso-control en los subestudios originales. Los puntos corresponden a diferencias de DE en los biomarcadores al comparar los quintiles superiores al más bajo de la EDIP, y las líneas verticales indican los IC del 95%. PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad; sICAM-1 = molécula de adhesión intercelular-1 soluble; TNF-α-R1 = receptor 1 del factor de necrosis tumoral α; TNF-α-R2 = receptor 2 del factor de necrosis tumoral α; otras abreviaturas como en la figura 1.

la EDIP tiene propiedades específicas que difieren de las de otros índices de dieta tradicionalmente utilizados para evaluar la calidad de la dieta en la prevención de la ECV.

Los fumadores presentaron un riesgo absoluto de ECV superior al de los no fumadores, lo cual explica el cociente de riesgos relativos significativamente inferior entre la EDIP y la ECV en los fumadores actuales en comparación con los no fumadores/exfumadores. No obstante, el efecto aditivo de la EDIP y el tabaquismo sugería que tanto el tabaquismo como el potencial inflamatorio de la dieta contribuyen a la aparición de la ECV. El IMC no fue un mediador ni un modificador del efecto en la asociación entre la EDIP y el riesgo de ECV, lo cual sugiere que las dietas caracterizadas por la EDIP pueden asociarse a la ECV a través de mecanismos inflamatorios que no actúan necesariamente mediante la obesidad.

La inflamación desempeña un papel clave en la aterosclerosis y la trombosis (2-4). En los ensayos aleatorizados, el consumo de algunos de los componentes de la EDIP (en comparación con el de otras alternativas saludables y poco saludables), como verduras y hortalizas, café, vino, carnes rojas/procesadas, cereales refinados y bebidas azucaradas moduló los niveles de PCR y TNF-α, fibrinógeno y/o adiponectina (11-13,35-37). En nuestro estudio, la EDIP mostró una asociación positiva con la PCR, la interleucina 6 y el TNF-α-R2 en muestras más

grandes, en comparación con lo observado en estudios previos (18,19), lo cual corrobora que la EDIP puede capturar de manera robusta el potencial inflamatorio de la dieta. También demostramos que una puntuación superior de la EDIP se asociaba a una mayor concentración circulatoria de TNF-α-R1, lo cual indica una activación de la señalización proinflamatoria (38); a unas concentraciones superiores de sICAM-1, indicativas de una activación endotelial y una inflamación vascular (39); y a unos niveles superiores de leptina e inferiores de adiponectina, que son indicativas de la inflamación metabólica (40). Un valor superior de la EDIP se asoció también a un perfil lipídico desfavorable, ya que la mayoría de los alimentos proinflamatorios tienen un efecto adverso en los lípidos hemáticos, mientras que algunos de los alimentos antiinflamatorios tienen una influencia favorable (32). Muchos de los componentes de la EDIP han mostrado una asociación con el riesgo de ECV (32,33). Considerados en conjunto, nuestros resultados sugieren que la modulación de la inflamación sistémica, vascular y metabólica podría ser un mecanismo importante subyacente en las asociaciones entre los patrones de alimentación y el riesgo de ECV.

Nuestro estudio tiene como punto fuerte los resultados muy coincidentes de 3 cohortes prospectivas amplias y bien caracterizadas. Utilizamos la puntuación EDIP basada en los alimentos que se desarrolló empíricamente

y fue validada. Esta puntuación evalúa de forma robusta el potencial inflamatorio de la dieta con un menor sesgo producido por los complementos alimenticios o por errores de medición en el consumo absoluto de los nutrientes. Obtuvimos de manera repetida la información sobre la dieta cada 4 años y sobre el estilo de vida cada 2 años; esto nos permitió evaluar las diferencias interindividuales en las dietas a largo plazo, capturar los cambios intra-individuales en la dieta y los factores de riesgo, asociar las dietas en los períodos de tiempo de mayor interés durante el seguimiento con las enfermedades posteriores, y reducir los errores de medición. Un total de hasta 24 a 32 años de seguimiento prospectivo nos permitió examinar la incidencia de ECV a largo plazo, lo cual redujo la posibilidad de una causalidad inversa. Los datos detallados de biomarcadores (en muestras de sangre obtenidas después de 2 a 3 ciclos de CFA) nos permitió también relacionar las dietas proinflamatorias con los niveles de inflamación sistémica, vascular y metabólica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, dado su carácter observacional, nuestro estudio no permite concluir la existencia de causalidad. En segundo lugar, aunque nuestro CFA fue validado para que tuviera una validez razonablemente alta (23-25) y aunque utilizamos evaluaciones repetidas para reducir los errores aleatorios, existe la posibilidad de que continúen existiendo errores de medición en la dieta notificada por los participantes y en las covariables. Sin embargo, estos errores de medición suelen atenuar asociaciones reales. En tercer lugar, no puede descartarse por completo la presencia de factores de confusión residuales y no medidos, si bien hemos aplicado un control para una amplia gama de factores demográficos, de estilo de vida, antropométricos y clínicos. Por último, nuestro estudio se llevó a cabo en enfermeras y profesionales de la salud que eran en su mayor parte blancos; en consecuencia, la generalización de nuestros resultados requerirá una validación en otras poblaciones con unas características socioeconómicas y raciales/étnicas diversas. Sin embargo, la relativa homogeneidad de nuestros participantes potenció la validez interna al reducir, posiblemente, el potencial de factores de confusión y de causalidad inversa.

CONCLUSIONES

Los resultados de 3 grandes estudios de cohorte prospectivos de Estados Unidos indican que los patrones de alimentación con un mayor potencial inflamatorio se asociaron de forma significativa a una mayor incidencia de ECV, EC e ictus. Nuestro estudio sugiere que la modulación de la inflamación crónica puede ser un posible me-

canismo que relacione los patrones de alimentación con la ECV. Serán necesarios nuevos estudios para reproducir nuestras observaciones, confirmar la relación causal y examinar los mecanismos inflamatorios detallados a través de los cuales la dieta o alimentos específicos se asocian al riesgo de ECV. Es posible que la reducción del potencial inflamatorio de la dieta pueda ser una estrategia eficaz para la prevención de la ECV.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a los participantes y al personal de los estudios NHS y HPFS por su entusiasta participación, sus valiosas aportaciones y su compromiso sostenido con la investigación científica.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

Los Nurses' Health Studies y los Health Professional Follow-up Studies cuentan con el apoyo de las subvenciones de los National Institutes of Health U01 CA186107, R01 CA49449, R01 HL034594, R01 HL088521, U01 CA176726, R01 CA49449, U01 CA167552, R01 HL60712 y R01 HL35464. El Dr. Li ha recibido subvenciones del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (K99 DK122128) y el Boston Nutrition Obesity Research Center (2P30DK046200-26). El Dr. Tabung ha recibido el apoyo de R00 CA207736. El Dr. Yanping Li ha recibido apoyo para investigación de la California Walnut Commission y la SwissRe Research Foundation. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Frank B. Hu, 55 Huntington Avenue, Building II 3rd Floor, Boston, Massachusetts 02115. correo electrónico: nhbhf@channing.harvard.edu. Twitter: @JunLi47127477.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: Tanto en los hombres como en las mujeres de los Estados Unidos, las dietas con un mayor potencial inflamatorio se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida la enfermedad coronaria y el ictus, de manera independiente de otros factores de riesgo y de los índices de calidad de la dieta.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar si la asociación entre el potencial inflamatorio de la dieta y el riesgo cardiovascular se extiende a otras poblaciones y si los cambios de la dieta que reducen la inflamación crónica reducen también el riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–88.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1685–95.
3. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 456S–60S.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
5. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:499–511.
6. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351: 2599–610.
7. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379: 1214–24.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1119–31.
9. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 677–85.
10. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:995–1001.
11. Hajjhashemi P, Haghghatdoost F. Effects of whole-grain consumption on selected biomarkers of systematic inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2019;38:275–85.
12. Hosseini B, Berthon BS, Saedisomeolia A, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018;108:136–55.
13. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Falah-Ghohroudi A, Azizi F. Non-soy legume-based therapeutic lifestyle change diet reduces inflammatory status in diabetic patients: a randomised cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2015; 114:213–9.
14. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3–9.
15. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929–39.
16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378: e34.
17. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res* 2019;124:779–98.
18. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. An empirical dietary inflammatory pattern score enhances prediction of circulating inflammatory biomarkers in adults. *J Nutr* 2017;147: 1567–77.
19. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr* 2016;146: 1560–70.
20. Tabung FK, Giovannucci EL, Giulianini F, et al. An empirical dietary inflammatory pattern score is associated with circulating inflammatory biomarkers in a multi-ethnic population of postmenopausal women in the United States. *J Nutr* 2018;148:771–80.
21. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49–62.
22. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338: 464–8.
23. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51–65.
24. 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.
25. Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Relative validity of nutrient intakes assessed by questionnaire, 24-hour recalls, and diet records as compared with urinary recovery and plasma concentration biomarkers: findings for women. *Am J Epidemiol* 2018;187:1051–63.
26. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S–8S.
27. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation* 2015;132:2212–9.
28. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139–46.
29. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke* 1981;12:113–44.
30. Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Test of the National Death Index. *Am J Epidemiol* 1984;119:837–9.
31. Li J, Rice MS, Huang T, et al. Circulating pro-lactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia* 2018;61:2549–60.
32. Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al. Food Consumption and its impact on cardiovascular disease: importance of solutions focused on the globalized food system: a report from the workshop convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1590–614.
33. Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007;73:326–40.
34. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. *Nutrients* 2018;10: 200.
35. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342: d636.
36. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:479–85.
37. Hematdar Z, Ghasemifard N, Phisdad G, Faghhi S. Substitution of red meat with soybean but not non-soy legumes improves inflammation in patients with type 2 diabetes; a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord* 2018;17: 111–6.
38. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104: 487–501.
39. Gross MD, Bielinski SJ, Suarez-Lopez JR, et al. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Clin Chem* 2012;58: 411–20.
40. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 911–9.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, inflamación crónica, enfermedad coronaria, patrones de alimentación, biomarcadores predictivos, ictus

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras complementarias en la versión *online* de este artículo.