

CLOTILDE VÁZQUEZ

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

ANTIOXIDANTES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular se mantiene como la más importante causa de morbi y mortalidad en la mayoría de los países desarrollados, siendo cada vez más frecuente en los países en vías de desarrollo.

La arteroesclerosis es un enfermedad crónica de las arterias de mediano y gran calibre, caracterizadas por el endurecimiento y pérdida de elasticidad de su pared, que se acompaña de estrechamiento de su luz. En general, la lesión arteriosclerótica se desarrolla en tres fases: a) inicialmente aparecen estrías grasas, caracterizadas por la presencia de células espumosas cargadas de lípidos, que han surgido a partir de los macrófagos de la íntima arterial; b) posteriormente, tiene lugar la migración hacia la íntima y la proliferación de células musculares lisas, así como necrosis de células espumosas con depósitos de detritus celulares, lípidos y cristales de colesterol, culminando en la llamada placa fibrosa; c) en estadios avanzados la placa madura está formada por células miointimales que han proliferado, necrosis de células espumosas y endoteliales, hemorragia, trombosis mural y depósitos de calcio.

Al parecer existen dos mecanismos fundamentales que se asocian para iniciar y perpetuar el desarrollo de la aterosclerosis:

1) **Disfunción endotelial:** en algunas zonas el endotelio tiene una permeabilidad incrementada a las partículas LDL y otros componentes del plasma como el fibrinógeno. La interiorización de las partículas LDL en la íntima estimula el reclutamiento de monocitos, que luego son transformados en macrófagos y finalmente en células espumosas, sustrato anatomopatológico de la arteriosclerosis.

2) **Modificación oxidativa de las LDL:** hace ya 20 años se demostró que la transformación oxidativa de las LDL las hacía mucho más susceptibles de ser captadas por el endotelio y los macrófagos y que todos los componentes de la placa arteriosclerótica son capaces de oxidar las LDL. Fue lo que se llamó la «teoría oxidativa de la arteriosclerosis», que ha sido ampliamente corroborada posteriormente.

El oxígeno, liberado en la fotosíntesis, se acumuló en la atmósfera durante la segunda mitad de la existencia de la tierra. Para los organismos aerobios, incluido el *Homo sapiens*, este oxígeno es *un arma de doble filo*, ya que permite el metabolismo en condiciones aerobias, pero también es la causa de un daño reactivo a las macromoléculas. En efecto, los radicales libres son compuestos muy reactivos, capaces de dañar en el núcleo y/o membranas celulares, a moléculas tan relevantes como el ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos.

Tenemos evidencia suficiente hoy día para afirmar que la oxidación (producción de radicales libres) desempeña un papel relevante (direc-



distancia

Antioxidantes y enfermedad cardiovascular

to o indirecto) en la génesis de la aterosclerosis y el cáncer.

Los radicales libres son moléculas que contienen uno o más electrones libres. Son inestables y tienden a estabilizarse, captando electrones de las moléculas circundantes, desestabilizándolas y provocando así reacciones en cadena, en las que cada molécula implicada se convierte a su vez en reactiva.

El oxígeno tiene una gran capacidad para captar electrones, por lo que en los organismos aerobios, los radicales libres derivados del oxígeno, son a menudo los productos intermediarios de las reacciones celulares con radicales libres y la fuente endógena más importante de los mismos.

El oxígeno reactivo se forma como consecuencia de reacciones metabólicas normales (sobre todo el transporte de electrones en la mitocondria y el retículo endoplásmico) y como consecuencia de la exposición a carcinógenos ambientales como tabaco, contaminación, radiación y algunos alimentos y bebidas. El potencial oxidativo se eleva por la infección (la acción de los neutrófilos para la lisis de bacterias produce muchos radicales libres) y la inflamación crónica.

Las especies de oxígeno reactivo pueden dañar las macromoléculas proteicas, los ácidos nucleicos del ADN y ARN y saturar los dobles enlaces de los ácidos grasos de las membranas celulares, alterando en todos los casos estructura y función. Cualquiera de estos procesos puede incrementar el riesgo de cáncer:

a) En las membranas, por acción de los radicales libres se forman enlaces cruzados lípido-lípido, proteína-proteína y proteína-lípido. Además, se peroxidan los ácidos grasos insaturados y el proceso se hace autocatalítico, ya que los lípidos peroxidados son compuestos más polares

y, por tanto, inestables en el interior hidrofóbico de la membrana, con lo que aumenta la permeabilidad de ésta, dejando paso a sustancias nocivas... y, en última instancia, produciendo una posible lisis celular. Este mecanismo es crucial en el inicio de la placa arteriosclerótica.

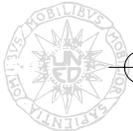
b) Algunas proteínas, sobre todo las que contienen determinados aminoácidos, son más susceptibles al daño oxidativo; también la localización de la proteína influye en la gravedad de la afectación.

c) Los radicales libres alteran la estructura del material genético, produciendo enlaces anómalos entre las dos hélices de bases púricas y pirimidínicas del ADN, con lo que se interfiere en la normal replicación celular, favoreciendo la aparición de mutaciones. El daño oxidativo al ADN ocurre diariamente a una velocidad de 10 elevado a 4 hits per cell en humanos. La mayoría, pero no todo el daño es corregido por sistemas de vigilancia interna y reparado por sistemas de reparación.

d) Potenciación de la proliferación celular: Ambas circunstancias, el daño del ADN y la proliferación celular son dos etapas vitales en la carcinogénesis.

Antioxidantes. Como hemos visto, todas las macromoléculas biológicas son termodinámicamente inestables en presencia de oxígeno nativo, por lo que es crucial para la supervivencia celular el reconocimiento de los agentes oxidantes (oxígeno reactivo y radicales libres) y enlentecimiento de los fenómenos oxidativos. La superóxido dismutasa, enzima que elimina el superóxido (producido por reducción del oxígeno nativo) es imprescindible para la vida celular.

Los antioxidantes son sustancias capaces de proteger las membranas celulares y macromoléculas, incluyendo lípidos, ADN y ARN del daño causado por las reacciones oxidativas.



distancia

Monográfico

Los requerimientos de antioxidantes dependen de la exposición a estrés oxidativo.

TIPOS DE ANTIOXIDANTES: Cada célula tiene un potencial antioxidante que incluye:

1) Elementos proteicos

1. Varias enzimas: Glutathion peroxidasa (de la que existen 2 variedades), superóxidodismutasa (de la que existen 2 variedades) y catalasa.

Actúan interfiriendo a nivel intracelular la fase de iniciación de síntesis de radicales libres, inactivando las moléculas precursoras de los mismos.

2. Proteínas unidas a hierro y cobre, como por ejemplo la ceruloplasmina, transferrina, albúmina.

2) Elementos no proteicos

1. Hidrosolubles: Ácido úrico, bilirrubina, glutathion ácido ascórbico (vitamina C).

2. Liposolubles: Vitaminas E, licopeno, beta caroteno, ubiquinol 10 (coenzima Q10), selenio y zinc.

3) Otros compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes incluyen (aunque son más limitados) algunos fitoestrógenos, algunos compuestos fenólicos y flavonoides. Los polifenoles son sustancias muy abundantes en las verduras, frutas, té, café, vino y aceite de oliva, que se comportan en parte como antioxidantes y cuyo papel en la prevención del cáncer, aunque aún poco conocido, es enormemente prometedor. Lo mismo ocurre con las antiproteasas (por ejemplo, de la patata) y otras sustancias presentes en los alimentos vegetales.

Las plantas de la tierra han desarrollado defensas antioxidantes contra el ataque oxidativo. Estos mecanismos de defensa, se han ido haciendo complejos y dependen de algunos metales (como, por ejemplo, el selenio), y de la síntesis de algunas moléculas complejas, como los polifenoles y los carotenos.

No es sorprendente, pues, que a lo largo de la evolución, estos micronutrientes se hayan con-

vertido en las defensas antioxidantes de los animales alimentados de plantas. Las hojas y los frutos maduros, como partes activas de la plantas, contienen niveles elevados de vitaminas y minerales antioxidantes (en contraste con las semillas, que contienen todo el material genético y una alta concentración de energía de reserva, pero son pobres en antioxidantes). Los homínidos primitivos tenían en su dieta elevadas concentraciones de hojas y frutos, por lo que la evolución de las rutas metabólicas ha ido en el sentido de funcionar más eficazmente en presencia de altas concentraciones de antioxidantes.

Sin embargo, la mayoría de las poblaciones modernas industrializadas ingieren bajas concentraciones de vegetales frescos y frutas maduras, por lo que el ataque oxidativo procedente del ambiente oxigenado es menos contrarrestado, facilitando la carcinogénesis y en cierto modo la lesión arteriosclerótica. A medida que se avanza en la escala evolutiva biológica, los mecanismos de protección ante la oxidación se hacen más complejos, se diversifican (para distintos tipos de estrés) y se desarrollan *amplificadores* de las señales de estrés oxidativo.

Por último, es importante conocer que las propias células *deciden* sobre su vida y muerte (apoptosis), monitorizando su balance oxidación-reducción.

Al mismo tiempo, son también necesarios mecanismos de reparación del daño oxidativo inevitable, lo que es realizado por distintas enzimas, algunas de las cuales tienen la importante misión de reparar el ADN dañado.

Entre las estrategias clásicas a seguir para la disminución de la progresión de la arteriosclerosis se incluye la lucha contra la hipertensión, el tabaquismo, la prevención y el buen control metabólico de la diabetes tipo 2 y el tratamiento de las dislipemias. Pero hay otros elementos ambientales que se han ido poniendo en juego y cobrando importancia a nivel preventivo, como son todos los factores dietéticos, entre los que destacan los antioxidantes: los carotenoides (incluyendo los licopenos) y las vitaminas E y C.

distancia

Antioxidantes y enfermedad cardiovascular

Existe una evidencia creciente que sugiere que la oxidación de las LDL es un factor determinante en la aterogénesis, ya que estas partículas oxidadas son captadas preferencialmente por los macrófagos para formar células espumosas, dañan las células endoteliales y disminuyen la movilidad de los macrófagos tisulares.

Varios estudios sugieren que la vitamina E y el Beta caroteno reducen la susceptibilidad de las partículas LDL a la oxidación *in vitro* e *in vivo*. Además, el B caroteno aumenta el HDL circulante

Algún estudio sugiere también que la vitamina C posee un efecto inhibitorio sobre la oxidación de las >LDL catalizada por el cobre.

Nutrientes antioxidantes y arterioesclerosis.

Constituyen las defensas contra el estrés oxidativo, que tomamos de los alimentos. Las vitaminas C, E y el B caroteno son potentes antioxidantes capaces de romper las reacciones en cadena iniciadas por los radicales libres. Algunos elementos traza como el zinc, el selenio y el magnesio actúan también como antioxidantes, al incorporarse a enzimas específicos con función antioxidativa.

Los antioxidantes pueden disminuir y enlentecer los procesos de arteriosclerosis debido a la capacidad que tienen de inhibir los daños oxidativos que se generan en la pared vascular. Estos mecanismos son extra e intracelulares:

- Entre los primeros destaca la inhibición de la peroxidación de las LDL (demostrado para la vitamina C y el alfa tocoferol).
- Entre los intracelulares destaca, además de la disminución de la oxidabilidad de las LDL, la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de los componentes de la placa. Así, se produce disminución del reclutamiento de monocitos → menos células espu-

mosas, y decremento de la citotoxicidad de las LDL, conduciendo a una menor apoptosis (→ menos detritus celulares y menor respuesta inflamatoria). Esto está demostrado para la vitamina C, alfa tocoferol y otros.

Carotenos. Constituyen un conjunto de compuestos liposolubles y pigmentados, naturalmente presentes en frutas y verduras (muy abundantes en aquellas de color verde o rojizo intenso), y con propiedades antioxidantes.

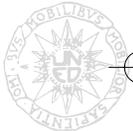
De entre ellos, el más activo es el B-caroteno (la mayor fuente de vitamina A). Su estructura, con 11 dobles enlaces, explica su capacidad para reducir radicales libres. Tiene la facultad de liberar en forma de calor la energía producida en el proceso de captación del electrón, recuperando así su nivel energético original. El B-caroteno, pues, no se consume en la reacción y puede reducir más de 1000 moléculas de oxígeno.

La capacidad antioxidante del B-caroteno es máxima para bajas presiones de oxígeno y su acción es complementaria a la de otros antioxidantes en fase lipídica.

En relación específica con la arteriosclerosis no se ha logrado demostrar nada en estudios *in vitro* y en estudios epidemiológicos. Como luego veremos, los resultados son contradictorios.

Licopeno. Es un carotenoide lipídico sin acción vitamínica, que ha sido implicado como potente antioxidante, tanto en la prevención de la carcinogénesis como en el bloqueo biomolecular de la aterogénesis. Es uno de los que primero se agotan por la exposición al humo del tabaco. Se encuentra, sobre todo, en el tomate, la sandía y la papaya. Su absorción aumenta en un medio lipídico (ejemplo, ensalada de tomate con aceite de oliva o gazpacho andaluz).

Las vitaminas C y E son las que han demostrado *in vitro* la mayor capacidad antiaterogénica:



distancia

Monográfico

Vitamina E. Es el principal antioxidante celular liposoluble. Actúa interrumpiendo la cadena de reacciones que generan radicales libres en distintos tejidos (de hecho se ha sugerido un efecto *barredor de radicales libres* posterior a la presentación de un IAM, aunque es especialmente eficaz para prevenir la peroxidación lipídica. Es muy eficaz en la membrana y a altas presiones de O₂, revirtiendo la peroxidación. En relación con la arteriosclerosis se ha demostrado: a) Disminución de la 5 Ciclooxygenasa (disminuyendo la cantidad de sustancias proinflamatorias como el ácido araquidónico y b) Disminución de la actividad proteinquinasa → disminución de la agregación de las plaquetas y decremento de la proliferación de las células musculares lisas.

Por otro lado, la vitamina E es un potente inmunostimulador, inhibe la formación de mutágenos, repara membranas y ADN dañado y bloquea la formación de nitrosamina. Se encuentra en aceites, huevos, nueces, plantas verdes, leche entera, hígado, aceite de germen de trigo. Sus necesidades varían en relación con la ingesta de poliinsaturados.

Vitamina C. Su acción antioxidante radica en su capacidad para ceder 1 ó 2 electrones. Actúa en medio acuoso. Los mecanismos de acción demostrados para la vitamina C son: a) barrimiento de radicales libres en medio acuoso, sobre todo en los individuos expuestos al humo del tabaco; b) evitar la fijación del cobre en la Apo B 100, otorgando resistencia a la oxidación de LDL mediada por el cobre; c) destrucción de los peróxidos ya formados, d) potenciación de la vitamina E, al preservarla (regenerarla) y e) mejoría de la vasodilatación mediada por el óxido nítrico (NO).

También posee un efecto directo anticancerígeno, al modular el metabolismo de los fagocitos activados y la formación de nitrosaminas. Los posibles mecanismos de la vitamina C incluyen la acción antioxidante, el bloqueo de la formación de nitrosaminas y mutágenos fecales, la acción inmunostimuladora y la aceleración de la función detoxificadora hepática.

Se encuentra en grandes cantidades en las frutas cítricas, la fresa y fresón, el tomate el

perejil crudo y la patata cruda o cocida al vapor.

Selenio. Su acción antioxidante se debe a la regulación de la enzima glutatiónperoxidasa, que es selenio dependiente. Actúa sinérgicamente con la vitamina E, impidiendo la peroxidación lipídica. La glutatiónperoxidasa es muy abundante en el sistema retículo endoplásmico, donde evita la autodestrucción de los macrófagos por los radicales libres.

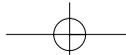
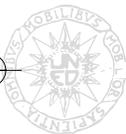
Polifenoles. Son sustancias presentes sobre todo en hojas, frutos, corteza y madera de vegetales que poseen varios anillos fenólicos unidos por diferentes radicales hidrocarbonados que les otorgan su especificidad. Los más estudiados son los presentes en el té y en el vino.

Otros micronutrientes como el zinc, magnesio, cobre, hierro y manganeso tienen también, aunque en menor medida, actividad protectora contra los radicales libres, ya que son necesarios para la correcta función de las metaloenzimas antioxidantes: superóxidodismutasa, ceruloplasmina y catalasa.

Existen interacciones muy interesantes entre los nutrientes antioxidantes. Las más importantes o conocidas son la capacidad regeneradora de vitamina E que posee la vitamina C, y la protección que la vitamina E ejerce sobre los enlaces dobles del B-caroteno.

En las últimas décadas, el efecto protector potencial de estos nutrientes ha atraído considerable interés científico, ya que un porcentaje considerable de la población de países desarrollados parece consumirlos en cantidades insuficientes o mostrar un status vitamínico *border line*.

Datos epidemiológicos que relacionan el estatus vitamínico de antioxidantes y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios *in vitro* citados animaron a realizar estudios epidemiológicos que relacionasen la ingesta de antioxidantes y enfermedad cardiovascular *mayor*, es decir, IAM fatal (muer-



distancia

Antioxidantes y enfermedad cardiovascular

te antes de 28 días postinfarto), IAM no fatal y acontecimientos cerebrovasculares.

Tras la descripción de la *paradoja francesa* (dieta rica en grasa saturada y baja tasa de enfermedad coronaria) se despertó un gran interés por el papel que la ingesta de antioxidantes pudiese tener. Todos los primeros estudios transversales realizados mostraron una fuerte correlación inversa entre la ingesta y los niveles séricos de antioxidantes y la mortalidad cardiovascular.

La mayor parte de estudios de

esta índole son trabajos que relacionan la ingesta de frutas y vegetales y la prevención de enfermedad cardiovascular, y han sido analizados en un metanálisis de estudios de cohorte en los que se investigaba la relación entre cardiopatía isquémica y la ingesta de frutas, verduras, fibra, vitamina C y carotenoides, ajustando para otras posibles variables de confusión. La conclusión es que el consumo de frutas y verduras en el percentil 90 de la población estudiada disminuye en una 15% el riesgo de cardiopatía isquémica, comparado con el consumo en el P 10.

Los estudios observacionales que analizan la ingesta de micronutrientes aislados y su relación con la enfermedad cardiovascular ofrecen resultados contradictorios.

Así ocurre con la vitamina C, en que algunos estudios como el ARIC (transversal) y el CLAS, así como el NHANES no encuentran beneficio. Sin embargo, en el estudio KUOPIO, en que se analizan los niveles séricos, se concluye que la deficiencia de vitamina C supone un RR de 1.49 de padecer enfermedad cardiovascular tras 7 años de seguimiento.

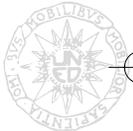
Dada la inconsistencia de resultados de los estudios epidemiológicos observacionales, se ha postulado que el efecto positivo de la vitamina C puede estar en la estabilización de la placa y prevención de acontecimientos agudos coronarios.

Con respecto a los carotenoides, los diferentes estudios observacionales (Rotterdam, HPFS, EURAMIC) muestran una relación beneficiosa sólo entre los fumadores y exfumadores y, además, dicha asociación desaparece al corregir para licopeno. La posible explicación radica en la comprobación experimental de que el humo del cigarrillo es capaz de destruir varios antioxidantes en el plasma, siendo el licopeno el primero en desaparecer. Los betacarotenos pueden actuar simplemente como indicadores de la ingesta de licopeno u otros carotenoides.

En cuanto a la vitamina E, cabe destacar el Nurses Health Study (84.245 enfermeras, seguidas durante 8 años), en el que se observó un RR de 0.6 entre las mujeres del quintil más alto de consumo con respecto a las del quintil más bajo, el estudio EPESE realizado entre personas de edades avanzadas (11.178 personas con edades entre 67 y 105 años, con seguimiento de 7 años promedio). Se calculó un RR de 0.6 de mortalidad total y un RR de mortalidad cardiovascular entre usuarios de suplementos de vitamina E al comienzo del estudio respecto a los no usuarios.

Los estudios citados en el apartado anterior son casi todos observacionales y de índole ecológica (algunos casos y controles o de cohortes), los cuales consisten en comparar las enfermedades de grupos poblacionales que se diferencian en sus hábitos alimentarios, pero estos grupos se distinguen, por numerosísimos, otros datos ambientales y genéticos, por lo que establecer una relación causal es imposible. Los sesgos derivados de que las personas que mejor comen o toman suplementos son las más preocupadas por su salud, no se pueden obviar.

En los estudios transversales, se mezclan numerosos factores de confusión y posibles sesgos, dado que la en mayoría de sociedades los individuos con menor ingesta de frutas y verduras



distancia

Monográfico

son los que presentan también más factores de riesgo cardiovascular.

En los estudios de casos y controles se analiza la ingesta habitual de antioxidantes (o sus niveles séricos) de un grupo que padece cáncer (casos) y se comparan con un grupo control; su mayor limitación es que resulta imposible saber si los niveles de los casos existían ya antes del comienzo de la enfermedad o han descendido como consecuencia de ella.

Los estudios prospectivos (de cohortes) tienen menos sesgos: consisten en estudiar algún rasgo de una población (en este caso ingesta de antioxidantes o niveles séricos) y observarla a lo largo de un período, para conocer quiénes desarrollan la enfermedad. También este tipo de estudios ha podido poner de manifiesto el efecto protector de los antioxidantes frente al cáncer, lo que permite sentar una relación entre ambos datos, pero aún no una relación causal segura, pues podría ser que la elevada ingesta de antioxidantes se asociara a una menor incidencia de otro factor, que sería el verdadero responsable del cáncer. Es por ello que son precisos estudios de intervención para comprobar un vínculo causal.

Estudios de intervención. La recopilación de trabajos de este tipo nos muestra que existen dos clases: 1) aquellos realizados en sujetos de alto riesgo (intervención *secundaria*) y 2) los realizados en personas sin riesgo aparente o historia anterior de la enfermedad.

1) En sujetos de riesgo: Algunos ensayos han mostrado la utilidad del Beta caroteno para revertir la leucoplasia oral o prevenir (como Beta caroteno o en combinación con vit A) el cáncer oral en individuos de alto riesgo. Un gran estudio realizado en China con más de 3.000 sujetos con displasia de esófago mostró un efecto muy débil en 6 años del suplemento de Beta caroteno y un multivitamínico, efecto que podría haber sido mayor de ampliarse el período de observación.

2) En sujetos sin riesgo conocido: En los últimos 3 años se han realizado varios estudios de

intervención doble ciego y randomizados, en población general:

- El estudio de Linxian, región de China¹ con una tasa muy alta de cáncer de esófago y estómago, la suplementación (15 mg. de B-caroteno, 30 mg. de vitamina E y 50 ugr de se) al 50% de casi 30.000 individuos con Beta caroteno, vitamina E y selenio durante 5 años, a dosis moderadas, redujo la mortalidad total en un 9%, la de cancer en general en un 13% y la de cáncer de estómago en un 23%.

- El estudio ATBC se desarrolló en Finlandia² en, igualmente, casi 30.000 varones de 50-59 años, muy fumadores, administrando vitamina E (50 mg/día) o Beta caroteno (20 mg/día), doble ciego. El estudio fue interrumpido al demostrar el Comité Ético de seguimiento que el grupo suplementado con Beta caroteno desarrollaba más eventos. En efecto, los individuos suplementados presentaron un 11% más de mortalidad cardiovascular y un riesgo de IAM idéntico al de los individuos con placebo.

- El estudio CARET³ se planteó como un doble ciego randomizado para evaluar el efecto protector del Beta caroteno y la vitamina A como tal sobre la génesis de cáncer de pulmón en 18.314 individuos muy fumadores o trabajadores del asbesto. Recibían 30 mg/día de B-caroteno + 2.500 UI de retinol o placebo de manera aleatoria. El ensayo fue asimismo interrumpido a los 4 años (casi 2 años antes de la finalización prevista) por comprobarse que la suplementación aumentó un 26% las muertes por enfermedad cardiovascular y la tasa de cáncer.

- El *Physicians Health Study*⁴ se diseñó empleando aspirina (325 mg/48 horas), Beta caroteno (50 mg /48 horas), ambos o placebo (de forma randomizada) a un grupo de 22.000 médicos americanos de entre 40 y 84 años. Tras un seguimiento de 12 años, no pudo mostrarse ningún efecto positivo (tampoco negativo) en ninguno de los subgrupos de tratamiento en cuanto

¹ Blott et al., *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1483.

² ATBC, *N Engl J Med* 1994; 330:1029.

³ Ommen et al., *N Engl J Med* 1996; 334:1150.

⁴ Hennecken et al., *N Engl J Med* 1996; 344:1145.

distancia

Antioxidantes y enfermedad cardiovascular

a mortalidad total, mortalidad específica por cáncer o enfermedad cardiovascular.

- En el estudio CHAOS⁵ se incluyeron 2.002 pacientes con enfermedad coronaria previa a los que se suplementó o no aleatoriamente, con 50 mg. de vitamina E/día y no se encontraron diferencias.

- El estudio GISSI, en el que se suplementó con 300 mg. de vitamina E durante 3,5 años, frente a placebo en 11.324 supervivientes de un infarto de ambos sexos, no se encontraron tampoco diferencias.

- En el estudio HOPE (9451 pacientes >55 años con enfermedad coronaria o diabetes previa) tampoco se observó efecto de la suplementación con 400 mg. día de vitamina E en un seguimiento de 4,5 años.

Las aparentes discrepancias de los 4 estudios pudieran ser explicadas por la naturaleza distinta de las poblaciones estudiadas (de riesgo o no), las diferentes dosis del suplemento, el número de antioxidantes utilizado y el tipo de asociación entre ellos. Los resultados mostrados en dos de los estudios citados, junto con otros datos posteriores, permiten afirmar que el suplemento a altas dosis de un solo nutriente a población de riesgo puede ser perjudicial. Se ha comprobado que el Betacaroteno a altas dosis inhibe la absorción de varios carotenoides esenciales, especialmente la luteína, que ha demostrado una asociación negativa con la enfermedad cardiovascular.

En un intento de esclarecer si las dosis más fisiológicas y combinadas de micronutrientes son efectivas, se diseñó el estudio SUVIMAX, ensayo clínico poblacional para evaluar el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular y sobre la mortalidad total de un suplementación a dosis fisiológicas de Beta caroteno, vitamina E, sele-

nio, zinc y vitamina C. En concreto, SU.VI.MAX es un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en 8.000 adultos franceses que utiliza una combinación a dosis nutricionales de cinc, vitamina C, E, selenio y Beta caroteno a dosis nutricionales, frente a placebo. La hipótesis que lo fundamenta es que probablemente el menor riesgo se asocia con el consumo (como en el caso de frutas y verduras abundantes) de múltiples micronutrientes con función antioxidantes y a dosis fisiológicas o nutricionales.

Ventajas de las dosis fisiológicas

o nutricionales de micronutrientes en la prevención de las enfermedades crónicas. Tres tipos de argumentos justifican el uso de dosis nutricionales en la prevención del cáncer:

- 1) Los niveles de ingesta asociados a protección en los estudios epidemiológicos de tipo ecológico son nutricionales.
- 2) En los estudios de intervención citados, el uso de altas dosis ha demostrado no tener efecto o ser perjudicial.

- 3) Los antioxidantes, como los radicales libres, son sustancias complejas con un amplio espectro de acciones beneficiosas y de potenciales efectos tóxicos. Una tasa normal de producción de radicales libres a nivel celular es beneficiosa, ya que aumenta la resistencia celular antioxidante, tiene efecto bactericida y cierta acción estimuladora de linfos T, pero, además, inducen un proceso genéticamente determinado, llamado apoptosis (muerte celular programada), por el cual algunas células infectadas o dañadas por carcinógenos se suicidan de manera *altruista*, impidiendo así el inicio de un proceso maligno o la extensión de una infección. Un exceso de antioxidantes podría impedirlo. Los efectos negativos han sido documentados y podrían explicar los efectos aparentemente carcinógenos de las altas dosis de Beta caroteno en los estudios ATBC y CARET.

En la mayoría de sociedades, los individuos con menor ingesta de frutas y verduras son los que presentan también más factores de riesgo cardiovascular.

⁵ Cambridge Heart and antioxidants Study.

distancia

Monográfico

4) Las altas dosis de antioxidantes se comportan como pro-oxidantes, debido a complejos mecanismos en los que intervienen también ciertos metales.

Ventajas de los antioxidantes utilizados a bajas dosis y en combinación. Las vitaminas y minerales antioxidantes se relacionan entre sí de forma compleja, constituyendo un auténtico *ecosistema*. Es conocida la interacción entre alfa tocoferol y vitamina C, ya que ésta última regenera el radical alfa-toceroxil, por lo cual la acción antioxidante de ambos se potencia. Similar acción sinérgica ha sido demostrada para la vitamina E y el Beta-caroteno. La combinación de los tres puede ser enormemente efectiva *in vivo*, donde la concentración de oxígeno es baja. Además, la eficacia oxidativa de cada nutriente antioxidante es diferente y actúan ante distintos tipos de estrés. Su localización en la membrana celular es, asimismo, distinta y complementaria.

Por último, la complementariedad de nutrientes antioxidantes se concreta en la especificidad distinta de éstos en los diferentes tejidos. Y en el interior de la célula, cada compartimento tiene su sistema antioxidante:

Perosixomas: Catalasa.

Mitocondria: Superóxidodismutasa.

Membranas: vitamina E, Beta caroteno y ubiquinona, glutathion peroxidasa y un tipo de superóxido dismutasa.

El ácido ascórbico (vitamina C) actúa en fase acuosa, mientras que el la vitamina E y Beta caroteno actúan en el compartimento lipídico.

En el año 2003 finalizó el estudio SU.VI.MAX. Las conclusiones más importantes del estudio han sido:

1) El estatus nutricional en antioxidantes es deficiente en un porcentaje de adultos franceses, cercano al 30% en varones y menor en mujeres (10%).

2) El suplemento en antioxidantes demuestra disminuir significativamente el riesgo relativo de mortalidad en varones.

3) El suplemento en antioxidantes demuestra disminuir significativamente el riesgo relativo padecer cualquier tipo de cáncer, en varones pero no en mujeres.

4) No se observa efecto protector sobre la enfermedad cardiovascular en ninguno de los dos sexos.

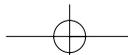
5) Posiblemente, pues, el efecto protector del suplemento de antioxidantes, a dosis nutricionales sólo en varones, se deba a la corrección de su estado deficitario de partida.

Conclusión. Los antioxidantes son sustancias imprescindibles para la vida de los seres aerobios, como el hombre. Muchos de ellos nos llegan a partir de las plantas que, a lo largo de la evolución del planeta, han ido enriqueciéndose en sistemas de defensa antioxidantes cada vez más complejos.

Las modificaciones oxidativas de la membrana endotelial, junto con la oxidación de las lipoproteínas que transportan el colesterol (las LDL) son acontecimientos que desempeñan un papel importante en la compleja patogenia de la arteriosclerosis, sustrato anatomopatológico de la enfermedad cardiovascular.

Una gran cantidad de estudios experimentales básicos y observacionales de población han fundamentado la *teoría oxidativa de la arteriosclerosis*. Sin embargo, hasta el momento actual, los ensayos clínicos poblacionales (los únicos capaces de demostrar relaciones de causalidad) con suplementos de Beta caroteno en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular han sido decepcionantes. Y, en el caso de las vitaminas E y C, han dado resultados contradictorios, lo que impide dar un consejo nutricional de suplementación *basado en evidencias*.

Como en otras áreas de rápido desarrollo de conocimientos, la relación antioxidantes-enfermedad cardiovascular se conoce aún de manera incompleta. Cada mes que pasa se conocen nuevos datos. Los resultados de futuros estudios observacionales, metabólicos y de intervención harán evolucionar los conocimientos y, por tanto, también las recomendaciones.



 distancia

Antioxidantes y enfermedad cardiovascular

Lo que sí parece evidente es que los estados deficitarios en nutrientes antioxidantes predispondrían a padecer enfermedades degenerativas, neoplásicas o cardiovasculares, pero su corrección debe realizarse de forma combinada y fisiológica.

Cualquier afirmación en relación a la nutrición debe hacerse, pues, desde la prudencia de una ciencia que progresa, pero no nos debe restar energía en el intento de contrarrestar unos cambios alimentarios que nos apartan bruscamente de la adecuación al medio y de unas ventajas evolutivas.

BIBLIOGRAFÍA

- ALLARD, J. P., ROYALL, D., KURIAN, R., MUGGLI, R., JEEJEBHOY, K. N. (1994): «Effects of Beta carotene supplementation on lipid peroxidation in humans». *Am J Clin Nutr*.
- BEAGLEHOLE, R. (1999): «International trends in coronary heart disease, mortality and incidence rates». *J Cardiovasc Risk*, 6:63-68.
- BLOCK, G., PATTERSON, B., SUBAR, A. (1992): «Fruitt, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence». *Nutr Cancer*, 18:1-29.
- FERNÁNDEZ, J. D., SALAS, J. (1995): «Vitaminas y minerales con función antioxidante». En: Serra, L. L., Aranceta, J., Mataix, J. (eds.). *Nutrición y salud pública*. Masson, Barcelona, págs. 202-207.
- HENNEKEN, C. H., et al. (1996): «Lack of effect of long-term supplementation with Beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular diseases». *N Engl J Med*, 334:1145-1149.
- LAW, M. R., MORRIS, J. K. (1998): «By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease?». *Eur J Clin Nutr*, 52:549-56.
- HERCBERG, S., GALÁN, P., PREZIOSI, P., ALFAREZ, M. J., VÁZQUEZ, C. (1998): «The potential role of antioxidant vitamins in preventing cardiovascular diseases and cancers». *Nutrition*, 14:513-520.
- GALÁN, P. (1996): «Alimentos "inteligentes"». Un reto hacia el futuro». *Alimentación, Nutrición y Salud*, 3:72-77.
- GERMAN, J. B. (1995): «Micronutrients and cancer: vitamins, antioxidants and nutrients in cancer prevention». En: Sachet (ed.). *Nutrition and cancer*. CERIN. Pars, págs. 167-193.
- MARCHIOLI, R. (1999): «Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data». *Pharmacol Res*, 40:227-238.
- MENDÍVIL, C. O., SIERRA, I. D., PÉREZ, C. E., HERNÁNDEZ, B. (2002): «Antioxidantes y enfermedad vascular». *Clin Invest Arterioscl*, 14:26-40.
- NIKI, E., NOGUCHI, N., et al. (1995): «Interaction among vitamin C, vitamin E and Beta carotene». *Am J Clin Nutr*, 62:1322S-1326S.
- OMMENN, G. S. et al. (1996): «Effects of a combination of Beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease». *N Engl J Med*, 334:1150-1155.
- VÁZQUEZ, C. (1996): «La aparente inocencia de los suplementos vitamínicos». *Alimentación, Nutrición y Salud*, 3:67.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND AND AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (1997): *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. American Institute of Cancer Research. Washington.

