

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 12
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2004
October-December

Artículo:

Antioxidantes y aterosclerosis

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Artículo de revisión

Antioxidantes y aterosclerosis

Gabriela Olguín Contreras,* Guillermo Meléndez Mier,* Alberto Zúñiga R,* Alberto Pasquetti Ceccatelli*

* Servicio de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ).

Correspondencia:

Gabriela Olguín Contreras.
INCMNSZ. Vasco de Quiroga 15. Delegación Tlalpan, México D.F. CP 14000.
Tel. 54870900 ext 2193 y 2234.
Correo electrónico: gabolguin@hotmail.com

Fecha de recepción: 24-Mayo-2004

Fecha de aceptación: 10-Julio-2004

Resumen

Los datos que implican a los radicales libres en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), promoviendo su captura por parte de los macrófagos en la pared arterial, son contundentes: la peroxidación lipídica es factor iniciador en la formación de la placa de aterosclerosis. Los antioxidantes pueden prevenir la peroxidación y en forma subsecuente disminuir el riesgo cardiovascular. A pesar de que en los estudios observacionales la población que consume un alto contenido de vitaminas antioxidantes en su dieta (frutas y verduras) tiene una menor incidencia de infartos cardíacos y eventos vasculares cerebrales, los estudios clínicos controlados, en donde los antioxidantes se administran en dosis fijas como suplementos vitamínicos, no han podido mostrar efectos benéficos en cuanto a prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular e incluso en algunas poblaciones se han presentado eventos adversos. Con la evidencia que se cuenta hasta el momento, las recomendaciones para el consumo de antioxidantes es que ésta debe hacerse a través de la dieta y no mediante la suplementación con vitamínicos.

Palabras clave: Antioxidantes, prevención enfermedad cardiovascular, suplementos, radicales libres, estrés oxidativo, vitaminas.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(4)Octubre-Diciembre. 199-206.

Abstract

Data associating free radicals with oxidation of low density lipoproteins, enhancing their uptake by macrophages in the arterial wall, are indisputable: lipid peroxidation is an initiating factor in the formation of the atheromatous plaque. Antioxidants can prevent peroxidation and subsequently reduce cardiovascular risk. Although observational studies show that populations consuming high contents of antioxidant vitamins in their diets (fruits and vegetables) have a lower incidence of myocardial infarction and stroke, controlled clinical trials, where antioxidants are given as vitamin supplements, have not been able to show benefits in primary or secondary prevention of cardiovascular disease, and even some trials have shown adverse effects. Following current evidence, the recommended intake should be through a balanced diet and not through supplement use.

Key words: Antioxidants, cardiovascular disease prevention, dietary supplements, free radicals, oxidative stress, vitamins.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(4)October-December. 199-206.

INTRODUCCIÓN

Abreviaturas: Lipoproteína de baja densidad (LDL), Evento vascular cerebral (EVC), Cardiovascular (CV)

Existe una fuerte evidencia de que las dietas ricas en frutas y verduras protegen contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Esto se ha atribuido a la presencia de antioxidantes en los alimen-

tos, que inhiben el daño celular causado por los radicales libres.¹

La peroxidación lipídica juega un papel central en el proceso de la aterosclerosis. Los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares pueden sufrir oxidación iniciando una reacción en cadena con la formación de radicales peróxidos, hidroperóxidos grasos y aldehídos, todos responsables de los efectos tóxicos a nivel de la pared vascular.

TEORÍA DE LA MODIFICACIÓN OXIDATIVA

La primera lesión en la aterosclerosis es la formación de la placa de colesterol, que se caracteriza por el acúmulo de células espumosas en el espacio subendotelial.

Las LDL se acumulan justo debajo del endotelio vascular, ahí son oxidadas hasta formar las "LDL mínimamente modificadas". Las lipoproteínas con este grado de oxidación pueden inducir la producción de proteínas quimioatóxicas, que atraen monocitos al espacio subendotelial, así como factores estimulantes de macrófagos y granulocitos. La presencia de estas células promueve la peroxidación lipídica completa, que una vez finalizada logra que las LDL sean reconocidas por los receptores depuradores o "basureros" de los macrófagos que se encargarán de internalizar a la LDL, transformándose en células espumosas. Al contrario de lo que sucede cuando el macrófago captura LDL no oxidadas, el receptor depurador no tiene capacidad de activar el sistema de regulación negativa y el mecanismo se repite provocando captura masiva de colesterol.² La internalización de las LDL produce otros cambios que incluyen la secreción de péptidos que actúan como vasoconstrictores y factores de crecimiento capaces de estimular inflamación y fibrosis.³ Los macrófagos o células espumosas no pueden metabolizar los ésteres de colesterol de las LDL por lo que éste se acumula en el citoplasma. Cuando los macrófagos mueren provocan la liberación de enzimas proteolíticas y del colesterol, que se acumula por debajo de la íntima, provocando mayor quimioatracción, péptidos de adhesión y factores de crecimiento que resultan en lesiones compuestas de colesterol y rodeadas por células inflamatorias.⁴ Estas lesiones pueden protruir hacia el lumen del vaso o pueden adelgazar la pared arterial; ya que la capa de células inflamatorias y tejido fibroso que cubre al colesterol es friable, si sufre una fractura provocará que sangre circulante entre en contacto con factores de coagulación y promueva la formación de un coágulo que eventualmente obstruirá el lumen vascular.

¿QUÉ ES UN RADICAL LIBRE?

Por radical libre se entiende cualquier átomo o molécula que contenga algún electrón no apareado en su órbita externa y que puede existir en forma independiente. Los electrones no apareados provocan inestabilidad y un aumento en la reactividad. Los radicales libres, en un intento por completar sus pares de electrones interaccionan con moléculas adyacentes quitándoles electrones y forman, como en una reacción en cadena, nuevos radicales libres⁵ (Figura 1).

Los radicales libres se forman normalmente en el cuerpo, las fuentes más importantes son el metabolismo anaeróbico a través de la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial, así como la oxidación de los ácidos grasos, reacciones del citocromo P450, y las células fagocíticas (bomba oxidativa).⁶ Existen además enzimas capaces de generar radicales libres bajo condiciones normales o patológicas así como fuentes exógenas como el humo del tabaco, la radiación, la luz ultravioleta, ciertos fármacos, solventes industriales, el ejercicio, la contaminación etc.^{7,8}

Los radicales libres también tienen importantes efectos fisiológicos como la regulación de la respuesta inmunológica de defensa (inactivación de virus y eliminación de bacterias y hongos), en señales de transducción etc., por lo que debemos considerar que son benéficos o tóxicos dependiendo de su concentración y de los mecanismos antioxidantes que los producen. Cuando la formación de radicales libres excede la capacidad de defensa ante ellos, falla el "balance oxidativo" y se produce daño a las moléculas biológicas. El ataque a los grupos funcionales de las proteínas, provoca oxidación de aminoácidos y modificación de las proteínas como fragmentación y agregación.

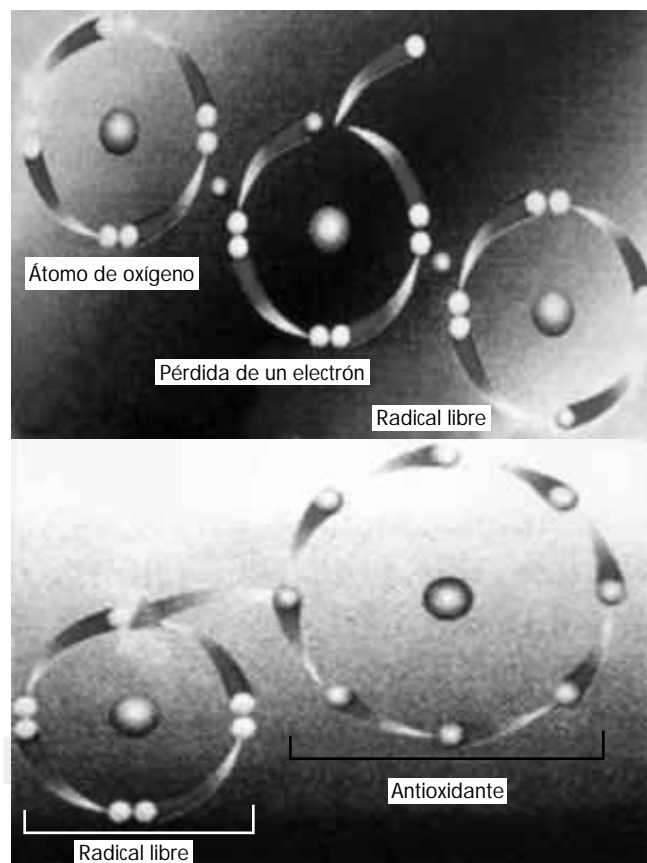


Figura 1. Radicales libres y antioxidantes.

Estos cambios conformacionales las hacen más susceptibles a degradación prematura. Los radicales libres también pueden atacar membranas, lipoproteínas o DNA, provocando carcinogénesis, enfermedad aterosclerosa, disfunción cognitiva o envejecimiento entre otras.^{5,6}

El cuerpo humano ha desarrollado defensas antioxidantes, entre éstas destacan enzimas como las superóxido dismutasas, que se encuentran a nivel citoplasmático y mitocondrial y que requieren cobre, zinc y manganeso para catalizar la remoción de los radicales superóxido; las catalasas, encargadas de la remoción del peróxido de hidrógeno, actuando junto con hierro, así como las glutatión peroxidadas encargadas de remover hidroperóxidos lipídicos y que dependen de selenio.⁹

Dado que no todas las reacciones son 100% efectivas, existen también enzimas que se encargan de destruir las proteínas o moléculas dañadas por los radicales libres, de depurar ácidos grasos oxidados de las membranas o reparar el DNA.

El óxido nítrico (NO) y el O₂ reaccionan formando peroxinitrito, una molécula muy citotóxica que causa daño tisular en múltiples proteínas y lípidos. Este compuesto se ha detectado en las placas de aterosclerosis, sugiriendo que está implicado en la oxidación de las LDL. De hecho los peroxinitritos pueden destruir la proteína de transporte ceruloplasmina, resultando en la liberación de iones de cobre, un metal de transición que cataliza la oxidación de LDL.

Otros agentes involucrados en la peroxidación lipídica incluyen a los radicales de peróxido de hidrógeno.¹⁰

ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

El estrés oxidativo se define como el efecto adverso de las reacciones oxidativas inducidas por radicales libres dentro de los sistemas biológicos y es reconocido en la génesis de diversas enfermedades. Se ha observado que un alto consumo de frutas y verduras puede disminuir el daño causado por los radicales libres. Dado que las defensas antioxidantes endógenas no son completamente efectivas, suena razonable el proponer que los antioxidantes dietarios (exógenos), contenidos en frutas y vegetales o los de los suplementos vitamínicos pueden jugar un papel importante en la prevención de estas enfermedades.⁷

Los antioxidantes exógenos bloquean a los radicales libres reaccionando directamente con ellos en una forma no catalítica (*Figura 1*). La primera línea de defensa la conforman la vitamina E y los carotenoides por su localización en las membranas y la vitamina C de los compartimientos hidrosolubles, al contrario de las enzimas antioxidantes que están localizadas intracelularmente.

La eficacia del sistema antioxidante endógeno es regulada por diversos factores incluyendo la expresión genética y la presencia de cofactores derivados de la dieta.

La forma de acción de los antioxidantes no es del todo conocida, la interacción compleja entre éstos y otros macronutrientes así como la forma más efectiva de suministrarlos, mediante la dieta o con suplementación farmacológica, requiere más investigación. El conocimiento actual parece indicar que la acción de los antioxidantes aumenta cuando actúan en conjunto, aunque la mayor incidencia de eventos adversos en algunas de las poblaciones suplementadas con multivitamínicos también muestra que pueden tener actividad prooxidante en algunas circunstancias.

VITAMINA E

El término incluye varios tocoferoles y tocotrienoles que tienen actividad biológica similar. El alfa tocoferol es una vitamina liposoluble, principal antioxidante en las membranas celulares y en las LDL. Unida a la porción hidrofóbica del alfa-tocoferol existe un grupo OH, cuyo H puede removerse fácilmente y funcionar como donador de electrones. Los radicales peroxilos generados durante la peroxidación lipídica extraen el H de la molécula del tocoferol. El radical tocoferol resultante es poco reactivo por lo que detiene la reacción en cadena. El radical tocoferol migra hacia la superficie de la membrana y se regenera en alfa tocoferol por una reacción con el ácido ascórbico.⁷

Otros aspectos funcionales de la vitamina E incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición de la proliferación de músculo liso, proceso importante en la formación de la placa aterosclerosa, y la neutralización de los peroxinitritos.

La absorción de la vitamina E dietaria ocurre vía los quilomicrones en el yeyuno (15-45%) y posteriormente pasa a la vía del sistema linfático. Los tocoferoles son transportados como parte del complejo de las lipoproteínas. Su absorción requiere de sales biliares y jugos pancreáticos cuya secreción es estimulada por la grasa dietaria. Las formas sintéticas de vitamina E se absorben únicamente en un 50%. La concentración sérica de vitamina E en pacientes que reciben suplementación puede duplicarse pero no aumenta más y regresa a los valores previos una vez que cesa la suplementación, sugiriendo que la absorción y el transporte son saturables y reversibles, seguramente como resultado de la capacidad de fijación limitada de proteínas hepáticas. El efecto protector o terapéutico que se obtiene mediante suplementación vitamínica parece dependiente de la concentración alcanzada en los tejidos y suero, aunque la concentración sérica no necesariamente refleja la tisular. El tejido adiposo concentra la vitamina E, aunque poco se sabe de su liberación desde este tejido. Dado que la concen-

tración plasmática del alfa tocoferol es dependiente de la capacidad de transporte de las LDL, la práctica de reducir el colesterol y los triglicéridos, limitando la ingestión de grasas en la dieta o con el uso de estatinas, puede también limitar el transporte de vitamina E. Aun los individuos sanos quienes decidan disminuir su ingesta de grasa en la creencia de que mejorarán su salud, disminuirán en forma considerable la ingesta de vitaminas liposolubles. La recomendación de ingesta diaria de vitamina E de 15 mg/d es difícil de alcanzar en dietas restringidas en grasa, en promedio en la dieta occidental se consumen entre 8-12 mg/d. Las recomendaciones para retardar la progresión de enfermedad cardiovascular en sujetos con riesgo es de 400 mg/d, a partir de esta dosis disminuye en forma importante la adhesividad a la pared vascular. Diversos estudios han encontrado efectos benéficos entre 70-100 mg/d y riesgo de trombocitopenia desde los 200 mg así como de efectos pro-oxidantes en dosis superiores a los 1,000 mg. Sin embargo, otros estudios con dosis por arriba de los 1,200 mg/d no han encontrado afección en la agregabilidad plaquetaria o el tiempo de sangrado en individuos sanos.¹¹ La vitamina E puede disminuir la absorción de vitamina A; cuando se suplementan β -carotenos y no existe suficiente vitamina E éstos pueden mostrar efectos pro-oxidantes. El tocoferol puede antagonizar el efecto de la vitamina K, incluso algunos autores sugieren monitorizar el estado de coagulación en pacientes con ingestión elevada de suplementos de vitamina E.¹⁰

VITAMINA C

Es una sustancia hidrosoluble y es el antioxidante más importante en los líquidos extracelulares. Su papel como antioxidante está basado en la reacción con los radicales de oxígeno y de nitrógeno, como el superóxido, radicales hidroperóxidos, oxígeno singulete y peroxinitrito.

La vitamina C protege contra el daño oxidativo al ADN, proteínas y contra la peroxidación lipídica. Otro papel importante es la regeneración del alfa tocoferol al unirse con el radical tocoferol. La regeneración de la capacidad antioxidante del ácido ascórbico requiere la unión con los sistemas reductores no radicales como glutatión o niacina (NADH y NADPH). Dado que la vitamina C es un compuesto redox activo, puede actuar como antioxidante o como prooxidante bajo ciertas circunstancias como con la presencia de metales de transición. Los productos generados por estas reacciones incluyen radicales de lípidos que propagan la peroxidación de grasas y los radicales hidroxilos. Se ha especulado también que altos consumos de vitamina C disminuyen la absorción de selenio, que funciona como un importante cofactor de la enzima glutatión peroxidasa.

Estudios epidemiológicos señalan al ácido ascórbico como benéfico en la prevención y progresión de cáncer, enfermedad cardiovascular y cataratas, así también parece que pudiera disminuir la tensión arterial, mejorar la integridad del tejido vascular e incrementar su capacidad de relajación, aunque no existe una dosis recomendada para alcanzar estos objetivos y no se han obtenido efectos benéficos en todos los estudios clínicos. Algunos autores han sugerido que la disminución en la concentración de vitamina C a nivel ocular, que se observa con el envejecimiento, pudiera ser responsable de la menor actividad de algunas enzimas antioxidantes, causante de cataratas y degeneración macular.

La recomendación de ingesta diaria es de 75 mg/d en mujeres, 90 mg/d en hombres y aumenta 35 mg/d más en sujetos fumadores. El límite superior seguro es de 2,000 mg/d.

La absorción primaria de la vitamina se lleva a cabo en el yeyuno, mediante un proceso saturable según la dosis, lo que traduce que a mayor ingestión, la absorción disminuye. Cuando se consumen < de 30 mg, la vitamina es absorbida en un 98%, mientras que grandes dosis de entre 1-12 g/d disminuyen la absorción a 50-16% respectivamente. El umbral renal de la vitamina C ocurre a una concentración sérica de 1.2 mg/dL, así que la vitamina C en exceso se excreta por orina. Se ha reportado que la reserva corporal se satura con una ingesta de 100 mg/d en no fumadores.¹⁰

CAROTENOIDES

Son un grupo de pigmentos rojos, naranjas y amarillos (β -carotenos, alfa caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, b-criptoxantina). Se ha hipotetizado que juegan un papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer. A pesar de que existen más de 600 carotenoides, el β -caroteno es el mejor estudiado.

Algunos carotenoides pueden actuar como precursores de vitamina A, sin embargo esta propiedad no está relacionada con su actividad antioxidante. Los carotenoides, como pro-oxidantes, pueden inducir estrés oxidativo incrementando la producción de radicales libres, aparentemente por su fuerte dependencia con la tensión de oxígeno. Con una p por debajo de 150 mmHg, el β -caroteno actúa como un antioxidante, mientras que a una pO_2 alta de 760 mmHg se puede auto-oxidar mostrando un comportamiento prooxidante. Estas acciones dependen también de la presencia de otros carotenoides y de la interacción con antioxidantes como la vitamina E. El β -caroteno puede interferir en el metabolismo del alfa-tocoferol, disminuyendo su concentración tisular, así como las enzimas del complejo glutatión y superóxido dismutasa. Se ha propuesto que para evitar la oxidación del

β -caroteno deben existir niveles adecuados de vitamina E y C. Desafortunadamente el conocimiento de la acción de los carotenoides en los sistemas biológicos todavía está incompleto, lo que debe tomarse en cuenta cuando se proponen como preventivos en ciertas enfermedades.¹⁰

OTROS FITOQUÍMICOS

Son compuestos polifenólicos que se encuentran en pequeñas cantidades en frutas, vegetales y granos con actividad biológica entre la que destaca su actividad antioxidante, antiinflamatoria, como antiagregantes plaquetarios, antimicrobiana y antitumoral. Los principales son ácidos fenólicos, flavonoides, flavonas, isoflavonas, flavonoles, derivados de la cumarina, derivados de fitoalexane, ácido cinámico y antocianidinas. La actividad antioxidante de todos éstos varía desde leve hasta muy fuerte. El modo de acción puede estar relacionado con una o más de las siguientes funciones: “capturadores” de radicales libres, agentes reductores, formación de complejos con metales prooxidantes o extinguidores de la formación de oxígeno singulete. La mezcla de estos compuestos puede actuar en forma sinérgica con las vitaminas funcionando como protectores y regeneradores de los antioxidantes.

La ingestión diaria de flavonoides en países occidentales se estima en el orden de 0.5 y 1 g pero puede ser mucho menor, afectando su actividad antioxidante ya que la cantidad absorbida y metabolizada es mucho menor a la ingerida.¹²

INTERVENCIÓN CON ANTIOXIDANTES

Estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina E y C incrementan la resistencia de las LDL a la oxidación, aunque no está claro si esto realmente disminuye la severidad de la aterosclerosis.^{11,13,14}

A través de los estudios observacionales se concluye que la gente que consume antioxidantes a través de la dieta tiene un menor riesgo de infarto miocárdico o EVC (evento vascular cerebral). Sin embargo y pese al entusiasmo inicial para su suplementación como preventivos, en los estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciegos, placebo-control y metaanálisis, el consumo de vitaminas como suplementos a la dieta no ha mostrado efectos benéficos en la disminución de riesgo cardiovascular o los resultados son inconsistentes.¹⁵⁻¹⁸

En el *cuadro I* podemos observar los principales estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados, evaluados bajo el enfoque de la medicina basada en evidencia y en los que se basan nuestras conclusiones.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Tres grandes estudios de cohorte reportan asociación estadísticamente significativa entre el uso de vitamina E y menores eventos y mortalidad cardiovascular: el Estudio de Salud de las Enfermeras encontró una disminución de 37% de eventos coronarios cuando se consumían más de 100 UI por 2 años mínimo.¹⁹ En el Estudio de Salud de los Profesionales se observó un 25% de disminución en la incidencia de enfermedad coronaria cuando se consumían más de 100 UI por 4 años.²⁰ También se observó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad general y por evento coronario en la Población de Ancianos para Estudios Epidemiológicos.²¹ Sin embargo, en el Estudio de Salud de las mujeres de Iowa²² y en el Estudio de los Médicos (Muntwyler)²³ no se encontró que la suplementación disminuyera la mortalidad cardiovascular.

En los estudios con ácido ascórbico no se ha encontrado relación entre la suplementación de vitamina C y mortalidad general o de causa cardiovascular.¹¹ Sin embargo

Cuadro I. Principales estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados.

Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS) ²⁹	87,245 enfermeras
Estudio de Salud de los Profesionales (HPS) ²⁰	39,910 hombres
Estudio de Salud de las Mujeres de Iowa ²²	34,486 mujeres
Estudio de Salud de los Médicos (Muntwyler) ²³	83,639 médicos
Estudio de Salud de los Médicos (Hennekens) ³⁰	22,071 médicos
Población de Ancianos para Estudios Epidemiológicos ²¹	11,178 > 65 años
Estudio CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study) ²⁵	2,002 enf. coronaria
Estudio de Eficacia de Carotenos y Retinol (CARET) ²⁸	4,060 exposic. Asbesto
	14,254 fumadores
Estudio de Prevención Cardiovascular (HOPE) ²⁶	9,541 riesgo CV
Proyecto de Prevención Primaria ¹⁴	4,495 hipertensos
Estudio de Protección Cardíaca ³¹	20,536 enf. coronaria
Estudio de Prevención de Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta Caroteno (ATBC) ²⁷	1,862 fumadores

en el estudio NHANES-I, el uso de suplementos disminuyó la mortalidad cardiovascular en un 48% y la mortalidad general en un 26%. No existen estudios clínicos controlados en prevención primaria con ácido ascórbico que cumplan con todos los criterios de calidad.

En los estudios en los que se ha valorado la combinación de vitaminas antioxidantes, el uso se ha asociado a una disminución en el infarto miocárdico y disminución en la mortalidad general en dos de ellos,^{21,22} sin embargo en otros no se ha encontrado beneficio con la suplementación.^{23,24}

En resumen podemos decir que a través de los estudios de cohorte, las poblaciones que tienen altas ingestas de antioxidantes ya sea a través de la dieta o mediante suplementos tienen una reducción nula o si acaso mínima del riesgo cardiovascular.

ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Los estudios controlados no han podido demostrar relación sólida entre el consumo de antioxidantes y una menor incidencia de eventos cardiovasculares, incluso en alguno de éstos se han observado efectos adversos como el incremento de eventos vasculares hemorrágicos o alteraciones negativas en el perfil de lípidos con el uso de alfa-tocoferol,^{3,17} así como una mayor incidencia de cáncer de pulmón entre los fumadores que fueron suplementados con β -carotenos.

La razón de momios de todos los estudios clínicos controlados son muy cercanos al valor uno, lo que predice que no existe efecto benéfico con su uso.

En el Estudio CHAOS,²⁵ 2,000 sujetos con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente tuvieron una disminución en la incidencia de infartos miocárdicos si recibían vitamina E en comparación con placebo. En el Estudio HOPE, con pacientes mayores de 55 años e historia coronaria más un factor de riesgo cardiovascular, se observó que la suplementación con vitamina E no tenía efectos benéficos en la salud cardíaca.²⁶ En el Proyecto de Prevención Primaria tampoco hubo efectos positivos.¹⁴ En el Estudio de Mujeres Postmenopáusicas de Iowa no hubo efecto cardioprotector con la suplementación de vitamina E por 7 años.²²

En el Estudio ATBC, con 29,000 sujetos fumadores y con antecedente de infarto al miocardio no se encontró efecto de la vitamina E sobre la aparición de nuevos eventos coronarios después de 5 años de seguimiento y sí un aparente incremento en la mortalidad coronaria en los que recibieron β -carotenos (20 mg/d), y un aumento en la mortalidad general de 8%, así como una mayor incidencia de cáncer de pulmón.²⁷ En el Estudio CARET con 18,000 fumadores que habían estado expuestos a asbestos, la suplementación con β -carotenos (30 mg/d) y

vitamina A incrementó la incidencia de enfermedad cardiovascular así como la incidencia de cáncer de pulmón y mortalidad general en comparación con el grupo placebo.^{9,28} En el Estudio de las Enfermeras, con seguimiento a 8 años se observó una disminución del infarto y de la mortalidad cardiovascular (CV) en la población suplementada con vitamina E pero no se evidenció efecto con el uso de vitamina C y β -carotenos.²⁹ En el Estudio de los Profesionales no hubo asociación clara entre el uso de vitamina C, β -carotenos y riesgo cardiovascular aunque sí disminución en la incidencia de enfermedad CV en la población con un mayor consumo de vitamina E.²⁰ En el Estudio de Salud de los Médicos (Hennekens) no hay una evidencia directa del efecto de los β -carotenos en la incidencia de infarto miocárdico, eventos cardiovasculares, o mortalidad, aparentemente se observa una reducción de los eventos coronarios en un grupo de pacientes con angina al inicio del seguimiento.³⁰

Tres grandes estudios de prevención primaria no han reportado beneficio con el uso de combinación de antioxidantes. En el Estudio CARET, se incrementó la mortalidad general en todos los que se suplementaron.²⁸ En el Estudio de Protección Cardíaca, la mortalidad cardiovascular y la de causa general no tuvieron cambios con respecto a la población no suplementada.³¹

Pese a los resultados antes mencionados cerca del 30% de la población consume actualmente algún tipo de suplemento vitamínico.³² El total de eventos reportados en todos los estudios clínicos suma cerca de 700,000 observaciones/año así como 4,000 eventos cardiovasculares/año, lo que estadísticamente les daría el poder de identificar una disminución de al menos un 10% en el riesgo cardiovascular, que hasta el momento no han logrado.

El tomar decisiones clínicas en base a los resultados de los estudios clínicos controlados tiene varias implicaciones, entre las que mencionaremos el hecho de que la mayoría de los estudios han sido diseñados para probar el efecto protector de los antioxidantes contra cáncer y que la enfermedad cardiovascular se mide como un evento secundario; algunos de los grandes estudios han tomado en cuenta poblaciones con alto riesgo (por ejemplo fumadores); la duración de los estudios pudiera ser demasiado corta como para lograr observar efectos protectores ya que probablemente los antioxidantes tengan efecto en la prevención de la formación de placa aterosclerosa y no en la regresión de la misma; no sabemos si el efecto biológico de las vitaminas sintéticas sea el mismo que el que se obtiene mediante las de la dieta; el uso de una sola vitamina y no la combinación de éstas puede producir desequilibrio en el balance oxidativo y activar propiedades prooxidantes. Así también los estudios de cohorte tienen ciertos sesgos que merecen mención, entre los que destacan el hecho de que en general las po-

blaciones estudiadas son más saludables, tienden a tener menos obesos, a consumir más fruta y verdura en su dieta, a no fumar y a realizar ejercicio; la asociación entre las concentraciones plasmáticas de vitaminas y los eventos CV se basan por lo general en una sola medición, la del inicio del estudio y no sabemos si esa misma se mantiene a lo largo de todos los años de seguimiento; una alimentación con mayor proporción de frutas y verduras contiene altas cantidades de fitoquímicos como licopenos y flavonoides, que pueden también jugar un papel importante como antioxidantes y que no se obtienen mediante los suplementos vitamínicos.³²⁻³⁵

EL FUTURO

Las estrategias que se realicen sobre terapia antioxidante deben estar basadas en evidencia científica para ser efectivas en el campo de la clínica. En la actualidad falta una gran cantidad de información acerca de los antioxidantes como su biodisponibilidad, metabolismo, utilización, y el mecanismo específico detrás de las interacciones con otros antioxidantes. La mejoría en el conocimiento en estos ámbitos es importante para definir el modelo a utilizar en los estudios clínicos futuros. Los datos más recientes parecen indicar que el daño oxidativo sobre el DNA no disminuye con el uso de antioxidantes en la forma de suplementos vitamínicos.

La inclusión de mediciones sobre índices de estrés oxidativo en los estudios clínicos es importante para que en las investigaciones se pueda evaluar directamente la eficacia de los agentes antioxidantes; el uso de biomarcadores oxidados como los isoprostanos (productos de peroxidación del ácido araquidónico) ayudarán a determinar qué antioxidantes son realmente protectores, cuál es la ingesta óptima etc.³⁶⁻³⁸ La técnica de diagnóstico clínico como la imagen de resonancia magnética de protones puede monitorizar el tejido que acaba de sufrir daño oxidativo mediante un método no invasivo y sin radiación ionizante. La capacidad de absorción de radicales de los alimentos está comenzando a validar el concepto de que una dieta rica en frutas y verduras es benéfica.¹

CONCLUSIONES

En los últimos 15 años, los estudios epidemiológicos aportaron información a través de la cual se podía sustentar la idea de que los antioxidantes protegían contra la aterosclerosis, limitando la oxidación de las LDL y por lo tanto la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos y en el espacio subendotelial. Las búsquedas sistematizadas y los estudios clínicos reportados entre 1994 y el 2003 ponen en riesgo esta teoría ya que en las conclusiones de éstos se comenta que hasta el momento

la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de vitamina A, C, E, o la combinación de éstas para la prevención de enfermedad cardiovascular.

En diversos estudios clínicos controlados, la información es inadecuada o está influenciada por variables de confusión haciendo difícil crear un verdadero balance entre los riesgos y beneficios del uso de suplementos vitamínicos. Incluso actualmente está contraindicada la suplementación de β -carotenos en la población fumadora ya que parece incrementar la incidencia de cáncer de pulmón. Los clínicos tienen la responsabilidad de valorar en forma juiciosa la literatura antes de recomendar el consumo de suplementos vitamínicos. La evidencia parece ser más consistente sobre las ventajas que ofrece el consumo de antioxidantes a través de fruta y verdura en vez de suplementos farmacológicos. Es necesario regresar al concepto de que una dieta variada y equilibrada es suficiente para cumplir con los requerimientos dietarios y que no son necesarios los suplementos ya que su uso puede acarrear riesgos o efectos adversos.

Con el conocimiento actual, el papel del médico sigue siendo la promoción de la salud a través de modificaciones en el estilo de vida que han demostrado disminuir el riesgo cardiovascular como un mayor consumo de frutas y verduras, disminuir las grasas saturadas, suspender tabaquismo, realizar ejercicio y bajar de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(Suppl): 570S-578S.
2. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Modifications of Low-Density Lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320(14): 915-924.
3. Esterbauer H et al. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(Suppl): 314S-321S.
4. Diaz MN, Frei B, Vita JA et al. Antioxidants and atherosclerotic Heart disease. *N Engl J M* 1997; 337(6): 408-414.
5. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-724.
6. Biesalski HK. Free radical theory of aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 5-10.
7. Fürst P. The role of antioxidants in nutritional support. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 945-961.
8. Harrison D, Griendling K, Landmesser U et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91(3A): 7A-11A.
9. Duthie GG, Bellizzi MC. Effects of antioxidants on vascular health. *Br Med Bull* 1999; 55(3): 568-577.
10. Clark SF. The biochemistry of antioxidants revisited. *Nutr Clin Prac* 2002; 17: 5-17.

11. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 1991; 154: 1113S-1118S.
12. Ross R. Atherosclerosis- An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-126.
13. Huang HY. Effects of vitamin C and vitamin E on *in vivo* lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 549-555.
14. De Gaetano G. Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Preventive Project. *Lancet* 2001: 357-389.
15. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med* 2002; 251: 372-392.
16. US Preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: Recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 139(1): 51-55.
17. Vivekananthan DP et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-2023.
18. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(Suppl): 544S-551S.
19. Morris CD, Carson S et al. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: A summary of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2003; 139: 56-70.
20. Rimm EB et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-1456.
21. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 190-196.
22. Kushi LH et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1156-1162.
23. Muntwyler J et al. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1472-1476.
24. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R et al. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180-1189.
25. Stephens NG, Parsons S, Schofield PM et al. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781 -786.
26. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-160.
27. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
28. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. (CARET) *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155.
29. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-1449.
30. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.
31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
32. Willet WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J M* 2001; 345(25): 1819-1824.
33. Steinberg D. Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet* 1995; 346: 36-39.
34. Brown BG, Cheung MC, Lee AC et al. Antioxidant vitamins and lipid therapy. End of a long romance? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1535-1546.
35. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 427-437.
36. Morrow JD, Frei B, Longmire AW et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. *N Engl J M* 1995; 332(18): 1198-1203.
37. Meaghear EA, Barry OP, Lawson JA et al. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. *JAMA* 2001; 285(9): 1178-1182.
38. Heinecke JW. Is the Emperor Wearing Clothes? Clinical Trials of vitamin E and LDL oxidation hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1261-1264.