

Suplementación con vitamina E, ¿benéfica o dañina?

Jorge Luis Blé-Castillo,^{a,*} Juan C. Díaz-Zagoya^b y José D. Méndez^c

^aHospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Villahermosa, Tabasco, México

^bFacultad de Medicina, Universidad Nacional, Autónoma de México, México D.F., México

^cHospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 5 de marzo de 2007

— Aceptado: 13 de julio de 2007

RESUMEN

Aunque en estudios de laboratorio se han observado efectos potencialmente benéficos de la vitamina E, los resultados de la evaluación clínica son inconsistentes. Una situación que ha limitado el conocimiento en esta área, es la dificultad para establecer comparaciones entre los diferentes estudios. Existen diferencias entre sujetos, tipos de formulaciones, etapas de la enfermedad, y otros aspectos. El consumo de megadosis de esta vitamina se ha incrementado en muchos países. En estudios recientes se ha informado que además de su capacidad antioxidante, esta vitamina tiene acciones moleculares precisas que influyen sobre la actividad de varias enzimas modulando la expresión de genes y la inducción de apoptosis. Sin embargo, algunos estudios clínicos y metaanálisis han informado que dosis de 400 UI/día o mayores de α -tocoferol, se asocian con aumento del índice de mortalidad. Resulta claro que hasta la fecha no se tiene un conocimiento completo de los efectos de estas sustancias a nivel celular y que existe controversia en los resultados de ensayos clínicos. En el presente trabajo se revisa el conocimiento actual sobre las características de esta vitamina, sus principales efectos benéficos, su toxicidad potencial y se discuten los resultados de algunos metaanálisis recientes en relación al aumento del riesgo de mortalidad.

Palabras clave:

α -Tocoferol, antioxidantes, toxicidad, suplementación, mortalidad

SUMMARY

Even though the beneficial effects of vitamin E have been experimentally observed, some clinical trials failed to verify a consistent benefit. One reason for this situation has been the difficulty to make comparisons among different studies. There are differences due to subjects, chemical forms of vitamin E, stages of the disease and others. The intake of high doses of vitamin E as a supplement has increased in many countries. Novel studies, have informed that vitamin E not only has antioxidant properties but can act through precise molecular actions interacting with proteins and enzymes and modulating cellular signaling, transcriptional regulation and apoptosis induction. However, some recent clinical and meta analysis studies have found that daily supplementation with vitamin E 400 IU or higher is associated to increased mortality. In conclusion, a complete understanding of vitamin E actions at the cell does not exist yet and the controversy about its clinical effects is still present. This paper offers current knowledge on the characteristics, metabolism, properties, beneficial effect as well as the potential toxicity of vitamin E.

Key words:

α -Tocopherol, antioxidant, toxicity, supplementation, mortality

Introducción

La vitamina E fue descubierta por Evans en 1922 como un nutrimento soluble en grasas indispensable para la reproducción de las ratas.¹ En realidad, el término vitamina E no se refiere a una estructura química en particular sino que agrupa varias sustancias. Hace algunos años se consideraba a la vitamina E como una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles. De esta manera se aceptaba que los β -tocoferoles, γ -tocoferoles y los α -tocotrienoles eran formas activas de vitamina E y, por lo tanto, se admitía el concepto de equivalentes de tocoferol. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que no existe interconversión entre las distintas

formas de vitamina E; además, la proteína hepática transportadora de tocoferol sólo tiene afinidad por los estereoisómeros 2R de α -tocoferol. Otros isómeros, aunque son eficientemente absorbidos, no se difunden al plasma ni a los tejidos y, en consecuencia, carecen de actividad efectiva de vitamina E. Por esta razón, el grupo de trabajo denominado Comité Permanente para Evaluación Científica de las Referencias de Consumo Dietético, organizado por la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos en colaboración con organismos de Canadá,² consideró exclusivamente como vitamina E a la forma natural contenida en los alimentos (RRR- α -tocoferol) y los estereoisómeros RRS-, RSR-, y RSS-.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge L. Blé-Castillo. Hospital General de Zona 46, Prolongación de Avenida Universidad Km 2.5, Col. Casa Blanca, 86060 Villahermosa, Tabasco, México. Tel.: (99) 3170 6606. Fax: (99) 3354 3238. Correo electrónico: jblecastillo@cis.gob.mx

Los tocoferoles y tocotrienoles contienen un anillo aromático sustituido denominado cromano y una cadena lateral isoprenoide larga (Figura 1). La presencia de los grupos -CH₃ o -H en el anillo cromano definen que estas sustancias sean α , β , γ o δ , por ejemplo, el α -tocoferol contiene tres grupos metilo. La presencia de tres centros quirales (posición C2 del anillo cromano, C4 y C8 de la cadena fitil) permite tener un total de ocho configuraciones dependiendo de la orientación R o S del grupo metilo en cada uno de los centros quirales (Figura 2). Durante la síntesis de la vitamina E se producen cantidades equimolares de estos isómeros (vitámeros). En los tocoferoles, la cadena fitil es saturada, mientras que en los tocotrienoles esta cadena tiene tres insaturaciones.

Los tocoferoles y tocotrienoles inhiben la lipoperoxidación principalmente por su capacidad de secuestrar los radicales peroxilos antes de que éstos puedan reaccionar con ácidos grasos de las membranas celulares (Figura 3). Por otra parte, los tocoferoles pueden reaccionar con el singulete de oxígeno y así proteger las membranas contra estas especies reactivas de oxígeno. El α -tocoferol reacciona lentamente con el superóxido y a una velocidad controlada por la difusión con los radicales hidroxilo.³

El RRR- α -tocoferol es la forma más abundante en el plasma humano (aproximadamente 25 μ mol/l), mientras que el γ -tocoferol alcanza solamente 10% de este valor, aun en situaciones en las que el contenido de γ -tocoferol en los alimentos es elevado. Esta especificidad se debe principal-

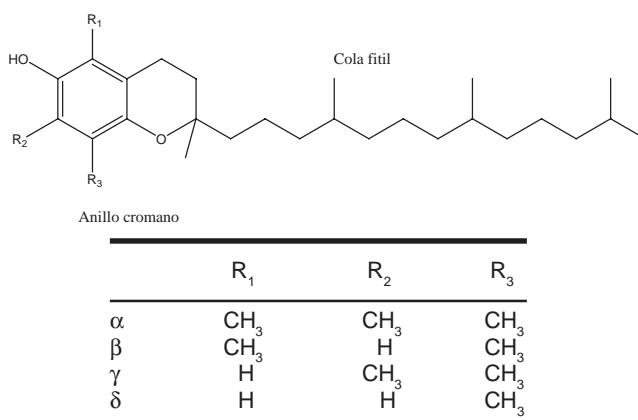


Figura 1. Estructura química de los posibles estereoisómeros de tocoferol que componen la vitamina E natural. La presencia de los grupos -CH₃, o -H en el anillo cromano definen que estas sustancias sean α , β , γ , o δ .

mente a la retención selectiva de α -tocoferol a nivel hepático o alternativamente a la conversión metabólica y la subsiguiente eliminación de los otros análogos. El RRR- α -tocoferol es la forma más activa en la fase lipídica ya que tiene la mayor capacidad antioxidante. La relación entre las potencias antioxidantes de los distintos isómeros es la siguiente: $\alpha > \beta > \gamma > \delta$.⁴

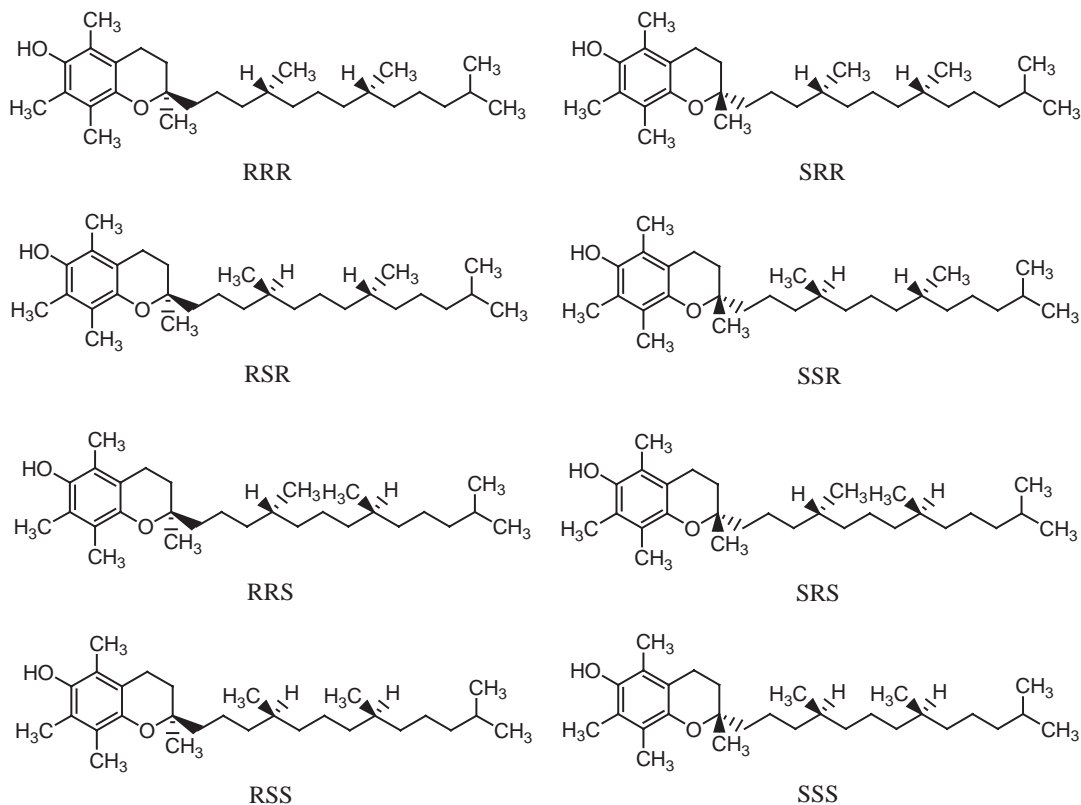


Figura 2. Estereoisómeros de α -tocoferol. De acuerdo con recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias de USA se debe considerar como vitamina E únicamente a los estereoisómeros 2R de α -tocoferol (RRR-, RRS-, RSR- y RSS-). El α -tocoferol sintético (holo-rac- α -tocoferol) contiene los ocho estereoisómeros en cantidades equimolares.

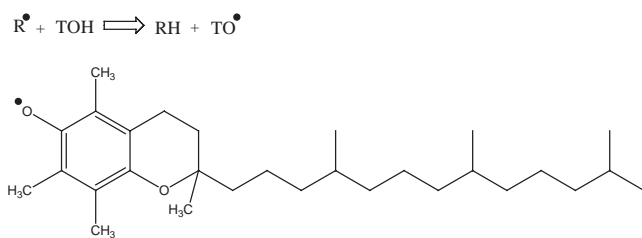


Figura 3. Reacción antioxidante del alfa tocoferol. R^{\bullet} =radicales libres, principalmente radicales peroxilo; TOH = α -tocoferol y TO^{\bullet} =radical tocoferoxilo. El AT es probablemente el más importante inhibidor de la reacción en cadena producida durante la peroxidación de lípidos en animales.

La vitamina E es sintetizada únicamente en el reino vegetal y las fuentes naturales de esta sustancia son los aceites vegetales. Las semillas de girasol contienen casi exclusivamente α -tocoferol, el aceite de soya es rico en α , γ y δ -tocoferol, y el aceite de palma contiene tocotrienoles además de α -tocoferol.⁵ Otros alimentos con alto contenido en tocoferoles son las nueces, los cacahuates, el aguacate y el brócoli.

La vitamina E se encuentra disponible en distintas presentaciones comerciales: una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles naturales (extraída de fuentes naturales), como RRR- α -tocoferol; el α -tocoferol sintético, el cual es una mezcla racémica equimolar de ocho estereoisómeros (holo-rac- α -tocoferol) (Figura 2), o una mezcla de ésteres de tocoferol sintéticos (succinato de α -tocoferol o acetato de α -tocoferol).

El acetato de α -tocoferol es el análogo más usado en suplementos alimenticios y productos cosméticos debido a que la esterificación le confiere estabilidad. En el intestino, los ésteres de vitamina E son escindidos a su forma no esterificada por la acción de las esterasas intestinales.²

Metabolismo

En los seres humanos la vitamina E se absorbe junto con los lípidos de los alimentos en la parte proximal del intestino y se libera en la linfa dentro de los quilomicrones (Figura 4). Todas las formas de vitamina E se absorben igualmente, lo cual sugiere ausencia de selectividad a este nivel. Después de pasar a través de la vía linfática, los quilomicrones alcanzan la circulación sistémica y se hidrolizan progresivamente bajo la acción de la lipasa lipoproteínica endotelial presente en los órganos blanco. Durante este proceso, una parte de la vitamina E se libera en el plasma y es captada por las células. La vitamina E es transportada de manera inespecífica dentro de las lipoproteínas a los tejidos. En el hígado, los tocoferoles son capturados desde los quilomicrones principalmente vía el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y la proteína transportadora de α -tocoferol (α -TTP)⁶ canaliza el α -tocoferol a organelos donde se sintetizan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En las VLDL, la incorporación es casi exclusiva para RRR- α -toco-

ferol debido a la estereoespecificidad de la α -TTP. Además, la mayoría de los otros análogos del tocoferol y los isómeros sintéticos que no son reconocidos por α -TTP son degradados y eliminados a través de la bilis y de la orina. La afinidad relativa de la α -TTP cuando se compara con la forma α es

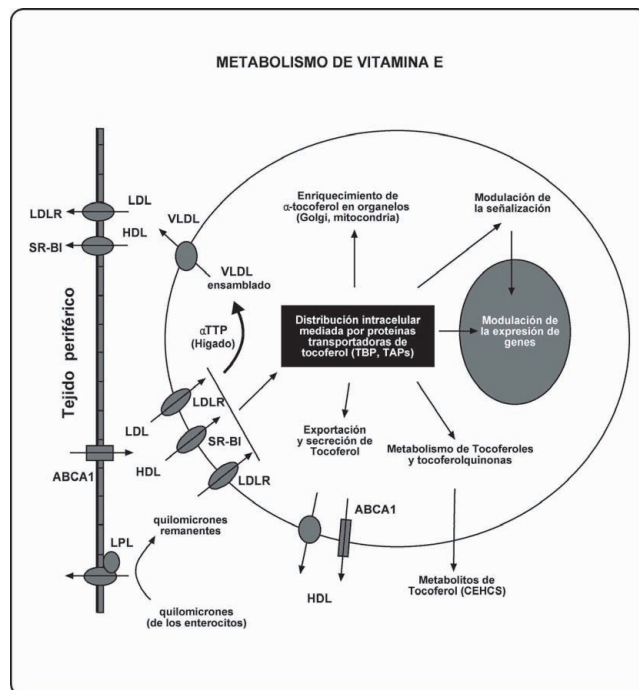


Figura 4. Las cuatro formas de tocoferol son igualmente absorbidas de la dieta y transportadas a las células periféricas por los quilomicrones. Después de la hidrólisis por las lipasas lipoproteínicas, parte de los tocoferoles transportados se libera de los quilomicrones a los tejidos periféricos. Los quilomicrones remanentes llevan la vitamina E remanente hacia el hígado, principalmente a través de la vía del receptor de LDL y entonces el AT es específicamente reconocido por la proteína transportadora de AT (α -TTP) (este paso sólo ocurre en el hígado), se incorpora en las VLDL y se redistribuye a los tejidos periféricos en las LDL y las HDL vía el receptor de LDL o (*scavenger* receptor) receptor SR-BI, respectivamente. Las otras isoformas de tocoferol (β , γ , δ y también el exceso de α) y las tocoferil-quinonas son metabolizadas y eliminadas. De este modo la vía mediada por la α -TTP es esencial para mantener concentraciones adecuadas de AT en el plasma. En las células los tocoferoles modulan las actividades de algunas enzimas (PKC/PP2A, 5-lipooxigenasa, fosfolipasa A2, ciclooxigenasa-2, NADPH-oxidasa, SOD, NOS), o también en forma directa o indirecta, influyen la expresión de varios genes involucrados en la aterosclerosis (CD36, CTGF, integrinas, citocinas, etc). Varias proteínas transportadoras de tocoferoles (TAP, TBP) podrían estar involucradas en la distribución correcta de los cuatro tocoferoles hacia las lipoproteínas, los organelos (Golgi, mitocondria, núcleo, retículo endoplásmico), enzimas, transportadores (ABCA1) y factores de transcripción, y en esta forma confieren especificidad a los diferentes tocoferoles en la célula.

RRR- α -tocoferol 100%, β -tocoferol 38%, γ -tocoferol 9%, δ -tocoferol 2%.⁷

Una gran cantidad de las VLDL sintetizadas en el hígado es secretada e hidrolizada por las lipoproteinlipasas y convertidas a LDL. En la sangre, el α -tocoferol es rápidamente transferido entre las diferentes lipoproteínas de modo que las LDL y las HDL (lipoproteínas de alta densidad) contienen más de 90% de AT. Parte del tocoferol transportado en las HDL es captado una vez más por los hepatocitos, reconocido específicamente por la α -TTP, reciclado y liberado por segunda ocasión en las VLDL.⁸

Se considera que la α -TTP es el factor más importante para mantener las concentraciones adecuadas de α -tocoferol plasmático. En las ratas, la suplementación con α -tocoferol modula la producción de ARN mensajero para α -TTP en el hígado.⁹ Las mutaciones del gen α -TTP r5 inducen una caída significativa en la concentración de α -tocoferol en los tejidos y en el plasma, lo cual conduce a una enfermedad neurodegenerativa llamada ataxia con deficiencia de vitamina E.¹⁰ Estas observaciones subrayan la importancia del reciclamiento del α -tocoferol vía α -TTP.

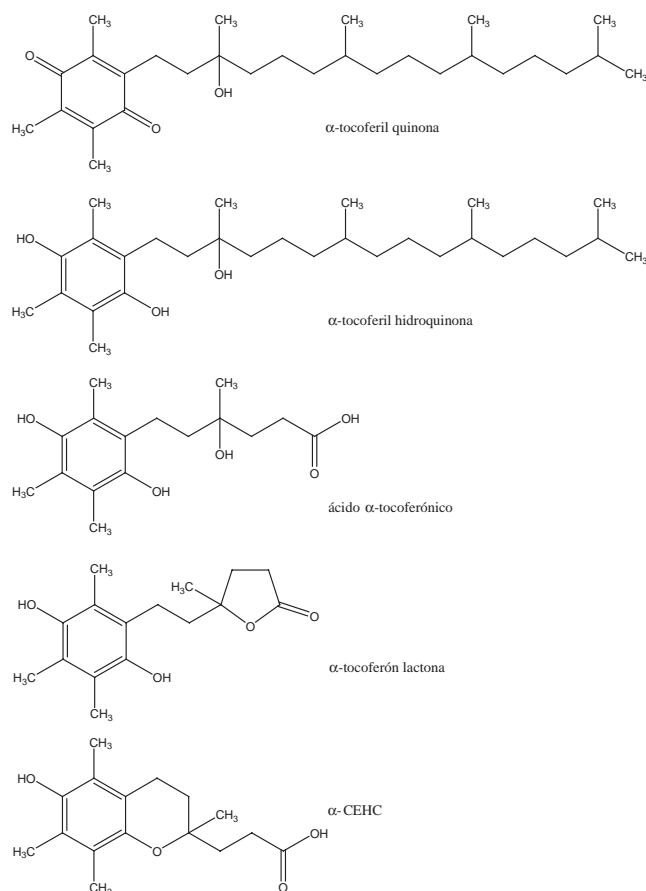


Figura 5. Productos de oxidación de α -tocoferol. El 2,5,7,8-tetrametil-2(2'-carboxietil)-6-hidroxicromano (α -CEHC) es el único metabolito con una estructura de anillo cromano intacta.

La asociación entre la deficiencia de α -TTP y aterosclerosis fue estudiada en el ratón "knock-out" para α -TTP (Ttpa+/- y Ttpa-/-).¹¹ En estos animales el déficit de α -tocoferol se asoció con aumento de las lesiones ateroscleróticas en la aorta proximal y con aumento en la peroxidación lipídica. Estos resultados documentan la importancia de la vía α -TTP para el mantenimiento de concentraciones adecuadas de α -tocoferol en el plasma y su posible relevancia para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹²

En cuanto a la distribución intracelular, las concentraciones más elevadas de α -tocoferol se han encontrado en el aparato de Golgi, lisosomas, retículo endoplásmico y mitocondria.¹³ Por otra parte, recientemente se ha identificado un grupo de proteínas llamadas proteínas asociadas al tocoferol (TAP) y la proteína fijadora de tocoferol (TBP), que parecen estar involucradas en la movilización intracelular del tocoferol.^{14,15}

El principal metabolito producido después de la oxidación del tocoferol es α -tocoferil-quinona, la cual puede ser reducida a α -tocoferol hidroquinona por las enzimas microsomales y mitocondriales dependientes de NADPH. Otros metabolitos aislados de la orina son el ácido tocoferónico y la tocoferonolactona, llamados también metabolitos de Simón.¹⁶ Recientemente también se ha aislado el α -carboxi-etilhidroxicromano (α -CEHC) en orina humana, el cual es importante por ser el único que conserva el anillo cromano intacto¹⁷ (Figura 5).

Efectos antioxidantes y no antioxidantes de la vitamina E

Por sus propiedades antioxidantes, la vitamina E ha sido empleada como suplemento en diferentes enfermedades. Por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística existe mala absorción de los lípidos y la suplementación con vitamina E es parte de la terapia rutinaria.¹⁸ En pacientes hemodializados con enfermedad cardiovascular, la suplementación con vitamina E redujo la incidencia de infartos.¹⁹ En mujeres embarazadas, el tratamiento con vitaminas E y C disminuyó el índice de preeclampsia y mejoró la función endotelial.²⁰ En pacientes diabéticos se ha informado un mejor control glucémico.^{21,22} En otros estudios clínicos se ha observado reducción en la incidencia de cáncer después del consumo de vitamina E.²³

El mayor número de estudios sobre vitamina E se ha orientado hacia su posible papel protector contra las enfermedades cardíacas. La razón de esta situación ha sido que las hipótesis que explican la iniciación del proceso aterogénico se basan en la oxidación de las LDL como el paso clave en la inducción y el progreso de estos eventos.^{24,25} Las LDL oxidadas (LDLox) son más fácilmente fagocitadas por los macrófagos formando las células espumosas. Por otra parte, las LDLox son quimiotácticas para los monocitos circulantes e inhiben la motilidad de los macrófagos de los tejidos.²⁶ También pueden ser citotóxicas para las células endoteliales e incrementar la vasoconstricción en las arterias. Por otra parte, la susceptibilidad de las LDL a la oxidación se ha

correlacionado con la severidad de la aterosclerosis.²⁷ La capacidad del α -tocoferol para inhibir la oxidación de las LDL ha sido demostrada *in vitro*. En modelos animales, el α -tocoferol redujo las lesiones ateroscleróticas.^{28,29} En seres humanos, los estudios epidemiológicos han permitido establecer una asociación inversa entre riesgo cardiovascular y la ingesta de vitamina E a partir de fuentes dietarias o suplementos.³⁰ Sin embargo, los últimos ensayos clínicos de intervención han mostrado resultados controvertidos.¹²

Durante los últimos años se ha encontrado que además de poseer efectos antioxidantes, la vitamina E tiene efectos antiaterogénicos no antioxidantes actuando sobre la señalización celular y la regulación de la expresión de genes. Su efecto inhibitorio de la proliferación de células de músculo liso³¹ y de la agregación plaquetaria,³² ha sido explicado por la capacidad del α -tocoferol para inhibir la proteína cinasa C (PKC).³³ La ciclooxigenasa-2 (COX-2) cataliza la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras del proceso de inflamación. COX-2 es inhibida por γ -tocoferol (pero no α -tocoferol). En estudios realizados en ratones, se ha mostrado que la vitamina E disminuye la actividad de COX-2 mediante la reducción de la formación de peroxinitrito, el cual es a su vez un activador de COX-2.³⁴ En estudios realizados en células T humanas se ha encontrado que el acetato y el succinato de α -tocoferol inhiben la activación del factor kappa B (NF- κ B), el cual es un factor de transcripción que regula una serie de genes involucrados en el proceso de aterosclerosis.³⁵ El α -tocoferol también inhibe algunas moléculas de adhesión y tiene acción de modulador en el proceso de apoptosis.^{36,37} Los efectos inhibitorios de α -tocoferol a nivel de transcripción de cerca de 30 genes importantes en el desarrollo de la aterosclerosis también han sido informados.³⁸

Según nuestra experiencia, en sujetos diabéticos que recibieron 800 UI/día de vitamina E como acetato de α -tocoferol durante seis semanas, esta sustancia fue bien tolerada. Se observó aumento en la resistencia eritrocitaria a la oxidación y aumento en la concentración de antioxidantes totales en el suero después del suplemento. Por otra parte, se encontró aumento en los niveles de colesterol sérico en el grupo que recibió tocoferol respecto a los valores basales y al compararse con un grupo testigo.³⁹ En otro estudio realizado en mujeres perimenopáusicas sanas que recibieron 800 UI/día durante 12 semanas y un periodo subsecuente de lavado de seis semanas, no se observaron efectos indeseables. Sin embargo, las participantes informaron cambios benéficos en la textura del cabello y la piel. Además, se observó reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de malondialdehído en suero (marcador de lipoperoxidación) después de la suplementación. Por otra parte, se incrementaron las concentraciones de magnesio y de antioxidantes totales en el suero, mientras que la superóxido dismutasa eritrocitaria (SOD) se incrementó y las actividades de glutatión peroxidasa (GPx) disminuyeron con el suplemento. En general, los resultados de la suplementación fueron de mayor beneficio en las participantes sanas que en las pacientes diabéticas, quienes ya tienen un metabolismo alterado. Sin embargo, algunos

cambios no esperados en las enzimas antioxidantes eritrocitarias en las mujeres sanas, podrían significar un aumento de estrés oxidante en los eritrocitos.⁴⁰ En otro estudio realizado en pacientes diabéticos con dislipidemia moderada se evaluaron los efectos del α -tocoferol (400 UI/día), de pravastatina (20 mg/día) y de la combinación (α -tocoferol y pravastatina; 400 UI/día-20 mg/día), durante seis meses. Los resultados mostraron que la combinación α -tocoferol-pravastatina disminuyó la glucemia basal en 18% ($p < 0.05$), en comparación con pravastatina o α -tocoferol solos, los cuales no provocaron cambios. El tratamiento combinado disminuyó en 21% ($p < 0.01$) la concentración de colesterol en el suero en comparación con 7.34 % de la pravastatina sola y de ningún cambio con α -tocoferol. El nivel de HDL se incrementó en 80% ($p < 0.001$) después de la terapia combinada en comparación con 30 y 28% ($p < 0.05$) del α -tocoferol y de pravastatina solos.⁴¹

Efectos nocivos asociados al consumo de suplemento

Desde 2001 se calculó que 70% de la población de Estados Unidos consume suplementos dietarios de manera ocasional y que 40% lo hace regularmente.⁴² En 2002, Montuiler y colaboradores informaron de una población de médicos, que 64% consume dosis mayores de 400 UI/día de vitamina E y que el promedio obtenido de fuentes alimentarias es de 9.3 mg de α -tocoferol por día (aproximadamente 14 UI/día).⁴³ En 2005, Ford y colaboradores encontraron que 11.3% de la población americana consume al menos 400 UI/día de vitamina E y que la mediana de ingesta diaria es de 8.8 UI/día.⁴⁴

Parte del peligro potencial del consumo de altas dosis de vitamina E podría atribuirse a su efecto de desplazar otros antioxidantes solubles en las grasas y romper el balance natural del sistema antioxidante.⁴⁵ También puede inhibir las enzimas citosólicas glutatión S-transferasas, las cuales contribuyen a detoxificar drogas y toxinas endógenas.⁴⁶ De hecho, un estudio sobre α -tocoferol y β -caroteno⁴⁷ demostró incremento significativo en el riesgo de choque hemorrágico entre los participantes tratados con vitamina E. Otros datos sugieren que la vitamina E también podría afectar la conversión de β -caroteno en vitamina A y la distribución de esta última en los tejidos animales.⁴⁸

La vitamina E tiene propiedades anticoagulantes,⁴⁹ posiblemente al interferir con los mecanismos mediados por vitamina K. En estudios recientes realizados *in vitro* se ha demostrado que la vitamina E potencia los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico, por lo que se debería alertar sobre este efecto cuando se consumen ambas sustancias.⁵⁰ Otros autores han encontrado asociación entre el consumo de dosis elevadas de vitamina E (≥ 400 UI/día) durante el primer trimestre del embarazo y el bajo peso del producto al nacimiento.⁵¹

En cuanto a su capacidad prooxidante, algunos estudios *in vitro* han mostrado que la vitamina E puede actuar promoviendo la lipoperoxidación cuando existe la carencia

de otras sustancias antioxidantes como la vitamina C.^{52,53} En fumadores que consumieron una dieta alta en ácidos grasos poliinsaturados se demostró que el α -tocoferol incrementó los niveles de lipoperoxidación, determinado por medio de la concentración plasmática de F_2 -isoprostanos.⁵⁴

Vitamina E y riesgo de mortalidad

En un metaanálisis publicado en 2004 se informó que los suplementos dietarios antioxidantes no disminuyeron el cáncer gastrointestinal, sin embargo, su consumo se asociaba con incremento de la mortalidad.⁵⁵ En dicho estudio se seleccionaron 14 ensayos con una población total de 170 525 pacientes. Se incluyeron estudios con vitaminas A, C y E y selenio. En siete de estos ensayos se demostró mediante modelos estadísticos que los antioxidantes incrementan la mortalidad. Sin embargo, en cuatro de dichos ensayos el selenio mostró efectos benéficos sobre la incidencia del cáncer gastrointestinal.

Otros dos estudios publicados recientemente incrementaron la controversia sobre los peligros del consumo de vitamina E: el estudio HOPE-TOO⁵⁶ y el metaanálisis de Miller y colaboradores.⁵⁷ El estudio HOPE-TOO es un ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego llevado a cabo durante siete años. Los pacientes recibieron ya sea 400 UI/día de vitamina E (acetato de α -tocoferol) o placebo. El número de sujetos fue de 2025 para el grupo de vitamina E y 1969 para el grupo placebo. Se calculó la incidencia de cáncer, muertes por cáncer y eventos cardiovasculares mayores. Se concluyó que en pacientes con enfermedad vascular o diabetes mellitus, la suplementación con vitamina E no previno el cáncer o los eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, en el grupo que consumió vitamina E se observó un incremento en el riesgo de insuficiencia cardíaca.⁵¹

En el trabajo de Miller y colaboradores se analizaron los resultados de 19 ensayos clínicos realizados entre 1966 y 2004. En nueve de estos trabajos se empleó vitamina E como suplemento, mientras que en los restantes se usaron combinaciones de vitaminas y minerales. Aunque en los estudios se emplearon diferentes formas químicas de vitamina E, las comparaciones se realizaron "convirtiendo" todas las dosis empleadas a vitamina E sintética (holo-rac- α -tocoferol).

Los autores concluyeron que las dosis de vitamina E mayores de 400 UI/día incrementan el riesgo de mortalidad y que debieran evitarse. Cuando se emplearon dosis menores a 400 UI/día se encontró una disminución de la mortalidad aunque ésta no fue significativa. Por otra parte, los autores advierten que los resultados no se pueden extrapolar a sujetos sanos, ya que los estudios analizados se realizaron en pacientes con distintas enfermedades crónicas.

Críticas al metaanálisis de Miller

Algunas de las más importantes críticas realizadas por expertos⁵⁸ al trabajo de Miller y colaboradores son las siguientes:

1. El trabajo de Miller incluye un grupo muy heterogéneo de sujetos, por lo cual es difícil establecer comparaciones.
2. Se compararon resultados de diferentes tipos de moléculas con actividad de vitamina E, el RRR- α -tocoferol y el holo-rac- α -tocoferol. Esto se considera inadecuado, ya que los diferentes estereoisómeros no son bioequivalentes y, por lo tanto, tampoco son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.
3. Se excluyeron del estudio 12 ensayos clínicos que informan escasa mortalidad, con lo cual se introduce mucho sesgo. Por ejemplo, el estudio de suplementación con antioxidantes en la prevención de la aterosclerosis (ASAP)⁵⁹ y el estudio de aterosclerosis asociada a trasplantes (TAAS),⁶⁰ mostraron beneficio de la suplementación con las vitaminas C y E.
4. Solamente en uno de los 19 estudios analizados se estimó la adherencia al tratamiento mediante la determinación de la concentración de α -tocoferol en la sangre (Estudio CHAOS).⁶¹ En este estudio se encontró que sólo seis de los 38 casos de muerte cardiovascular del grupo con vitamina E realmente tuvieron adherencia al tratamiento. Sin embargo, en este estudio también se encontró que el riesgo de muerte se incrementó con dosis mayores a 400 UI/día. En el estudio CHAOS los porcentajes de muerte cardiovascular fueron de 2% en el grupo con dosis de 400 UI/día, 2.4% en el grupo placebo y 3.1 % en el grupo de 800 UI/día. Los de infarto al miocardio no fatal fueron: 0.2% en el grupo con 400 UI/día y 2% en el grupo con 800 UI/día.
5. En el trabajo de Miller y colaboradores se expresan los suplementos como UI/día de vitamina E, sin embargo, la definición de unidades internacionales se refiere sólo a la potencia de RRR- α -tocoferol para prevenir o tratar síntomas de la deficiencia de vitamina E; las unidades que deben emplearse son mg.
6. Durante el año 2004, la *American Heart Association* revisó la relación entre enfermedad cardiovascular y suplementos vitamínicos y no concluyó que la vitamina E aumente la mortalidad.

Seguridad de la suplementación

A principios de 2005 se publicó un estudio sobre el amplio margen de seguridad en el empleo de los suplementos vitamínicos C y E, basado en más de 20 artículos publicados hasta ese momento y que incluía a 80 mil sujetos.⁶² Las mejores evidencias de seguridad de estas vitaminas provienen de los resultados de estudios previos: en el estudio de Gillilan se emplearon 1600 UI/día durante seis meses en pacientes con angina estable;⁶³ en el de Meydani se emplearon hasta 800 UI/día (E sintética), durante cuatro meses en 88 personas ancianas;⁶⁴ en el CHAOS, realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular, se usaron 400 u 800 UI/día durante 510 días;⁵⁵ en el HOPE, efectuado en 9541 pacientes con múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular,⁶⁵ se usaron 400 UI/día de vitamina E; en el DATATOP se usaron dosis de 2000 UI/día durante 8.2 años en pacientes

con Alzheimer.⁶⁶ En todos estos estudios no se informaron reacciones adversas a la suplementación con vitamina E.

En esta serie de estudios se demuestra que los suplementos con vitamina E y C no son dañinos para la población en general. La *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine*, como parte de la Academia de Medicina de los Estados Unidos, es el organismo encargado de establecer los valores de referencia del consumo dietario (DRI) en ese país, que incluye los valores de ingesta diaria recomendada de nutrimentos para una nutrición normal y para prevenir deficiencias (RDA). Para la vitamina E este valor es de 15 mg para ambos sexos. Los valores de límite superior de consumo (UL) corresponden a la máxima cantidad adecuada para la gente sana, usada por largos periodos. Este valor por definición no tiene riesgo de efectos adversos en casi todas las personas de la población general. Para vitamina E este valor se ha establecido en 1000 mg por día.⁶⁷

El *United Kingdom's Expert Group on Vitamins and Minerals* calculó un valor de UL en 800 UI de holo-rac- α -tocoferol, y 1600 de acetato de holo-rac- α -tocoferol. También la *European Food Safety Authority* estimó su valor de UL en 300 mg con base en el trabajo de Meydani, que incluyó cantidades hasta de 800 UI/día. En México, no existe un organismo encargado de investigar específicamente este campo y son aceptadas generalmente las recomendaciones de los organismos internacionales de países desarrollados.

En Estados Unidos, las nuevas recomendaciones para vitamina E piden que está sea expresada en mg de equivalentes de RRR- α -tocoferol. De esta manera se considera que 1 mg de vitamina E sintética (holo-rac- α -tocoferol) = 1 UI de vit E = 0.45 mg RRR- α -tocoferol. Por esta razón 1 mg de RRR- α -tocoferol = 1.5 UI. Cuando se recomienda 1000 mg de cualquier forma de α -tocoferol esto es equivalente a 1500 UI de RRR- α -tocoferol o 1000 UI de holo-rac- α -tocoferol. En Estados Unidos, el valor de UL para vitamina E es de 1600 UI/día, lo cual es equivalente a 1073 mg de RRR- α -tocoferol (o el equivalente molar de sus ésteres).

Conclusiones

A pesar de las intensas investigaciones sobre la vitamina E, reconocemos que todavía se desconocen muchos aspectos sobre los mecanismos de acción intracelular y el riesgo potencial del empleo de megadosis de esta sustancia. De los hechos mencionados es evidente que los suplementos de vitamina E serán más seguros cuando se aproximen a la dosis diaria recomendada que equivale a 15 mg/día para sujetos adultos. Sin embargo, si se considera que los alimentos naturales además de vitamina E, contienen una mezcla compleja de nutrimentos que favorecen su absorción y proporcionan otros fotoquímicos, lo más prudente y científicamente apoyado sería consumir una dieta con alto contenido en tocoferoles. Es importante mencionar, sin embargo, que existen individuos que pueden requerir cantidades mayores de esta vitamina para prevenir deficiencias. Dentro de este grupo se encuentran pacientes con síndrome de mala absorción de grasas, como aquellos con enfermedad de

Crohn o fibrosis quística, y otros con desórdenes hereditarios como la abetalipoproteinemia y ataxia.

Por otra parte, una situación que puede ayudar a decidir la prescripción sabia del suplemento de vitamina E es la deficiencia en sangre periférica, estimada en el laboratorio por concentraciones disminuidas. Las futuras investigaciones en esta área serán bien justificadas toda vez que en nuestro país tenemos cifras elevadas de deficiencia de esta vitamina en la población femenina e infantil de acuerdo con la Encuesta de Nutrición de 1999.⁶⁸

Referencias

1. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* 1922;56:650-651.
2. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1999.
4. Traber MG, Sies H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:321-347.
5. Bauernfeind JB. Tocopherols in food. Vitamin E. A comprehensive treatise. New York: Marcel Dekker I; 1980 pp. 99-167.
6. Catignani GL, Bieri JG. Rat liver alpha-tocopherol binding protein. *Biochim Biophys Acta* 1977; 497:349-357.
7. Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose C, Ueda T, Igarashi O, et al. Affinity for alpha-tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS. Lett* 1997; 409:105-158.
8. Goti D, Reicher H, Malle E, Kostner GM, Panzenboeck U, Sattler W. High-density lipoprotein (HDL3)-associated alpha-tocopherol is taken up by HepG2 cells via the selective uptake pathway and resecreted with endogenously synthesized apo-lipoprotein B-rich lipoprotein particles. *Biochem J* 1998; 332:57-65.
9. Fechner H, Schlame M, Guthmann F, Stevens PA, Rustow B. Alpha and delta-tocopherol induce expression of hepatic alpha-tocopherol-transfer-protein mRNA. *Biochem J* 1998;331:577-581.
10. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, Arita M, Arai H, Ohga T, et al. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His101Gln mutation of the alpha-tocopherol transfer protein gene. *Ann Neurol* 1997; 41:826-832.
11. Terasawa Y, Ladha Z, Leonard SW, Morrow JD, Newland D, Sanan D, et al. Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice deficient in alpha-tocopherol transfer protein and vitamin E. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:13830-13834.
12. Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. Anti-atherosclerotic effects of vitamin E-myth or reality? *J Cell Mol Med* 2004; 8:59-76.
13. Drevon CA. Absorption, transport and metabolism of vitamin E. *Free Radic Res Commun* 1991;14:229-246.
14. Kempnà P, Zingg JM, Ricciarelli R, Hierl M, Saxena S, Azzi A. Cloning of novel human SEC14p-like proteins: cellular localization, ligand binding and functional properties. *Free Rad Biol Med* 2003;34:1458-1472.
15. Dutta-Roy AK, Leishman DJ, Gordon MJ, Campbell FM, Duthie GG. Identification of a low molecular mass (14.2 kDa) alpha-tocopherol-binding protein in the cytosol of rat liver and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;196:1108-1112.
16. Simon EJ, Gross CS, Milhorat AT. The metabolism of vitamin E. The absorption and excretion of d- α -tocopheryl-5-methyl-C14-succinate. *J Biol Chem* 1956;221:797-805.
17. Schultz M, Leist M, Petrzika M, Gassmann B, Brigelius-Flohe R. Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1527-1534.
18. Ramsey BW, Farell PM, Pencharz P. Committee C. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
19. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Laina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-1218.
20. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-816.
21. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New prospect for

- prevention of diabetes complications? *Diabetes Care* 1991;14:68-72.
22. **Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, Balbi V, Gliugliano D, Varricchio M, et al.** Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1433-1437.
 23. **Blot WJ, Li JY, Taylor PR.** Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combination, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-1492.
 24. **Steinberg D.** Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991;84:1420-1425.
 25. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
 26. **Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D.** Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2995-2998.
 27. **Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A.** Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992;339:1183-1186.
 28. **Verlangieri AJ, Bush MU.** Effects of d- α -tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1992;11:131-138.
 29. **Pratico D, Tangirala RK, Rader DJ, Rokach J, FitzGerald GA.** Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Nat Med* 1998; 4:1189-1192.
 30. **Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S.** The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiological and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995;123:860-872.
 31. **Meydani M.** Vitamin E. *Lancet* 1995;345:170-175.
 32. **Steiner M.** Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991;10:466-473.
 33. **Bursell SE, King GL.** Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:169-182.
 34. **Wu D, Hayek MG, Meydani SN.** Vitamin E and macrophage cyclooxygenase regulation in the aged. *J Nutr* 2001;131:382-388.
 35. **Susuki YJ, Packer L.** Inhibition of NF-kappa B activation by vitamin E derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193:277-283.
 36. **Yoshikawa T, Yoshida N, Manabe H, Terasawa Y, Takemura T, Kondo M.** Alpha tocopherol protects against expression of adhesion molecules on neutrophils and endothelial cells. *Biofactors* 1998;7:15-19.
 37. **De Nigris F, Franconi F, Maida I, Palumbo G, Anania V, Napoli C.** Modulation by alpha and gamma-tocopherol and oxidized low-density lipoprotein of apoptotic signaling in human coronary smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1477-1487.
 38. **Azzi A, Gysin R, Kempna P, Ricciarelli R, Villacorta L, Visarius T, et al.** Regulation of gene and protein expression by vitamin E. *Free Radic Res* 2002; 36:30-35.
 39. **Blé-Castillo JL, Carmona-Díaz E, Méndez JD, Larios-Medina FJ, Medina-Santillán R, Cleve-Villanueva G, et al.** Effect of α -tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomed Pharmacother* 2005;59:290-295.
 40. **Blé-Castillo JL, Larios-Medina FJ, Medina-Santillán R, Cleve-Villanueva G, Díaz-Zagoya JC, Méndez JD.** Effect of alpha-tocopherol on oxidative status and lipid profile in healthy perimenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2007. *Submitted*
 41. **Aguilar-Chávez Cruz L.** Efectos de la vitamina E y la pravastatina sobre la lipoperoxidación y el control metabólico de pacientes diabéticos con dislipidemia moderada. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, 2004.
 42. Council for Responsible Nutrition. Supplement usage patterns of U.S. adults: consumer survey conducted by Ipsos-Reid. Washington, DC: Council for Responsible Nutrition; 2001.
 43. **Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM.** Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:1472-1476.
 44. **Ford ES, Ajan UA, Mokdad AH.** Brief communication: the prevalence of high intake of vitamin E from the use of supplements among U.S. adults. *Ann Intern Med* 2005; 143:116-120.
 45. **Huang HY, Appel LJ.** Supplementation of diets with alpha-tocopherol reduces serum concentrations of gamma- and delta-tocopherol in humans. *J Nutr* 2003;133:3137-3140.
 46. **Van Haafte RI, Haenen GR, van Bladeren PJ, Bogaards JJ, Evelo CT, Bast A.** Inhibition of various glutathione S-transferase isoenzymes by RRR-alpha-tocopherol. *Toxicol In Vitro* 2003;17:245-251.
 47. 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.
 48. **Bieri JG.** Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status. *Am J Clin Nutr* 1973;26:382-383.
 49. **Dowd P, Zheng ZB.** On the mechanism of the anticlotting action of vitamin E quinone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8171-8175.
 50. **González-Correa JA, Arrebola MM, Guerrero A, Muñoz-Marín J, Ruiz-Villafraña D, Sánchez de la Cuesta F, et al.** Influence of vitamin E on the antiplatelet effect of acetylsalicylic acid in human blood. *Platelets* 2005; 16:171-179.
 51. **Boskovic R, Gargaun L, Oren D, Djulus J, Koren G.** Pregnancy outcome following high doses of vitamin E supplementation. *Reprod Toxicol* 2005; 20:85-88.
 52. **Stocker R.** The ambivalence of vitamin E in atherogenesis. *Trends Biochem Sci* 1999;24:219-223.
 53. **Brown KM, Morrice PC, Duthie GG.** Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers. Dose response to vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:496-502.
 54. **Weinberg RB, VanderWerken BS, Anderson RA, Stegner JE, Thomas MJ.** Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1029-1033.
 55. **Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C.** Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-1228.
 56. **Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM.** Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-1347.
 57. **Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E.** Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
 58. **Blatt DH, Pryor WA, Jialal I, Devaraj S, Carter T, Baggott JE, et al.** High-dosage vitamin E supplementation and all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005 Jul 19;143:150-155.
 59. **Jialal I, Devaraj S.** Antioxidants and atherosclerosis: don't throw out the baby with the bath water (editorial). *Circulation* 2003;107:926-928.
 60. **Jialal I, Devaraj S.** Scientific evidence to support a vitamin E and heart disease health claim: research needs. *J Nutr* 2005;135:348-353.
 61. **Stephens NG, Parsons A, 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.
 62. **Hatchcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, et al.** Vitamin E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81:736-745.
 63. **Gillilan RE, Mondell B, Warbasse JR.** Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *Am Heart J* 1977;93:444-449.
 64. **Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB.** Assessment of the safety of supplementation of different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 63:311-318.
 65. **Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM et al.** Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-1347.
 66. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183.
 67. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. A report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
 68. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/nutricion.pdf>