ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE REFRESCOS Y LA MORTALIDAD EN 10 PAÍSES EUROPEOS











ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE REFRESCOS Y LA MORTALIDAD EN 10 PAÍSES EUROPEOS

Amy Mullee, PhD; Dora Romaguera, PhD; Jonathan Pearson-Stuttard, BMBCh; Vivian Viallon, PhD; Magdalena Stepien, PhD; Heinz Freisling, PhD; Guy Fagherazzi, PhD; Francesca Romana Mancini, PhD; Marie-Christine Boutron-Ruault, MD; Tilman Kühn, PhD; Rudolf Kaaks, PhD; Heiner Boeing, PhD; Krasimira Aleksandrova, PhD; Anne Tjønneland, MD; Jytte Halkjær, PhD; Kim Overvad, MD; Elisabete Weiderpass, MD; Guri Skeie, PhD; Christine L. Parr, PhD; J. Ramón Quirós, MD; Antonio Agudo, PhD; Maria-Jose Sánchez, MD, PhD; Pilar Amiano, MS; Lluís Cirera, MD; Eva Ardanaz, MD; Kay-Tee Khaw, MB; Tammy Y. N. Tong, PhD; Julie A. Schmidt, PhD; Antonia Trichopoulou, MD; Georgia Martimianaki, MSc; Anna Karakatsani, MD; Domenico Palli, MD; Claudia Agnoli, MSc; Rosario Tumino, MD; Carlotta Sacerdote, MD; Salvatore Panico, MD; Bas Bueno-de-Mesquita, MD; W. M. Monique Verschuren, PhD; Jolanda M. A. Boer, PhD; Roel Vermeulen, PhD; Stina Ramne, MSc; Emily Sonestedt, PhD; Bethany van Guelpen, MD; Pernilla Lif Holgersson, PhD; Konstantinos K. Tsilidis, PhD; Alicia K. Heath, PhD; David Muller, PhD; Elio Riboli, MD; Marc J. Gunter, PhD; Neil Murphy, PhD

RELEVANCIA

Aunque los refrescos se consumen con frecuencia, se desconoce si su consumo está asociado con el riesgo de mortalidad, ya que esta relación no ha sido estudiada lo suficiente hasta la fecha en poblaciones europeas.

OBJETIVO

Estudiar la relación entre el consumo total de refrescos azucarados o endulzados con edulcorantes artificiales y las tasas de mortalidad general y mortalidad específica.

DISEÑO, CONTEXTO Y PARTICIPANTES

En este estudio de cohortes de base poblacional se incluyeron participantes (n= 451 743 de la cohorte completa) del estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC, por sus siglas en inglés), una investigación internacional en curso que reúne participantes de 10 países europeos (Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y Reino Unido) seleccionados entre el 1 enero de 1992 y el 31 de diciembre de 2000. Se excluyeron los participantes a los que se les había diagnosticado cáncer, trastornos cardíacos, accidente cerebrovascular o diabetes al comienzo del estudio; a los que presentaron datos inverosímiles de ingesta alimentaria, y a aquellos participantes sobre los que se carecía de información con respecto a su consumo de refrescos o su seguimiento. Los análisis de datos se realizaron desde el 1 de febrero de 2018 al 1 de octubre de 2018.



EXPOSICIÓN

Consumo de refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tasas de mortalidad general y de mortalidad específica. Se calcularon cocientes de riesgo instantáneo (Hazard Ratios, HR por sus siglas en inglés) e IC del 95 % mediante el modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox ajustado a otros factores de riesgo de mortalidad.

RESULTADOS

En total se reclutaron a 521 330 individuos. Se incluyeron en el estudio 451 743 (86,7 %) individuos con una media (DE) de edad de 50,8 años (9,8) de los cuales 321 081 (7,1%) eran mujeres. Durante una media (rango) de 16,4 años de seguimiento (de los 11,1 años en Grecia a los 19,2 en Francia), se produjeron 41 693 muertes. Se observó una mortalidad general elevada entre los participantes que consumían 2 o más vasos al día (vs. aquellos que consumían <1 vaso al mes) del total de refrescos (coeficiente de riesgo [CR], 1,17; 95 % IC, 1,11-1,22; p < 0,001), de refrescos azucarados (CR, 1,08; 95 % IC, 1,01-1,16; p = 0,004) y de refrescos con edulcorantes artificiales (CR, 1,26; 95 % IC, 1,16-1,35; p < 0,001). Además, se encontraron asociaciones positivas entre los refrescos con edulcorantes artificiales y las muertes causadas por enfermedades del aparato circulatorio (\geq 2 vasos al día vs. <1 vaso al mes; CR, 1,52; 95 % IC, 1,30-1,78; p < 0,001) y entre los refrescos azucarados y las muertes causadas por enfermedades del aparato digestivo (\geq 1 vaso al día vs. <1 vaso al mes; CR, 1,59; 95 % IC, 1,24-2,05; p < 0,001).

CONCLUSIONES

Se hallaron asociaciones positivas entre el consumo de refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales y la mortalidad general en esta cohorte europea de gran tamaño, por lo que los resultados respaldan las campañas de salud pública dirigidas a limitar el consumo de refrescos.



CUESTIONES CLAVE

Pregunta: ¿Existe una asociación entre el consumo frecuente de refrescos y un riesgo mayor de mortalidad general y específica?

Hallazgos: En este estudio de cohortes de base poblacional que siguió a 451 743 individuos de 10 países de Europa se asoció el consumo frecuente de refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales con un mayor riesgo de mortalidad general. Se halló una asociación positiva entre el consumo de refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y las muertes causadas por enfermedades del aparato circulatorio y el consumo de refrescos azucarados y las muertes causadas por enfermedades del aparato digestivo

Importancia: Los resultados obtenidos en este estudio parecen respaldar las campañas de salud pública en curso dirigidas a reducir el consumo de refrescos.

El consumo frecuente de refrescos azucarados eleva la ingesta de energía, lo que puede llevar a ganar peso y a la obesidad¹⁻³. En 2010 se estimaron 184 000 muertes4 provocadas por enfermedades cardiovasculares asociadas con la obesidad, el cáncer y diabetes tipo 2. Todas ellas se asociaron al consumo de refrescos azucarados. Gracias a la sensibilización de los consumidores y a medidas fiscales como impuestos5, se está impulsando la reformulación de la composición de los refrescos azucarados y la sustitución del azúcar por edulcorantes bajos en calorías o sin calorías. Aunque los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales tienen pocas calorías, se desconocen sus efectos sobre la salud a largo plazo6-8.

No se sabe con seguridad si el consumo frecuente de refrescos (ya estén azucarados, endulzados con edulcorantes artificiales o sean de ambos tipos) está asociado con una mortalidad general o específica mayor, ya que los resultados de estudios prospectivos anteriores fueron inconsistentes^{9,10}. En un análisis conjunto de los estudios estadounidenses Health Professionals Follow-up Study (HPFS, por sus siglas en inglés), en el que se evalúa la relación de una serie de factores nutricionales con la incidencia de enfermedades como el cáncer o enfermedades cardiovasculares en hombres, y Nurses' Health Study (NHS, por sus siglas

en inglés), sobre los factores de riesgo para enfermedades crónicas graves en mujeres, se encontró un consumo elevado de bebidas azucaradas v endulzadas con edulcorantes artificiales se asociaba a una mortalidad general mayor en EE. UU.11 De la misma manera, en el estudio Women's Health Initiative Observational Study¹², centrado en estrategias de prevención para diferentes enfermedades en mujeres posmenopáusicas, se halló una asociación positiva entre el consumo de bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales y la mortalidad general en mujeres residentes en EE. UU. Es necesario realizar estudios a gran escala basados en poblaciones distintas a EE. UU. para analizar la relación entre el consumo de refrescos y su efecto sobre la salud. Hasta donde sabemos, no se ha llevado a cabo todavía un análisis a gran escala en Europa sobre el consumo de refrescos y sus efectos en la mortalidad.

En cuanto a la mortalidad específica, estudios previos centrados en el consumo de refrescos y la mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares han hallado asociaciones positivas^{11,13} entre ambos. Sin embargo, no está claro si estas asociaciones varían según el tipo de enfermedad del aparato circulatorio (como la cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares). Asimismo, a día de hoy se dispone de datos escasos sobre la mortalidad



relacionada con enfermedades crónicas graves como el cáncer, enfermedades del aparato digestivo y enfermedades neurodegenerativas. Hemos estudiado la asociación entre el consumo de refrescos azucarados y/o endulzados con edulcorantes artificiales con la morta-

lidad general y la mortalidad específica entre los participantes del estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC, por sus siglas en inglés), un estudio de cohortes en curso que lleva ya más de 41 000 muertes registradas durante el periodo de seguimiento.

MÉTODO

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio EPIC es un estudio de cohortes multicéntrico que incluye 521 330 participantes seleccionados principalmente de la población general de 10 países europeos (Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y Reino Unido) entre el 1 enero de 1992 y el 31 de diciembre de 2000^{14,15}. Todos lo participantes dieron su consentimiento informado por escrito para el estudio. Asimismo, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer y los comités de ética de investigación de los centros participantes en el estudio EPIC aprobaron esta investigación.

En el presente análisis se excluyeron a los participantes a los que se les diagnosticó cáncer (n = 22 537), enfermedades cardíacas (n = 12 619), accidente cerebrovascular (n = 3 683) o diabetes (n = 12 461) al comienzo del mismo; a los participantes en el 1 % más alto o bajo de la distribución del cociente entre la ingesta energética y la necesidad energética estimada (es decir, aquellos con datos inverosímiles de ingesta alimentaria; n = 8 828) y a participantes que no consumían refrescos o sobre los que se carecía de información sobre su seguimiento (n = 9 459). La cohorte definitiva del estudio incluyó 451 743 participantes (130 662 [28.9 %] varones y 321 081 [71.1 %] mujeres).

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Se evaluó la ingesta alimentaria durante la visita de reclutamiento al inicio del estudio (entre los años 1992 y 2000) mediante instrumentos específicos para cada país que se desarrollaron y validaron en las distintas poblaciones del estudio EPIC. 14,15

Se utilizaron cuestionarios de autoevaluación en todos los centros excepto en los localizados en Grecia, España y Ragusa (Italia), en los que los datos se recogieron a través de entrevistas personales. En Malmö (Suecia) se utilizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, un diario dietético semanal y una entrevista sobre la dieta. Los participantes anotaron el número de vasos al día, semana o mes para registrar los datos sobre el consumo de refrescos. La estructura de las preguntas varió algo según el país y el tipo de cuestionario. Los cuestionarios dietéticos de la mayoría de países recogieron información sobre la frecuencia de consumo (por vaso) de «refrescos con gas, light o de bajas calorías», «refrescos con gas como las bebidas de cola o la limonada» y «jarabes de fruta o siropes». El consumo de refrescos (recogido en gramos por día, lo que equivale más o menos a la misma cantidad en mililitros, de manera que 1 vaso equivale aproximadamente a 250 ml) se calculó utilizando el tamaño de un vaso estándar en los distintos centros.



Los refrescos totales se refieren a el conjunto de refrescos, bebidas carbonatadas, bebidas isotónicas y siropes. El consumo total de refrescos se dividió entre el consumo de refrescos azucarados y de refrescos endulzados con edulcorantes artificiales en todos los países excepto en Italia, España y Suecia, donde no se tuvo en cuenta el tipo de refresco. Se evaluó la reproducibilidad y la validez de los cuestionarios nutricionales en algunos países¹⁴⁻²¹ y se halló una correlación de un rango de 0,46 a 0,77 entre los cuestionarios nutricionales y los registros dietéticos diarios para refrescos o bebidas sin alcohol en los Países Bajos, Francia, Alemania y España. Para recoger información sobre el nivel educativo, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la actividad física, las características menstruales y reproductivas y otras variables se les administró a los participantes cuestionarios sobre el estilo de vida durante el reclutamiento.

CONFIRMACIÓN DE LAS MUERTES

Los datos sobre el estado vital y sobre la causa y fecha de las muertes se recogieron en los centros EPIC mediante la vinculación de registros de cáncer con la información de las juntas de salud y los registros de defunción en Dinamarca, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y Reino Unido. También se recogieron mediante el seguimiento activo, a través de correspondencia o llamadas telefónicas a registros municipales, departamentos regionales de salud, médicos y hospitales en Alemania, Grecia y Francia. Para el presente estudio se realizó el seguimiento a los participantes desde el comienzo del mismo en diciembre de 2009 hasta diciembre de 2013 en los países con registros vinculados. El final del seguimiento se consideró el último contacto conocido con los participantes en Francia (junio de 2008), Alemania (diciembre de 2009) y Grecia (diciembre de 2012). La pérdida de seguimiento fue relativamente baja con un 1,5 %. Se utilizaron los códigos de la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) para clasificar la causa subyacente de las muertes. Las muertes se agruparon en causas comunes como el cáncer (códigos C00-D48 de la CIE-10), enfermedades del aparato circulatorio (códigos 100-199de la CIE-10) y enfermedades del aparato digestivo (códigos K00-K93de la CIE-10). Algunas causas específicas adicionales fueron el cáncer de mama (código C50 de la CIE-10), el cáncer colorrectal (códigos C18-C20 de la CIE-10), el cáncer de próstata (código C61 de la CIE-10), enfermedades cerebrovasculares (códigos 160-169 de la CIE-10), enfermedades isquémicas del corazón (códigos 120-125 de la CIE-10) y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (código G30 de la CIE-10) y la enfermedad de Parkinson (código G20 de la CIE-10).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se estimaron los cocientes de riesgo (HR) e IC del 95 % para la mortalidad mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, siendo la edad la variable de tiempo principal. El tiempo de entrada en el estudio fue la edad en el reclutamiento, mientras que la edad a la salida del estudio fue la edad de la muerte o la última fecha en la que el seguimiento se completó en cada centro del estudio EPIC. Los modelos se estratificaron por edad durante el reclutamiento en categorías de un año, sexo y centro EPIC. El consumo de refrescos se categorizó por la frecuencia de consumo de vasos (<1 vaso al mes, 1 a 4 vasos al mes, >1 a 6 vasos a la semana, 1 a <2 vasos al día o ≥2 vasos al día, donde 1 vaso equivale a 250 ml). Se evaluaron tests de tendencia lineal entre los grupos de exposición utilizando las variables de la categoría mediana como variables continuas. Los modelos multivariantes se ajustaron a variables como el consumo de alcohol; el hábito de fumar y su duración e intensidad, el índice de masa corporal (IMC), calculado como peso en kg dividido entre la altura en metros al cuadrado; la actividad física; el nivel educativo; la menopausia; el uso en algún momento de terapia hormonal para la menopausia e ingesta alimentaria de energía total, carnes rojas y procesadas, café, zumos de fruta y verduras y frutas y verduras. Otros ajustes relacionados con la ingesta de fibra dietética apenas cambiaron las estimaciones de riesgo, por lo que esta variable no se incluyó en los modelos multivariantes finales. También se ajustaron los refrescos azucarados y los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales.

También se analizó la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad en los subgrupos de hábito de fumar, IMC, actividad física y consumo de alcohol. Se realizaron tests de interacción con el test de razón de verosimilitud de los modelos con y sin variables de interacción. Se exploró la heterogeneidad entre países mediante un metanálisis²². Investigamos la forma de la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad general utilizando splines cúbicos restringidos, cuyos nudos se definieron por las medianas de las categorías ya mencionadas. El supuesto de riesgo proporcional se verificó mediante el análisis de residuos de Schoenfeld²³.

En los análisis de sensibilidad, excluimos el IMC de los modelos multivariantes para evaluar el papel potencial de la obesidad como mediador en la asociación entre los refrescos y la mortalidad. Para investigar la causalidad inversa, se realizaron análisis en los que se excluyeron las muertes de los primeros 8 años de seguimiento. Examinamos las asociaciones entre el consumo exclusivo de refrescos azucarados y de refrescos endulzados con edulcorantes artificiales con la mortalidad. Además, analizamos las asociaciones entre el consumo de refrescos y la mortalidad según el método de confirmación de la muerte (mediante vinculación de registros o seguimiento activo) tomando a los participantes que no consumían refrescos como grupo de referencia y con el ajuste de los modelos multivariantes para el escore de alimentos del Fondo Internacional de la Investigación del Cáncer²⁴ (en lugar del ajuste para covariables dietéticas individuales). Como análisis de control negativo, también examinamos la asociación entre el consumo de refrescos y las muertes por causas externas. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y la p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa. Los análisis de datos se realizaron desde el 1 de febrero de 2018 al 1 de octubre de 2018.



RESULTADOS

PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS

De la cohorte del estudio EPIC formada por 521 330 participantes se incluyeron 451 743 (86,7 %) en el estudio, de los que 321 081 (71,1 %) eran mujeres y 130 662 (28,9 %) hombres. La media (DE) de edad de los participantes fue de 50,8 (9,8) años. Después de una media (rango) de seguimiento de 16,4 años (de 11,1 en Grecia a 19,2 en Francia), se registraron 41 693 muertes (18 302 de hombres y 23 391 de mujeres). De ellas, 18 003 (43,2 %) fueron causadas por el cáncer, 9 106 (21,8 %) por enfermedades del aparato circulatorio y 1 213 (2,9 %) por enfermedades del aparato digestivo. Comparados con los participantes que consumían <1 vaso al mes, los consumidores frecuentes (≥2 vasos al día) eran más jóvenes (con una media [RQ] de edad en el reclutamiento de 52,2 [46,4-58,4] años frente a 50,5 [38,4-56,6] años), tenían más probabilidad de ser fumadores (46 154 [20,5 %] frente a 4706 [29,1 %]) y más probabilidad de ser activos físicamente (34 907 [15,5 %] frente a 4501 [27,8 %]) (Tabla 1).

CONSUMO DE REFRESCOS Y MORTALIDAD

- Mortalidad general

Se encontró una mortalidad general mayor en los participantes que consumían 2 vasos o más al día (frente a los participantes consumidores de <1 vaso al mes) de los refrescos totales (HR, 1,17; 95 % IC, 1,11-1,22; p < ,001),

refrescos azucarados (HR, 1,08; 95 % IC, 1,01-1,16; p = ,004) y refrescos endulzados con edulcorantes artificiales (HR, 1,26; 95 % IC, 1,16-1,35; p < ,001) (Tabla 2).

Se hallaron asociaciones similares para hombres y mujeres (Tabla 2). Se observaron asociaciones no lineales en curva de J (p < ,001) entre la mortalidad general y los refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales, con riesgos más altos observados en niveles de consumo de más de 125 ml al día para los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales, y más de 225 ml al día para los refrescos azucarados (eFigure el Suplemento). Entre los participantes con un IMC menor de 25 (peso saludable) se hallaron asociaciones positivas entre la mortalidad general y los refrescos totales (≥1 vaso al día frente a <1 vaso al mes; HR, 1,18; 95 % IC, 1,11-1,25), los refrescos azucarados (HR, 1,11; 95 % IC, 1,03-1,21) y los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales (HR, 1,27; 95 % IC, 1,12-1,43) (Figura).



Tabla 1. Características de los participantes al comienzo del estudio

| | Consumo de refrescos, mediana (RQ) | | | | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|--|
| | Refrescos totales | | Refrescos endulzados con edulcorantes artificiales | | Refrescos azucarados | | | |
| ∕ariable | <1 Vasoª al mes | ≥2 Vasosª al día | <1 Vasos ^a al mes | ≥2 Vasosª al día | <1 Vasoª al mes | ≥2 Vasosª al mes | | |
| Todos los participantes, n.º | 225 543 | 16 200 | 246 065 | 6292 | 195 505 | 7402 | | |
| Mortalidad general, n.º | 21 032 | 1869 | 22 789 | 737 | 17 685 | 831 | | |
| Edad en el reclutamiento, años | 52,2 (46,4-58,4) | 50,5 (38,4-56,6) | 52,1 (46,1-58,4) | 51,2 (40,9-56,6) | 52,2 (46,5-58,2) | 50,7 (34,7-56,9) | | |
| Mujeres, n.º (%) | 172 480 (76,5) | 9864 (60,9) | 184 656 (75,0) | 4556 (72,4) | 155 705 (79,6) | 4278 (57,8) | | |
| мс | 24,4 (22,1-27,3) | 25,5 (22,8-28,6) | 24,1 (21,8-26,9) | 26,1 (23,4-30,0) | 24,0 (21,8-26,8) | 24,7 (22,2-27,7) | | |
| Educación superior (incluyendo estudios universitarios), n.º (%) | 59 032 (26,2) | 3211 (19,8) | 69 713 (28,3) | 1303 (20,7) | 58 208 (29,8) | 1555 (21,0) | | |
| Fumadores, n.º (%) | 46 154 (20,5) | 4706 (29,1) | 49 491 (20,1) | 1623 (25,8) | 37 203 (19,0) | 2201 (29,7) | | |
| Activos físicamente, n.º (%)b | 34 907 (15,5) | 4501 (27,8) | 43 357 (17,6) | 1752 (27,8) | 33 794 (17,3) | 2237 (30,2) | | |
| ngesta total de energía, kcal al día | 1969 (1609-2393) | 2231 (1802-2737) | 1982 (1630-2399) | 1973 (1612-2431) | 1923 (1578-2335) | 2357 (1939-2858) | | |
| Consumo, g por día | | | | | | | | |
| - Carnes rojas y procesadas | 66,2 (38,4-99,5) | 75,2 (34,3-117,3) | 67,6 (38,6-101,7) | 68,8 (26,3-109,6) | 66,5 (37,2-100,7) | 77,0 (28,7-122,8) | | |
| - Frutas y vegetales | 422,0 (274,4-606,2) | 350,2 (218,1-535,2) | 394,6 (251,2-587,5) | 385,7 (244,0-579,1) | 401,3 (257,7-588,6) | 346,4 (215,3-518,0) | | |
| - Alcohol | 5,8 (0,9-16,6) | 5,6 (1,1-14,1) | 6,0 (1,3-15,8) | 6,3 (1,4-15,1) | 6,3 (1,4-16,2) | 6,1 (1,3-14,3) | | |
| - Café | 227,1 (77,0-500,0) | 476,9 (103,3-856,9) | 314,3 (140,0-542,9) | 500,0 (151,2-900,0) | 337,5 (140,0-573,0) | 476,9 (85,7-900,0) | | |
| - Zumos de frutas y verduras | 14,3 (0,0-85,7) | 17,1 (1,7-100,1) | 35,6 (3,4-106,3) | 16,8 (1,7-94,3) | 28,6 (1,7-104,3) | 18,2 (3,4-107,3) | | |
| Jso de anticonceptivos orales, n.º %)º | 97 195 (56,4) | 6781 (68,7) | 111 871 (60,6) | 3295 (72,3) | 97 036 (62,3) | 3021 (70,6) | | |
| Jso de terapia hormonal para la nenopausia, n.º (%)º | 45 378 (26,3) | 2462 (25,0) | 51 889 (28,1) | 1317 (28,9) | 47 168 (30,3) | 992 (23,2) | | |
| Mujeres posmenopáusicas, n.º (%)º | 78 158 (45,3) | 3641 (36,9) | 82 945 (44,9) | 1730 (38,0) | 70 066 (45,0) | 1561 (36,5) | | |

Abreviaciones: RQ, rango intercuartílico.

- A. 1 vaso equivale aprox. a 250 ml.
- B. Personas con un trabajo sedentario que cuentan con más de 1 hora de ocio al día; que trabajan de pie y cuentan con más de 30 minutos de ocio al día; que tienen un trabajo físico con algo de tiempo para el ocio o que tienen un trabajo en el que la actividad física es intensa.
- C. Resultados presentados únicamente en mujeres.



En general, la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad general fue consistente en los subgrupos de otros factores de riesgo de mortalidad. Para los refrescos azucarados, se encontró una asociación positiva entre los participantes con un IMC de 30 o más (obesidad), pero no entre participantes con un IMC de entre 25 y 30 (sobrepeso) (HR, 1,23; 95 % IC, 1,10-1,39 frente a HR, 0,98; 95 % IC, 0,90-1,06; p = 0,002; Figura). Los resultados permanecieron similares cuando se agruparon las estimaciones específicas para cada país en un metanálisis de efectos aleatorios (eTable 1 el Suplemento). Aunque no se encontró heterogeneidad entre los países para los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y la mortalidad general (I2 = 0 %; p= ,86), sí se halló para los refrescos azucarados (12 = 63 %; p=.01), pese a que se encontraron asociaciones positivas en todos los países excepto en uno.

CONSUMO DE REFRESCOS Y MORTALIDAD ESPECÍFICA

- Enfermedades del aparato circulatorio

Se encontró un riesgo más alto de mortalidad en enfermedades del aparato circulatorio en participantes que consumían 2 o más vasos al día (frente a participantes consumidores de <1 vaso al mes) de los refrescos totales (HR, 1,27; 95 % IC, 1,14-1,40; p< ,001) y refrescos endulzados con edulcorantes artificiales (HR, 1,52; 95 % IC, 1,30-1,78; p< ,001), pero no para los refrescos azucarados (RR, 1,11; 95 % IC, 0,95-1,30; p=,16) (**Tabla 3**). Se encontraron resultadas similares para hombres y mujeres. Se hallaron asociaciones positivas entre el riesgo de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y los refrescos totales (≥1 vaso al día frente a <1 vaso al mes; HR, 1,19; 95 % IC, 1,06-1,33; p=,001) y endulzados con edulcorantes artificiales (HR, 1,41; 95 % IC, 1,11-1,79; p= ,003) (Tabla 4). No se halló asociación para los refrescos azucarados. Los refrescos totales se asociaron positivamente con el riesgo de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares (HR, 1,30; 95 % IC, 1,12- 1,50; p< ,001) y se hallaron asociaciones positivas estadísticamente no significativas para los refrescos azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales (Tabla 4).



Tabla 2. Asociación entre el consumo de refrescos según su categoría y la mortalidad general

| | HR (95 % IC) | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------|----------------|
| Variable | <1 Vasoª al mes | 1 a 4 Vasosª al mes | >1 a 6 Vasosª a la semana | 1 a <2 Vasosª al día | ≥2 Vasosª al día | p de tendencia |
| Refrescos totales | | | | | | |
| Muertes, n.º | 21 032 | 5845 | 10 730 | 2217 | 1869 | NA |
| Ambos sexos | | | | | | |
| Modelo básico⁵ | 1 [Referencia] | 0,95 (0,92-0,97) | 0,98 (0,95-1,00) | 1,16 (1,11-1,22) | 1,26 (1,20-1,32) | <,001 |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,97 (0,94-1,00) | 0,98 (0,96-1,01) | 1,10 (1,06-1,16) | 1,17 (1,11-1,22) | <,001 |
| Hombres | | | | | | |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,96 (0,92-1,00) | 0,99 (0,95-1,02) | 1,09 (1,03-1,17) | 1,16 (1,09-1,24) | <,001 |
| Mujeres | | | | | | |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,97 (0,93-1,01) | 0,98 (0,95-1,02 | 1,12 (1,05-1,19) | 1,16 (1,08-1,25) | <,001 |
| Refrescos endulzados co | n edulcorantes artific | iales ^d | | | | |
| Muertes, n.º | 22 789 | 2679 | 2689 | 151 | 737 | NA |
| Ambos sexos | | | | | | |
| Modelo básico ^b | 1 [Referencia] | 0,92 (0,88-0,96) | 1,01 (0,97-1,05) | 1,09 (0,93-1,28) | 1,35 (1,25-1,45) | <,001 |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,93 (0,89-0,97) | 1,01 (0,97-1,05) | 0,99 (0,84-1,17) | 1,26 (1,16-1,35) | <,001 |
| Hombres | | | | | | |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,94 (0,88-1,00) | 1,06 (0,99-1,13) | 1,12 (0,86-1,44) | 1,26 (1,12-1,41) | <,001 |
| Mujeres | | | | | | |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,93 (0,88-0,99) | 0,97 (0,92-1,03) | 0,92 (0,75-1,13) | 1,24 (1,13-1,37) | <,001 |
| Refrescos azucarados ^d | | | | | | |
| Muertes, n.º | 17 685 | 4175 | 5420 | 934 | 831 | NA |
| Ambos sexos | | | | | | |
| Modelo básico ^b | 1 [Referencia] | 0,91 (0,88-0,95) | 0,96 (0,93-1,00) | 1,14 (1,07-1,23) | 1,16 (1,08-1,25) | <,001 |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,94 (0,91-0,98) | 0,96 (0,93-1,00) | 1,08 (1,01-1,16) | 1,08 (1,01-1,16) | 0,004 |
| Hombres | | | | | | |
| Modelo multivariante ^c | 1 [Referencia] | 0,96 (0,91-1,01) | 0,96 (0,91-1,01) | 1,03 (0,93-1,13) | 1,09 (0,99-1,20) | 0,05 |
| Mujeres | | | | | | |
| Modelo multivariante ^c | 1[Referencia] | 0,93 (0,89-0,98) | 0,97 (0,93-1,01) | 1,14 (1,04-1,25) | 1,06 (0,95-1,18) | 0,04 |

Abreviaciones: HR, hazard ratio; NA, no se aplica.

- A. 1 vaso equivale aprox. a 250 ml.
- B. Modelo básico de riesgos proporcionales de Cox ajustado a la ingesta de energía total (kcal al día) y estratificado por edades en categorías de un año, centro EPIC y sexo.
- C. El modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox está ajustado al índice de masa corporal, calculado como peso en kg dividido por la altura en m2 (<22, 22 a <25, 25 a <30, 30 a <35 o ≥35); al índice de actividad física (sedentario, moderadamente activo o activo); al nivel educativo (ninguno; educación primaria; formación técnica o profesional; educación secundaria; estudios superiores o universitarios o no especificado); al consumo de alcohol (no bebedor, <5, 5 a <15, 15 a <30 o ≥30 g al día); al hábito de fumar e intensidad del consumo (no fumador, fumador: 1-15 cigarrillos al día; fumador: 16-25 cigarrillos al día; fumador: ≥16 cigarrillos al día; exfumador: dejó de fumar hace ≤10 años; exfumador: dejó de fumar hace



11-20 años; exfumador: dejó de fumar hace ≥20 años; fumador: pipa, puro, ocasional; fumador o exfumador: no recogido o desconocido); a la duración del hábito de fumar (<10, 10 a <20, 20 a <30, 30 a <40, ≥40 años o desconocida); al uso de anticonceptivos orales (utiliza; no utiliza o desconocido); al estado menopáusico (premenopausia, posmenopausia, perimenopausia, estado desconocido o menopausia quirúrgica); uso de terapia hormonal para la menopausia (utiliza; no utiliza o desconocido); al consumo de energía total (kcal al día), carnes rojas y procesadas (g al día), frutas y verduras (g al día), café (g al día) y zumos de frutas y verduras (g al día) (todas las variables son continuas). Este modelo se estratificó por edades en categorías de un año, centro EPIC y sexo.

D. Se ajustaron tanto los refrescos azucarados como los endulzados con edulcorantes artificiales. Italia, España y Suecia se excluyeron de estos análisis dado que en estos países no se recogió información sobre el consumo según el tipo de refresco.

CÁNCER

El consumo de refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales no se asoció con el riesgo se mortalidad por cáncer (**Tabla 3**), cáncer de mama o de próstata (**Tabla 4**). El consumo de refrescos totales se asoció positivamente con las muertes por cáncer colorrectal (≥1 vaso al día frente a <1 vaso al mes; HR, 1,25; 95 % IC, 1,07-1,47; p=,004) (**Tabla 4**), con asociaciones positivas estadísticamente no significativas encontradas para los refrescos azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales.

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

Un nivel alto de consumo de refrescos totales y azucarados (≥1 vaso al día frente a <1 vaso al mes, HR, 1,59; 95 % IC, 1,24-2,05; *p*< ,001), pero no de refrescos endulzados con edulcorantes artificiales, se asoció con la mortalidad por enfermedades del aparato digestivo. Se encontraron asociaciones similares en hombres y mujeres (**Tabla 3**).

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El consumo de refrescos totales se asoció positivamente con el riesgo de mortalidad por enfermedad de Parkinson (≥1 vaso al día frente a <1 vaso al mes, HR, 1,59; 95 % IC, 1,07-2,36; p= ,02). Se encontraron asociaciones no significativas de magnitud similar para los refrescos azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales (Tabla 4). No se observó asociación entre los refrescos y la mortalidad por enfermedad de Alzheimer.



Figura. Análisis por subgrupos de la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad general

| | | Refresco | Refrescos totales | | | | | Refrescos azucarados | | |
|------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------------|---|---|-----------------------------|---|---|--|
| Valores | HR (95 % IC) | Menor riesgo de mortalidad general | Mayor riesgo de mortalidad general | HR (95 % IC) | Menor riesgo de mortalidad general | Mayor riesgo de mortalidad general | HR (95 % IC) | Menor riesgo de mortalidad general | Mayor riesgo de mortalidad general | |
| Global | 1,13 (1,09-1,17) | | | 1,20 (1,12-1,29) | _ | | 1,08 (1,03-1,14) | | | |
| Sexo | | | | | | | | | | |
| Hombres | 1,13 (1,07-1,18) | | | 1,23 (1,11-1,37) | | • | 1,06 (0,99-1,14) | | - | |
| Mujeres | 1,14 (1,08-1,20) | | • | 1,17 (1,07-1,28) | | — | 1,10 (1,02-1,19) | | | |
| | p de interac- ción: ,91 | | | p de interac- ción: ,17 | | | p de interac- ción: ,73 | | | |
| Hábito de fumar | | | | | | | | | | |
| Nunca | 1,13 (1,06-1,21) | | • | 1,31 (1,14-1,49) | | - | 1,02 (0,93-1,13) | | _ | |
| Exfumador | 1,12 (1,05-1,20 | | | 1,09 (0,96-1,24) | _ | | 1,11 (1,01-1,21) | _ | | |
| Fumador | 1,10 (1,04-1,17) | | _ | 1,17 (1,05-1,30) | | | 1,05 (0,97-1,15) | | - | |
| | p de interac- ción: ,05 | | | p de interac- ción: ,003 | | | p de interac- ción: ,41 | | | |
| MC | | | | | | | | | | |
| <25 | 1,18 (1,11-1,25) | | • | 1,27 (1,12-1,43) | | • | 1,11 (1,03-1,21) | | | |
| 25 a <30 | 1,05 (1,00-1,12) | | - | 1,16 (1,04-1,29) | | | 0,98 (0,90-1,06) | - | | |
| ≥30 | 1,23 (1,13-1,33) | | • | 1,22 (1,07-1,39) | | • | 1,23 (1,10-1,39) | | | |
| | p de interac- ción: ,003 | | | p de interac- ción: ,54 | | | p de interac- ción: ,002 | | | |
| ndice de actividad fís | ica | | | | | | | | | |
| Sedentario | 1,16 (1,10-1,21) | | ■ | 1,26 (1,15-1,39) | | | 1,11 (1,04-1,19) | | | |
| Activo | 1,08 (1,02-1,14) | | | 1,09 (0,98-1,22) | | | 1,01 (0,93-1,10) | | | |
| | p de interac- ción: ,42 | | | p de interac- ción: ,04 | | | p de interac- ción: ,45 | | | |
| Consumo de alcohol | | | | | | | | | | |
| Debajo de la media | 1,15 (1,09-1,21) | | | 1,23 (1,11-1,36) | | | 1,09 (1,02-1,17) | | | |
| Encima de la media | 1,10 (1,05-1,16) | | | 1,17 (1,07-1,29) | | | 1,05 (0,98-1,14) | _ | | |
| | p de interac- ción: ,02 | | | p de interac- ción: ,20 | | | p de interac- ción: ,67 | | | |

El hazard ratio (HR) se ha utilizado para comparar participantes que consumían ≥1 vaso al día con aquellos que consumían <1 vaso al mes. El modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox está ajustado al índice de masa corporal, calculado como peso en kg dividido por la altura en m2 (<22, 22 a <25, 25 a <30, 30 a <35 o ≥35); al índice de actividad física (sedentario, moderadamente sedentario, moderadamente activo o activo); al nivel educativo (ninguno; educación primaria; formación técnica o profesional; educación secundaria; estudios superiores o universitarios o no especificado); al consumo de alcohol (no bebedor, <5, 5 a <15, 15 a <30 o ≥30 g al día); al hábito de fumar e intensidad del consumo (no fumador, fumador: 1-15 cigarrillos al día; fumador: 16-25 cigarrillos al día; fumador: ≥16 cigarrillos al día; exfumador: dejó de fumar hace ≤10 años; exfumador: dejó de fumar hace 11-20 años; exfumador: dejó de fumar hace ≥20 años; fumador: pipa, puro, ocasional; fumador o exfumador: no recogido o desconocido); a la duración del hábito de fumar (<10, 10 a <20, 20 a <30, 30 a <40, ≥40 años o desconocida); al uso de anticonceptivos orales (utiliza; no utiliza o desconocido); al estado menopáusico (premenopausia, posmenopausia, perimenopausia, estado desconocido o menopausia quirúrgica); uso de terapia hormonal para la menopausia (utiliza; no utiliza o desconocido); al consumo de energía total (kcal al día), carnes rojas y procesadas (g al día), frutas y verduras (g al día), café (g al día) y zumos de frutas y verduras (g al día) (todas las variables son continuas). Este modelo se estratificó por edades en categorías de un año, centro EPIC y sexo. Se ajustaron tanto los refrescos azucarados como los endulzados con edulcorantes artificiales. Italia, España y Suecia se excluyeron de estos análisis dado que en estos países no se recogió información sobre el consumo según el tipo de refresco. Lamediana del consumo del alcohol era de 5,4 g al día. El acrónimo EPIC se refiere al estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

El consumo de refrescos azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales se asoció positivamente con la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio y del aparato digestivo en los participantes con peso saludable (eTable 2 en el Suplemento). Se hallaron asociaciones positivas similares entre el consumo de refrescos y la mortalidad cuando los modelos multivariantes excluyeron el ajuste del IMC (eTable 3 en el Suplemento). También se excluyeron las muertes ocurridas durante los primeros 8 años de seguimiento (eTable 4 en el Suplemento). Se estableció como grupo control a los participantes que no consumían refrescos (eTable 5 en el Suplemento) y se ajustaron los modelos multivariantes para el

escore de alimentos del Fondo Internacional de la Investigación del Cáncer, en vez de para covariables dietéticas individuales (eTable 6 en el Suplemento). Se encontró un patrón similar de resultados en todos los criterios de evaluación de la mortalidad para los participantes que consumían únicamente refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y azucarados (eTable 7 en el Suplemento). La asociación positiva para los refrescos azucarados fue más fuerte en los países en los que se realizó un seguimiento activo en comparación con los países en los que se realizó el seguimiento por medio de vinculación de registros (eTable 8 en el Suplemento). No se observó asociación entre el consumo de refrescos y las muertes por causas externas (eTable 9 en el Suplemento).

DISCUSIÓN

En este amplio estudio europeo multinacional se asoció un nivel de consumo mayor de refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales con un riesgo mayor de mortalidad general. Esta asociación positiva entre el consumo de refrescos y la mortalidad fue evidente tanto en hombres como

en mujeres. La mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio se asoció únicamente con los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales, mientras que los refrescos azucarados se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades del aparato digestivo.



Tabla 3. Asociaciones multivariantes entre el consumo de refrescos según su categoría y la mortalidad por cáncer, enfermedades del aparato circulatorio y enfermedades del aparato digestivo^a

| HR (95 % IC) | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|-------------------------|------------------------------|----------------|--|
| Variable | <1 Vaso ^b al mes | 1 a 4 Vasos ^b al mes | >1 a 6 Vasos ^b a la semana | 1 a <2 Vasos⁵ al día | ≥2 Vasos ^b al día | p de tendencia | |
| Cáncer, códigos C00-D48 | 3 de la CIE-10 | | | | | | |
| Refrescos totales | | | | | | | |
| Muertes, n.º | 9029 | 2610 | 4787 | 845 | 732 | NA | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 0,99 (0,95-1,04) | 1,00 (0,96-1,04) | 1,02 (0,95-1,10) | 1,02 (0,95-1,11) | 0,45 | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 1,01 (0,94-1,08) | 1,03 (0,97-1,09) | 1,01 (0,91-1,13) | 1,05 (0,94-1,17) | 0,39 | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 0,99 (0,93-1,05) | 0,98 (0,93-1,03) | 1,03 (0,93-1,14) | 1,00 (0,89-1,11) | 0,83 | |
| Refrescos endulzados co | n edulcorantes artifici | ales ^c | | | | | |
| Muertes, n.º | 9359 | 1246 | 1251 | 72 | 303 | | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 0,96 (0,90-1,02) | 1,00 (0,94-1,06) | 0,92 (0,73-1,16) | 1,10 (0,97-1,23) | 0,23 | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 0,99 (0,89-1,09) | 1,10 (0,99-1,22) | 1,13 (0,76-1,66) | 1,14 (0,95-1,37) | 0,06 | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 0,95 (0,87-1,02) | 0,95 (0,88-1,02) | 0,83 (0,62-1,11) | 1,06 (0,91-1,24) | 0,98 | |
| Refrescos azucaradosº | | | | | | | |
| Muertes, n.º | 7385 | 1797 | 2405 | 323 | 321 | NA | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 0,95 (0,90-1,01) | 0,97 (0,92-1,02) | 0,97 (0,86-1,09) | 0,95 (0,84-1,06) | 0,33 | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 1,01 (0,93-1,09) | 0,99 (0,92-1,08) | 0,98 (0,83-1,17) | 0,97 (0,83-1,14) | 0,69 | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 0,92 (0,85-0,98) | 0,95 (0,89-1,01) | 0,97 (0,83-1,14) | 0,92 (0,78-1,09) | 0,32 | |
| Enfermedades del aparat | to circulatorio, códigos | s 100-199de la CIE-10 | 0 | | | | |
| Refrescos totales | | | | | | | |
| Muertes, n.º | 4294 | 1272 | 2513 | 592 | 435 | NA | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 0,96 (0,90-1,02) | 0,98 (0,93-1,03) | 1,19 (1,09-1,31) | 1,27 (1,14-1,40) | <,001 | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 0,96 (0,88-1,05) | 0,95 (0,89-1,03) | 1,18 (1,05-1,33) | 1,23 (1,08-1,41) | <,001 | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 0,96 (0,87-1,05) | 1,01 (0,94-1,10) | 1,21 (1,05-1,38) | 1,31 (1,11-1,54) | <,001 | |
| Refrescos endulzados co | n edulcorantes artifici | ales ^c | | | | | |
| Muertes, n.º | 4614 | 531 | 525 | 27 | 170 | NA | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 0,91 (0,83-1,00) | 1,01 (0,92-1,11) | 1,02 (0,70-1,50) | 1,52 (1,30-1,78) | <,001 | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 0,81 (0,71-0,94) | 1,00 (0,87-1,15) | 0,91 (0,51-1,61) | 1,53 (1,23-1,91) | <,001 | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 1,00 (0,88-1,13) | 1,01 (0,89-1,15) | 1,13 (0,67-1,88) | 1,50 (1,19-1,88) | 0,001 | |
| Refrescos azucaradosº | | | | | | | |
| Muertes, n.º | 3311 | 955 | 1206 | 220 | 175 | NA | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 0,97 (0,90-1,05) | 0,96 (0,90-1,04) | 1,06 (0,92-1,22) | 1,11 (0,95-1,30) | 0,16 | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 0,99 (0,89-1,10) | 0,94 (0,85-1,04) | 0,98 (0,80-1,20) | 1,11 (0,91-1,35) | 0,43 | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 0,97 (0,87-1,07) | 0,99 (0,89-1,09) | 1,15 (0,94-1,40) | 1,11 (0,86-1,43) | 0,20 | |



Tabla 3. Asociaciones multivariantes entre el consumo de refrescos según su categoría y la mortalidad por cáncer, enfermedades del aparato circulatorio y enfermedades del aparato digestivo^a (continuación)

| sparate encountering y emerimenance are aparate argentive (commination) | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------|----------------|--|--|
| Variable | <1 Vaso ^b al mes | 1 a 4 Vasos ^b al mes | >1 a 6 Vasos ^b a la semana | 1 a <2 Vasos ^b al día | ≥2 Vasos ^b al día | p de tendencia | | |
| Enfermedades del aparato digestivo, códigos K00-K93 de la CIE-10 ^d | | | | | | | | |
| Refrescos totales | | | | | | | | |
| Muertes, n.º | 567 | 171 | 319 | 156 | | NA | | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 1,07 (0,89-1,28) | 1,16 (1,00-1,34) | 1,50 (1,24-1,81) | | <,001 | | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 0,96 (0,74-1,25) | 1,24 (1,01-1,52) | 1,52 (1,17-1,96) | | 0,001 | | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 1,17 (0,92-1,49) | 1,07 (0,86-1,33) | 1,45 (1,10-1,93) | | 0,02 | | |
| Refrescos endulzados con | n edulcorantes artifici | ales ^c | | | | | | |
| Muertes, n.º | 662 | 88 | 91 | 24 | | NA | | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 1,00 (0,79-1,27) | 1,19 (0,95-1,50) | 0,99 (0,65-1,50) | | 0,78 | | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 1,13 (0,80-1,59) | 1,23 (0,88-1,73) | 1,04 (0,58-1,87) | | 0,74 | | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 0,92 (0,67-1,27) | 1,14 (0,83-1,55) | 0,91 (0,51-1,64) | | 0,93 | | |
| Refrescos azucaradosº | | | | | | | | |
| Muertes, n.º | 494 | 133 | 158 | 80 | | NA | | |
| Ambos sexos | 1 [Referencia] | 1,05 (0,86-1,28) | 1,07 (0,88-1,29) | 1,59 (1,24-2,05) | | <,001 | | |
| Hombres | 1 [Referencia] | 0,94 (0,70-1,27) | 1,09 (0,83-1,43) | 1,51 (1,06-2,14) | | 0,02 | | |
| Mujeres | 1 [Referencia] | 1,15 (0,88-1,50) | 1,04 (0,79-1,37) | 1,67 (1,16-2,41) | | 0,01 | | |
| | | | | | | | | |

Abreviaciones: HR, hazard ratio; CIE-10, décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades; NA, no se aplica.

- A. El modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox está ajustado al índice de masa corporal, calculado como peso en kg dividido por la altura en m2 (<22, 22 a <25, 25 a <30, 30 a <35 o ≥35); al índice de actividad física (sedentario, moderadamente sedentario, moderadamente activo o activo); al nivel educativo (ninguno; educación primaria; formación técnica o profesional; educación secundaria; estudios superiores o universitarios o no especificado); al consumo de alcohol (no bebedor, <5, 5 a <15, 15 a <30 o ≥30 g al día); al hábito de fumar e intensidad del consumo (no fumador, fumador: 1-15 cigarrillos al día; fumador: 16-25 cigarrillos al día; fumador: ≥16 cigarrillos al día; exfumador: dejó de fumar hace ≤10 años; exfumador: dejó de fumar hace 11-20 años; exfumador: dejó de fumar hace ≥20 años; fumador: pipa, puro, ocasional; fumador o exfumador: no recogido o desconocido); al a duración del hábito de fumar (<10, 10 a <20, 20 a <30, 30 a <40, ≥40 años o desconocida); al uso de anticonceptivos orales (utiliza; no utiliza o desconocido); al estado menopáusico (premenopausia, posmenopausia, perimenopausia, estado desconocido o menopausia quirúrgica); uso de terapia hormonal para la menopausia (utiliza; no utiliza o desconocido); al consumo de energía total (kcal al día), carnes rojas y procesadas (g al día), frutas y verduras (g al día) (todas las variables son continuas). Este modelo se estratificó por edades en categorías de un año, centro EPIC y sexo.
- B. 1 vaso equivale aprox. a 250 ml.
- C. Se ajustaron tanto los refrescos azucarados como los endulzados con edulcorantes artificiales. Italia, España y Suecia se excluyeron de estos análisis dado que en estos países no se recogió información sobre el consumo según el tipo de refresco.
- D. Las dos primeras categorías se han unido en «≥1 vasos al día» por el bajo número de casos.



Un nivel de consumo alto de refrescos azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales ya se había vinculado previamente a riesgos elevados de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.^{1,25-27} Se halló una asociación positiva entre los refrescos azucarados y la mortalidad general, lo que coincide con los hallazgos del análisis de los estudios HPFS y NHS11, pero no con los resultados procedentes de estudios de menor tamaño realizados en EE. UU. y Singapur. 10,28 Asimismo, se observaron asociaciones positivas entre el consumo de refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y la mortalidad general, un hallazgo consistente con los resultados del análisis de los estudios HPFS y NHS y el estudio Women's Health Initiative. 11,12 Hasta donde sabemos, este estudio es a día de hoy la mayor investigación sobre la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad, además del primer análisis exhaustivo realizado en Europa.

Se encontraron asociaciones no lineales en curva de J entre el consumo de refrescos y la mortalidad general, con un riesgo mayor observado en niveles de consumo de más de 125 ml al día (medio vaso) para los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y de más de 225 ml al día (aproximadamente 1 vaso) para los refrescos azucarados, y un riesgo menor observado en un consumo de 50 ml al día. Este riesgo menor observado en niveles de consumo más bajos podría ser consecuencia de la causalidad inversa (como ya se ha observado en el consumo de alcohol y la mortalidad general²⁹⁻³¹), causada por participantes con síntomas de enfermedad que declararon no consumir refrescos.

El papel que desempeña el IMC en la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad es complejo, y es posible que la obesidad sea una variable mediadora y de confusión que varíe según la causa de la muerte. En nuestros análisis, los resultados no cambiaron en los modelos multivariantes con o sin ajuste de IMC, lo que sugiere que las asociaciones observadas podrían ser in-

dependientes de la obesidad. Esta hipótesis se ve respaldada por las asociaciones positivas encontradas entre los refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales y la mortalidad general, por enfermedades del aparato circulatorio y del aparato digestivo entre participantes con peso saludable. Estos resultados podrían sugerir que los refrescos alteran el riesgo de mortalidad con independencia de la obesidad, posiblemente como consecuencia del alto índice glucémico de los refrescos azucarados,³² que elevan los niveles de glucosa de la sangre y podrían provocar resistencia a la insulina e inflamación.

Encontramos una asociación positiva entre los refrescos azucarados y la mortalidad general en participantes con obesidad, pero no en los participantes con sobrepeso. Estos resultados son inconsistentes con los resultados del análisis de los estudios HPFS y NHS, en el que se halló una asociación positiva con la mortalidad general entre los participantes con sobrepeso.11 No está claro por qué se encontró una asociación positiva para los refrescos azucarados entre los participantes con obesidad, pero no entre los participantes con sobrepeso. No podemos excluir el papel del azar en los análisis de subgrupos, por lo que es necesario realizar estudios prospectivos de gran escala adicionales para examinar estas asociaciones con más detenimiento.

En los análisis de la mortalidad específica se observaron asociaciones positivas entre el consumo de refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y las muertes por enfermedades del aparato circulatorio. Estos resultados, que se basaron en su mayor parte en la asociación positiva hallada entre la enfermedad isquémica del corazón y el consumo de refrescos endulzados artificialmente, fueron consistentes con los obtenidos en los análisis de los estudios HPFS y NHS y el estudio Women's Health Initiative. 11,13 Es posible explicar esta asociación positiva mediante la causalidad inversa, ya que participantes enfermos al comienzo del estudio (por ejemplo,

aquellos que padecían obesidad o sobrepeso o tenían prediabetes) pudieron sustituir los refrescos azucarados por refrescos endulzados con edulcorantes artificiales para controlar su peso. Sin embargo, la asociación se mantuvo cuando se excluyeron las muertes registradas en los primeros 8 años de seguimiento y se encontraron también asociaciones positivas entre los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales, las muertes por enfermedades del aparato circulatorio y la mortalidad general en participantes con peso saludable. No se conocen los mecanismos biológicos que expliquen las asociaciones positivas entre la mortalidad y los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales, aunque una evidencia experimental limitada sugiere que los edulcorantes artificiales podrían inducir intolerancia a la glucosa.35 Es necesario realizar más estudios que examinen los posibles efectos adversos del consumo a largo plazo de edulcorantes artificiales usados habitualmente en los refrescos, como el aspartamo o el acesulfamo de potasio.36

Se asoció un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades del aparato digestivo con un nivel de consumo alto de refrescos, aunque solo se asociaron positivamente con este tipo de enfermedades los refrescos azucarados. Es posible que la hiperglucemia provocada por el consumo de esta clase de refrescos altere el funcionamiento de la barrera intestinal y que aumente el riesgo de infecciones intestinales.³⁷ Además, la fructosa, un azúcar utilizado habitualmente en los refrescos, estimula la lipogénesis hepática, lo que puede conducir a la enfermedad del hígado graso no alcohólico y reducir la sensibilidad a la insulina.³⁸⁻⁴⁰

No se observó ninguna asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad por cáncer, lo que es consistente con los hallazgos de la mayoría de estudios previos, en los que apenas se encontraron evidencias de una asociación directa entre el consumo de refrescos y el riesgo de cáncer.2 No son consistentes, sin embargo, con los resultados del análisis de los estudios HPFS y NHS, en los que se encontró una asociación positiva entre las bebidas azucaradas y la mortalidad por cáncer. 11 Aunque se advirtió una asociación positiva entre el consumo de refrescos y el riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal, no fue posible determinar si los factores en esta asociación fueron los refrescos azucarados o los endulzados con edulcorantes artificiales.

En los análisis de los estudios HPFS y NHS se observó una asociación positiva marginal entre las bebidas azucaradas y la mortalidad por cáncer de colon. ¹¹ Es necesario realizar otros estudios sobre la asociación entre refrescos y cáncer para identificar si existen asociaciones directas o indirectas según el tipo de cáncer debidas a otros factores de riesgo para distintos tipos de cáncer,⁴¹ como el aumento de peso, el sobrepeso o la obesidad.

Además, se asoció un nivel mayor de consumo de refrescos totales con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad de Parkinson, y se encontraron asociaciones positivas no significativas para los refrescos azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales. Hasta donde sabemos, este estudio ha sido el primero en vincular el consumo de refrescos con la enfermedad de Parkinson, por lo que es necesario que otros estudios examinen esta asociación.



LIMITACIONES

Hasta donde sabemos, a día de hoy este es el mayor estudio realizado para investigar la asociación entre el consumo de refrescos y la mortalidad; sin embargo, presenta varias limitaciones. Debido al carácter observacional del estudio, no es posible establecer causalidad entre el consumo de refrescos y la mortalidad y, además, es posible que las asociaciones observadas estén sesgadas por la confusión residual. Aun así, el gran número de participantes y de muertes registradas (42 000 aproximadamente) han hecho posible realizar análisis de subgrupos de otros factores de riesgo de mortalidad en los que, en general, observamos asociaciones similares entre los subgrupos de los factores de riesgos contemplados. Además, tras el análisis de control negativo no se hallaron asociaciones entre el consumo de refrescos y las muertes por causas externas. El estudio también se vio limitado por realizar una única evaluación del consumo de refrescos al inicio del mismo.

CONCLUSIONES

En este estudio se asoció un nivel alto de consumo de refrescos totales, azucarados y endulzados con edulcorantes artificiales con un riesgo elevado de general. Se encontraron asociaciones positivas entre los refrescos azucarados y las muertes por enfermedades del aparato digestivo y entre los refrescos endulzados con edulcorantes artificiales y las muertes por enfermedades del aparato circulatorio. Es necesario realizar más estudios en los que se investigue los posibles efectos adversos de los edulcorantes artificiales sobre la salud. Los resultados de este estudio respaldan campañas de salud pública en curso dirigidas a reducir el consumo de refrescos.



CRÉDITOS

oncoTRAD. Un proyecto UCO-SOCIAL-INNOVA del IV Plan Propio GALILEO de Innovación y Transferencia, financiado por la Universidad de Córdoba incluido dentro de las acciones in/formativas de En qué te puedo ayudar?

Dirección científica/médica: Juan de la Haba

Dirección y supervisión traducciones: Ingrid Cobos Profesor Ayudante Doctor. Dpto. Ciencias Sociales, Filosofía, Geografía y Traducción e Interpretación. Universidad de Córdoba

Traducción: María Leva. Resumen: Fabiola Jurado - Grado en Traducción e Interpretación. Universidad de Córdoba.

Difusión: En qué te puedo ayudar y gabinete de comunicación de la UCO

Coordinación: Javier Cantero

Maquetación e ilustración: Bee Comunicación Creativa











